

# Kan Kültürlerinden İzole Edilen MRSA Suşlarının Vankomisin MİK Değerlerinin Beş Yıllık Bir Dönemde Değerlendirilmesi

## Evaluation of Vancomycin MIC Values of MRSA Strains Isolated from Blood Cultures During a Five-Year Period

Gözde ÖNGÜT,<sup>a</sup>  
Dilara ÖĞÜNÇ,<sup>a</sup>  
Betül ÖZHAK BAYSAN,<sup>a</sup>  
Davut ERTEKİN,<sup>a</sup>  
Duygu DAĞLAR,<sup>b</sup>  
Levent DÖNMEZ,<sup>c</sup>  
Özge TURHAN,<sup>d</sup>  
Dilek ÇOLAK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji AD,  
<sup>b</sup>Halk Sağlığı AD,  
<sup>c</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji AD,  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>d</sup>Mikrobiyoloji Laboratuvarı,  
Serik Devlet Hastanesi,  
Antalya

Geliş Tarihi/Received: 28.08.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 18.02.2013

Bu çalışma, 1. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (12-16 Kasım 2011, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dilara ÖĞÜNÇ  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Antalya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dogunc@akdeniz.edu.tr

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde, kan kültürlerinden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatlarına ait vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MİK) beş yıllık periyotta değerlendirilmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2007-2011 yılları arasında gönderilen kan kültürlerinden izole edilen, toplam 84 MRSA suşu çalışmaya alındı. İzolatların vankomisin duyarlılıkları E test yöntemiyle, üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Her bir yıl için ölçülen MİK değerleri aritmetik ve geometrik ortalama olarak hesaplandı, yıllar arasında ortalama değerler arasında farklılık SPSS programında (versiyon 16.0) "ANOVA" ve "doğrusal ilişkinin testi" ile analiz edildi. **Bulgular:** 2007 yılında 31, 2008 yılında 15, 2009 yılında 21, 2010 yılında on ve 2011 yılında yedi tane olmak üzere, toplam 84 MRSA izolata karşı vankomisin MİK değerleri incelendiğinde; 68 izolat için MİK değerinin 1 µg/ml, sekiz izolat için 1,5 µg/ml, beş izolat için 0,75 µg/ml, iki izolat için 0,5 µg/ml ve bir izolat için 0,19 µg/ml olduğu saptandı. 2011 yılında toplam yedi izolattan üçü için vankomisin MİK değeri 1,5 µg/ml idi. MRSA izolatları için vankomisin MİK tepe değerinin 2007-2010 yılları arasında 1 µg/ml olarak sabit kaldığı, 2011 yılında ise 1 µg/ml ve 1,5 µg/ml olarak değişiklik gösterdiği belirlendi. Her bir yıla ait vankomisin ortalama MİK değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmazken (p=0,058), genel değerlendirmede yıllara göre izlenen vankomisin ortalama MİK artış trendinin anlamlı olduğu görüldü (lineerlik için p=0,010). **Sonuç:** Çalışmamız sonucunda, MRSA klinik izolatlarına ait yıllık ortalama vankomisin MİK değerlerinde anlamlı düzeyde bir artış eğiliminin gözlenmesi, merkezimizde MRSA izolatlarında azalan vankomisin duyarlılığı konusunda dikkatli olmamız gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Vankomisin; metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; mikrobiyal duyarlılık testleri

**ABSTRACT Objective:** This study aimed to evaluate the vancomycin minimum inhibitory concentration (MIC) of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) blood culture isolates in Akdeniz University Hospital over a 5-year period. **Material and Methods:** A total of 84 MRSA strains isolated from blood cultures between 2007 and 2011 at Akdeniz University Hospital Microbiology Laboratory were included in the study. Vancomycin MIC testing of the isolates was performed using E test method according to the manufacturer's instructions. The mean MIC and geometric mean MIC were calculated for each year and the differences between years were analyzed with SPSS (version 16.0) one-way analysis of variation (ANOVA) and the test of linearity. **Results:** Among 84 MRSA isolates including 31 isolates in 2007, 15 isolates in 2008, 21 isolates in 2009, 10 isolates in 2010 and 7 isolates in 2011, for 68, eight, five, two and one isolates, respectively, vancomycin MICs were 1 µg/ml, 1.5 µg/ml, 0.75 µg/ml, 0.5 µg/ml and 0.19 µg/ml, respectively. In 2011, for three of the seven isolates vancomycin MIC was 1.5 µg/ml. The vancomycin MIC modes remained fixed through the period from 2007 to 2010, as being 1 µg/ml and varied to 1 µg/ml and 1.5 µg/ml in 2011. When compared with each other, there were no significant differences between the years for the mean MICs (p=0.058), but the trend in increase in the vancomycin mean MIC over years was found to be significant (p=0.010). **Conclusion:** As a significant tendency toward increasing vancomycin mean MIC over years has been demonstrated, we should be aware of the decrease in vancomycin susceptibility in MRSA clinical isolates in our institution.

