

Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid ve Daptomisine İn Vitro Duyarlılıkları

In Vitro Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates to Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid and Daptomycin

Nevreste ÇELİKBİLEK¹, Birsen ÖZDEM¹, Feryal Ç. GÜRELİK¹, Selda GÜVENMAN¹, H. Rahmet GÜNER², Ziya Cibali AÇIKGÖZ¹

¹ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

¹ Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

² Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

² Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi (Received): 12.01.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 25.04.2011

ÖZET

Bu çalışmada, Kasım 2006-Ağustos 2010 tarihleri arasında, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarlarında çeşitli klinik örneklerden üretilen 67 metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine karşı duyarlılıklarının araştırılması ve bu ilaçların MİK değerlerinin E-test yöntemi ile belirlenmesi amaçlanmıştır. Suşların 17 (%25)'si poliklinik, 50 (%75)'si klinik hastalarına ait örneklerden izole edilmiş olup yatan hasta izolatlarının 24 (%48)'ü yoğun bakım kökenlidir. MRSA izole edilen örneklerin 16 (%23.4)'sı kan, 28 (%42.2)'i yara sürüntüsü, 15 (%21.8)'i trakeal aspirat, 2 (%3.1)'si idrar, 2 (%3.1)'si üretral akıntı ve birer adet (%1.6) olmak üzere BOS, diz eklem sıvısı, kateter ve burun sürüntüsü örneğidir. Çalışmada, vankomisine olası orta duyarlı (mikrodilüsyon ve popülasyon analizi ile doğrulanmadığından olası olarak kabul edilmiştir) bir izolat (%1.5) dışındaki tüm izolatlar test edilen dört ilacın tamamına duyarlı bulunmuştur. MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri; vankomisin için 1.0 ve 1.5 µg/ml, teikoplanin için 2 ve 3 µg/ml, linezolid için 0.19 ve 0.75 µg/ml ve daptomisin için 0.094 ve 0.19 µg/ml olarak saptanmış; MİK aralıkları, vankomisin için 0.25-3 µg/ml, teikoplanin için 0.125-4 µg/ml, linezolid için 0.094-3 µg/ml ve daptomisin için 0.047-0.25 µg/ml olarak belirlenmiştir. Her bir ilaç için bulunan MİK değerleri poliklinik, servis ve yoğun ba-

İletişim (Correspondence): Dr. Nevreste Çelikkbilek, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Bilkent yolu No: 2, 06800 Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 291 2525/4511, **E-posta (E-mail):** nevrestec@yahoo.com

kim kökenli izolatlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). MIC_{90} düzeyleri esas alındığında daptomisin, diğer üç antibiyotikten 4-16 kat daha etkin görünmektedir. Sonuç olarak, MRSA kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde bu antibiyotiklerin, in vitro antibakteriyel etkinlikleri bakımından, birbirlerine alternatif olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; duyarlılık; vankomisin; teikoplanin; linezolid; daptomisin.

ABSTRACT

In this study, vancomycin, teicoplanin, linezolid and daptomycin susceptibility rates of 67 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates obtained from various clinical samples between November 2006 and August 2010 in our laboratories, were investigated by E-test method and MIC values of the drugs were determined. Seventeen (25%) of the samples were from outpatient wards, 50 (75%) from inpatients of which 24 (48%) were from intensive care units. Distribution of MRSA isolated clinical samples were as follows: 16 (23.4%) blood, 28 (42.2%) wound swab, 15 (21.8%) tracheal aspirate, 2 (3.1%) urine, 2 (3.1%) urethral discharge, and one for each (1.6%) cerebrospinal fluid, joint fluid, catheter tip and nasal swab. Except one (1.5%) which was probably intermediate-resistant to vancomycin (since not confirmed by microdilution test or population analysis, this isolate was considered as "probable" intermediate-resistant), all of the isolates were found susceptible to all tested antibiotics. MIC_{50} and MIC_{90} values were determined as 0.75 and 1.5 µg/ml for vancomycin, 2 and 3 µg/ml for teicoplanin, 0.38 and 0.5 µg/ml for linezolid and 0.094 and 0.19 µg/ml for daptomycin, respectively. The MIC ranges were 0.25-3 µg/ml for vancomycin, 0.125-4 µg/ml for teicoplanin, 0.094-3 µg/ml for linezolid and 0.047-0.25 µg/ml for daptomycin. There was no statistically significant difference between MICs of outpatient, inpatient and intensive care unit isolates for any of the tested drugs ($p > 0.05$). Based on MIC_{90} values, daptomycin seems 4-16 times more effective than the other three drugs. It was concluded that considering their in-vitro antibacterial activity, these antibiotics can be used as alternatives to each other for the treatment of MRSA infections.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; susceptibility; vancomycin; teicoplanin; linezolid; daptomycin.

GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), ilk kez tanımlandığı 1961'den beri hastane enfeksiyonlarının başlıca etkenleri arasında giderek artan bir oranda yer almaktadır. İlk glikopeptid antibiyotik olan vankomisin, başlangıçta MRSA'ya bağlı enfeksiyonlarda başarıyla kullanılırken, son zamanlarda vankomisine orta duyarlı (VISA) ve hatta dirençli (VRSA) suşların görülmesi, söz konusu enfeksiyonların ciddiyetini önemli ölçüde artırmıştır¹. Öte yandan, teikoplanin direncinin vankomisine göre daha çabuk geliştiği, disk difüzyon yöntemiyle yeterince saptanamadığı ve dolayısıyla minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) tayininin gerektiği de ortaya çıkmıştır².

MRSA'nın gerek hastane kökenli, gerekse toplum kökenli enfeksiyonlardan sorumlu etken olarak giderek artan oranlarda izole edilmeye başlaması bu bakteriye karşı etkili yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine ihtiyaç doğurmuştur. Ülkemizde bu amaçla kullanıma girmiş olan yeni antibiyotikler linezolid, daptomisin ve tigesiklidir. Linezolid, ribozomun 50S alt ünitesine bağlanarak protein sentezinin başlamasını engellemek suretiyle etki

eden ve gram-pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan, oksazolidinon grubundan bir antibiyotiktir³. Gram-pozitiflerde linezolide karşı direnç nadir olup uzun süreli linezolid kullanımı sonrasında, 23S rRNA'nın 5. kangalında gelişen nokta mutasyonu ve *cf* geni kaynaklı mekanizmalar rol oynamaktadır^{4,5}. Daptomisin ise MRSA enfeksiyonlarında kullanılan ilk siklik lipopeptiddir ve kalsiyum iyonu varlığında bakteri zarına bağlanarak MRSA ve VRE dahil çeşitli gram-pozitif mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etki gösterir⁶. CLSI henüz *S.aureus* için daptomisin direnç sınır değerlerini tanımlamamış; $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ 'yi duyarlık sınırı olarak belirlemekle yetinmiştir. Doza bağlı dirençle ilgili de bir sınır değeri tanımlanmamıştır⁷. Ancak izolatların MİK değerinin $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ olması klinik başarısızlıkla ilişkili bulunmuştur. Daptomisin MİK değeri duyarlılık aralığının üzerinde olan *S.aureus*'larda lizilfosfatidilgliserol sentetazı kodlayan *mprF*, sensor histidin kinazı kodlayan *ycyG* ve RNA polimerazın β ve β^1 alt ünitelerini kodlayan *rpoB* ve *rpoC* genlerinde mutasyonlar saptanmıştır^{6,8}.

Bu çalışmada, hastanemizin MRSA izolatlarının, vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro antibiyotik duyarlılık düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Kasım 2006-Ağustos 2010 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 67 MRSA izolatı dahil edildi. Koyun kanlı agarda üretilen ve konvansiyonel yöntemlerle (Gram boyama, katalaz ve koagülaz tayini) *S.aureus* olarak tanımlanan izolatlarda metisilin direnci, CLSI önerileri doğrultusunda $1 \mu\text{g}$ oksasilin diski ve $30 \mu\text{g}$ sefoksitin diski ile araştırıldı⁹. Oksasilin zon çapı $\leq 10 \text{ mm}$, sefoksitin zon çapı $\leq 21 \text{ mm}$ bulunan izolatlar metisiline dirençli kabul edildi. Bu izolatlardaki metisilin direnci, yine CLSI önerilerine⁷ göre; oksasilinli, tuzlu Mueller Hinton agar (MHA) kullanılarak doğrulandı; daha sonra MİK tayini çalışmalarına geçildi.

Vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisin duyarlılıkları E-test yöntemiyle belirlendi. Çalışmaya alınan izolatların koyun kanlı agardaki pasajlarından, serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlandı. Bu süspansiyonlardan MHA'ya yapılan sürüntü ekimleri üzerine E-test şeritleri (AB Biodisk, İsveç) yerleştirilerek 37°C 'de bir gece inkübe edildi. İnhibisyon zonunun E-test şeridini kestiği noktadaki MİK değerleri kaydedildi ve sonuçlar CLSI önerilerine göre değerlendirildi. Vankomisin için $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, $4-8 \mu\text{g/ml}$ orta duyarlı, $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