**Key Words:** Vancomycin; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; microbial sensitivity tests

doi: 10.5336/medsci.2012-31736

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(4):1017-21

**M**etisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) hem hastane hem de toplum kökenli enfeksiyonların önemli bir nedenidir.<sup>1</sup> 1961 yılında ilk metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşu saptanmış, 1980'li yılların ortalarında önce koagülaz negatif stafilokoklar daha sonra *S. aureus* suşlarında metisilin direncinde belirgin artış meydana gelmiştir.<sup>2-7</sup> Bunun sonucunda bu suşlarla meydana gelen ciddi enfeksiyonların tedavisinde tercih edilen antimikrobiyal ajan olan vankomisin kullanımı artmıştır. Ancak 1997 yılında Japonya'dan vankomisine azalmış duyarlılık gösteren ilk *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) suşu bildirilmiş ve bunu diğer bildiriler izlemiştir.<sup>8-10</sup> Haziran 2002'de ise Amerika Birleşik Devletleri'nin Michigan eyaletinde, 40 yaşında diyalize giren bir erkek hastanın kateter ucundan ilk vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* (VRSA) suşu izole edilmiştir.<sup>11,12</sup> VRSA, *vanA* geni varlığına bağlı gelişen ve vankomisin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri  $\geq 16\mu\text{g/mL}$  olan suşları ifade eder. Ocak 2010 tarihi itibarıyla on tanesi ABD, ikisi Hindistan ve İran'dan olmak üzere toplam 12 adet olan rapor edilmiş VRSA suş sayısı, çeşitli ülkelerden yeni bildirimlerin eklenmesi ile artmaya devam etmektedir.<sup>13-15</sup> Vankomisine orta duyarlı suşlar (VISA) MİK değeri  $4-8\mu\text{g/mL}$  olan suşlardır ve nadir görülmektedir. Heterojen VISA (hVISA) MİK değeri  $1-2\mu\text{g/mL}$  olan ancak alt popülasyonu VISA veya VRSA (1.000.000 bakteride 1 bakteri veya daha azı dirençlidir) olan suşlardır. hVISA prevalansı, tanımı ve saptanmasında kullanılan tarama yöntemlerinin, coğrafi bölgelerin, merkezlerin ve hasta popülasyonlarının farklılığına bağlı olarak, çeşitli çalışmalarda %0'dan %74'e varan değişken oranlarda bildirilmektedir.<sup>16-22</sup> Son yıllarda bir çok merkez tarafından Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre vankomisine duyarlı olan MRSA suşları arasında MİK creep fenomeninin gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>23,24</sup> MİK creep, vankomisine duyarlı suşlar arasında vankomisin MİK değerinin artışı ifade etmektedir. Burada asıl endişe MİK değerinin artışı ile birlikte vankomisin etkinliğinin tedrici olarak azalmasıdır.<sup>25</sup>

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen MRSA

suşlarının vankomisin MİK değerlerinin yıllara göre (2007-2011) değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

2007-2011 yılları arasında, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinden izole edilen toplam 84 MRSA suşu çalışmaya alınmıştır. Kan kültüründe üreme sinyali saptanan şişelerden Gram boyama yapıldıktan sonra, primer kültür besiyeri olarak %5 defibrine koyun kanı içeren Columbia blood agar besiyerine pasaj yapılmıştır. 18-24 saat inkübasyon sonrası besiyerinde üreyen kolonilerden Gram boyama, katalaz ve tüp koagülaz testleri yapılarak *S. aureus* olarak tanımlanan izolatlarda metisilin direnci varlığı, sefoksitin diski kullanılarak yapılan disk difüzyon testi ve BD Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile araştırılmıştır.<sup>26</sup> İzolatların vankomisin duyarlılıkları E test yöntemiyle (Biomerieux, Fransa) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Kalite kontrol suşu olarak ATCC *S.aureus* 43300 suşu kullanılmıştır.

VISA tarama yöntemi olarak makrometod E test yöntemi kullanılmıştır. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda Brain heart infusion (BHI) broth besiyerinde McFarland 2 bulanıklığına eşdeğer bulanıklıkta hazırlanan bakteri süspansiyonlarından  $200\mu\text{L}$  alınarak  $90\text{ mm}$  çapında BHI agar plaklarına yayılmıştır. Yaklaşık 15 dakika biyogüvenlik kabininde besiyeri yüzeyi kuruyuncaya dek beklenmiş ve E test stripleri yerleştirilmiştir. Plaklar 48 saat  $35^\circ\text{C}$  de inkübe edilmiş ve MİK değeri  $8\mu\text{g/mL}$  ve üzeri olan suşlar VISA pozitif kabul edilmiştir.<sup>27</sup>

Her bir yıl için ölçülen MİK değerleri aritmetik ve geometrik ortalama olarak hesaplanmış, yıllar arasında ortalama değerler arasında farklılık SPSS programında (versiyon 16.0) "ANOVA" ve "doğrusal ilişkinin testi" ile analiz edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan, 2007 yılına ait 31, 2008 yılına ait 15, 2009 yılına ait 21, 2010 yılına ait on ve 2011 yılına ait yedi izolat olmak üzere, toplam 84 MRSA izolatının MİK değerleri saptanmıştır. İzolatlar

**TABLO 1:** Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarına ait vankomisin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin yıllara göre dağılımı.

Yıl (suş sayısı)	MİK (µg/ml)					Aritmetik ortalama ± SD	Geometrik ortalama
	0,19	0,50	0,75	1,00	1,50		
2007 (31)	1	1	5	23	1	0,93 ± 0,21	0,90
2008 (15)	-	-	-	13	2	1,07 ± 0,18	1,06
2009 (21)	-	-	-	20	1	1,02 ± 0,11	1,02
2010 (10)	-	-	-	9	1	1,05 ± 0,16	1,04
2011 (7)	-	1	-	3	3	1,14 ± 0,38	1,08
2007-11 (84)	1	2	5	68	8	1.01 ± 0,20	0,99

arasında VRSA veya VISA saptanmamıştır. İzolatlara ait vankomisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı Tablo 1'de, vankomisin MİK değerlerinin yıllara göre aritmetik ve geometrik ortalamaları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda MRSA izolatları için vankomisin MİK tepe değerinin 2007-2010 yılları arasında sabit kaldığı ve 1 µg/mL olduğu, 2011 yılında ise 1 µg/mL ve 1,5 µg/mL olarak değişiklik gösterdiği saptanmıştır.

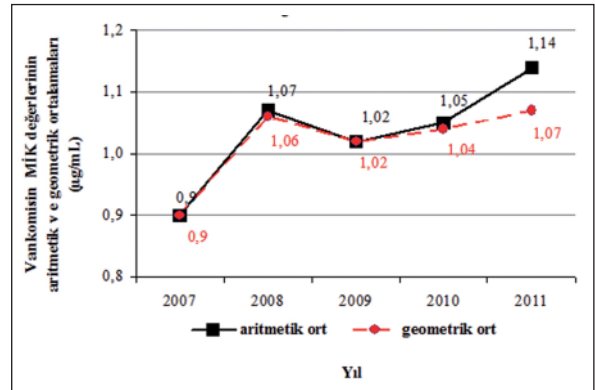
Her bir yıla ait ortalama MİK değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmazken ( $p=0,058$ ), genel değerlendirmede yıllara göre izlenen artış trendinin anlamlı olduğu görülmüştür (doğrusallık için  $p=0,010$ ).

## TARTIŞMA

*S. aureus*'ün etken olduğu bakteremili hastalarda vankomisin MİK değerinin yüksek oluşu uzamış bakteremi ve mortalitenin artışı ile ilişkilendirilmektedir.

Çalışmamızda beş yıllık periyotta kan kültürlerinden izole edilen MRSA izolatlarında vankomisin MİK değerlerinin ortalaması incelendiğinde, yıllar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak MİK değerlerinin yıllar içinde artış trendinin anlamlı olduğu görülmüştür.

Wang ve ark., 2000-2004 yılları arasında beş yıllık periyotta gerçekleştirdikleri, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 6003 *S.aureus* suşunu içeren çalışmalarında, MİK değeri 1 µg/mL olan suşların oranının 2000 yılında %19,9 iken 2004 yılında %70,4'e yükseldiğini saptamışlar, *S.aureus* klinik izolatları için vankomisin MİK'lerinde artış



**ŞEKİL 1:** Vankomisin MİK değerlerinin yıllara göre aritmetik ve geometrik ortalamaları.

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon.

(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

eğiliminin olduğunu vurgulamışlardır.<sup>23</sup> Bu çalışmada MİK creep'in MRSA izolatlarının yanı sıra MSSA izolatlarında da saptandığı gösterilmiştir.<sup>23</sup> Çalışmamızda da her bir yıla ait ortalama MİK değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmazken, genel değerlendirmede yıllara göre izlenen artış eğiliminin anlamlı olduğu saptanmıştır.

Steinkraus ve ark. çalışmalarında, 2001 ve 2005 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen 662 MRSA izolatında vankomisin MİK değerlerini belirlemişlerdir.<sup>24</sup> Araştırmacılar, 2001 yılında MİK değeri 1 µg/mL olan suşların oranı %16 iken, 2005 yılında bu oranın %69'a yükseldiğini, 2001 yılında MİK değeri >1µg/mL olan suş saptanmazken, 2005 yılında suşların %7'sinin MİK değerinin 1 µg/ml'nin üzerinde olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, vankomisin MİK değerlerinin geometrik ortalamasında çalışma periyodu süresince, bizim çalışmamıza benzer şekilde 1,5 kat artış gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>24</sup>

MİK creep fenomeninin varlığı merkezden merkeze değişmektedir. Yukarıdaki çalışmalarda elde edilen sonuçların aksine, MRSA suşlarında vankomisin MİK değerlerinde değişimin olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>20,28-30</sup> Ülkemizde Azap ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 2002-2005 yılları arasında hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen 77 MRSA suşunda, vankomisin MİK'leri belirlenmiş ve yedi yıl önce aynı birimde yapılan çalışmanın sonuçları ile karşılaştırılmıştır.<sup>31</sup> Bu çalışmada, iki dönem arasındaki MİK değişimlerinin karşılaştırılmasında, çalışmamızdan farklı olarak MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri değerlendirilmiş ve karşılaştırılan her iki dönemde MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri tüm MRSA suşları için, sırasıyla 1 µg/mL ve 2 µg/mL olarak aynı bulunmuştur.<sup>31</sup>

Çalışmamızın eksik yönleri izolat sayımızın sınırlı oluşu ve izolatlar arasındaki klonal ilişkinin belirlenmemiş olmasıdır.

Vankomisin, MRSA enfeksiyonlarının parenteral tedavisinde primer seçeneklerden biridir. Ancak vankomisinin bakterisidal aktivitesinin yavaş oluşu, dirençli suşların ortaya çıkışı ve MİK creep fenomeni nedeniyle, etkinliği ile ilgili kaygılar oluşmuştur. Infectious Diseases Society of America'nın erişkin ve çocuk hastalarda MRSA enfeksiyonları tedavi kılavuzunda, vankomisin MİK değeri ≤2 µg/mL olan suşlarda MİK değerine bakılmaksızın tedavi

yanıtının izlenmesi önerilmektedir.<sup>32</sup> hVISA, VISA, VRSA nadir görülse de, tedavi başarısızlığına yol açmaktadırlar. hVISA suşlarının saptanmasında altın standart population analysis profile (PAP)/AUC yöntemidir. PAP/AUC yoğun emek gerektiren ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarları için pratik olmayan bir yöntemdir. Bu nedenle hVISA'nın saptanması rutin olarak önerilmemekte, vankomisin MİK değeri 2 µg/mL olan suşlarla enfekte ve vankomisin tedavisine yanıtı olmayan hastalarda E test gibi alternatif bir yöntemle suşun VISA olup olmadığının araştırılması önerilmektedir.<sup>33,34</sup>

## SONUÇ

Günümüze dek vankomisin MİK değeri 2 µg/mL ve altında olan suşlarla enfeksiyonlarda vankomisine alternatif antibiyotiklerle daha iyi klinik yanıt alınabileceği gösterilememiştir, ancak vankomisin MİK değeri yüksek suşlarda vankomisin kullanımını ile ilgili çekinceler devam etmektedir. Yapılacak ileri çalışmalarla MİK creep'in tedaviyi etkileyen gerçek bir fenomen olup olmadığı anlaşılacaktır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının vankomisin MİK değerlerini yakından izlemeleri, bu konunun aydınlanmasına katkıda bulunacaktır.

## Teşekkür

*Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.*

## KAYNAKLAR

1. Baran CB, Mutlu D, Baysan BÖ, Günsere F, Ergani A, Oğünç D, et al. [Investigation of panton-valentine leukocidin gene, SCCmec gene cassette types and genotypes of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains isolated from outpatients]. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(4):533-45.
2. Jevons MP. 'Celbenin'-resistant staphylococci. *Br Med J* 1961;1:124-5.
3. Marsik FJ, Brake S. Species identification and susceptibility to 17 antibiotics of coagulase-negative staphylococci isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1982;15(4):640-5.
4. Valardo PE, Cipriani P, Focá A, Geraci C, Giordano A, Madeddu MA, et al. Identification, clinical distribution, and susceptibility to methicillin and 18 additional antibiotics of clinical Staphylococcus isolates: nationwide investigation in Italy. *J Clin Microbiol* 1984;19(6):838-43.
5. Boyce JM, Causey WA. Increasing occurrence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the United States. *Infect Control* 1982;3(5):377-83.
6. Jarvis WR, Thornsberrry C, Boyce J, Hughes JM. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at children's hospitals in the United States. *Pediatr Infect Dis* 1985;4(6):651-5.
7. Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med* 1982;97(3):325-9.
8. 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.
9. 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.
10. CDC Update. Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(33):813.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(26):565-7.

12. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Investigative Team. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003;348(14):1342-7.
13. Swenson JM, Patel JB, Jorgensen JH. Special phenotypic methods for detecting antibacterial resistance. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Waarmock DW, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 10<sup>th</sup> ed. Washington DC: ASM Press; 2011. p.1155-79.
14. Thati V, Shivannavar CT, Gaddad SM. Vancomycin resistance among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates from intensive care units of tertiary care hospitals in Hyderabad. *Indian J Med Res* 2011;134(5):704-8.
15. Dezfulian A, Aslani MM, Oskoui M, Farrok P, Azimirad M, Dabiri H, et al. Identification and characterization of a high vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* harboring VanA gene cluster isolated from diabetic foot ulcer. *Iran J Basic Med Sci* 2012;15(2):803-6.
16. Sancak B, Ünal S. [Staphylococci, enterococci: Evaluation of resistance]. *Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2011;4(1):37-49.
17. Ariza J, Pujol M, Cabo J, Peña C, Fernández N, Liñares J, et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. *Lancet* 1999;353(9164):1587-8.
18. Franchi D, Climo MW, Wong AH, Edmond MB, Wenzel RP. Seeking vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* among patients with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1999;29(6):1566-8.
19. Sancak B, Ercis S, Menemenlioglu D, Colakoglu S, Hasçelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):519-23.
20. Musta AC, Riederer K, Shemes S, Chase P, Jose J, Johnson LB, et al. Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: trends over 11 years. *J Clin Microbiol* 2009;47(6):1640-4.
21. Marchese A, Balistreri G, Tonoli E, Debbia EA, Schito GC. Heterogeneous vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in a large Italian hospital. *J Clin Microbiol* 2000;38(2):866-9.
22. Ike Y, Arakawa Y, Ma X, Tatewaki K, Nagasawa M, Tomita H, et al. Nationwide survey shows that methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains heterogeneously and intermediately resistant to vancomycin are not disseminated throughout Japanese hospitals. *J Clin Microbiol* 2001;39(12):4445-51.
23. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006;44(11):3883-6.
24. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(4):788-94.
25. Dhand A, Sakoulas G. Reduced vancomycin susceptibility among clinical *Staphylococcus aureus* isolates ('the MIC Creep'): implications for therapy. *F1000 Med Rep* 2012;4:4. doi: 10.3410/M4-4.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). [Performance standards for antimicrobial susceptibility testing]. Gür D, editör. CLSI Kitabı M100-S21, Yirmi ikinci Bilgi Eki. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2001. p.71.
27. Yusof A, Engelhardt A, Karlsson A, Bylund L, Vidh P, Mills K, et al. Evaluation of a new Etest vancomycin-teicoplanin strip for detection of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA), in particular, heterogeneous GISA. *J Clin Microbiol* 2008;46(9):3042-7.
28. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 1):S13-24.
29. Holmes RL, Jorgensen JH. Inhibitory activities of 11 antimicrobial agents and bactericidal activities of vancomycin and daptomycin against invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained from 1999 through 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(2):757-60.
30. Alós JI, García-Cañas A, García-Hierro P, Rodríguez-Salvanés F. Vancomycin MICs did not creep in *Staphylococcus aureus* isolates from 2002 to 2006 in a setting with low vancomycin usage. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(4):773-5.
31. Azap Kurt Ö, Timurkaynak F, Oruç E, Togan T, Arslan H. [Comparison of the minimal inhibitory concentration values of vancomycin and teicoplanin against staphylococci with the results obtained seven years before]. *Turkish Journal of Hospital Infections* 2006;10(3):196-200.
32. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):285-92.
33. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(10):3040-5.
34. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(1):99-139.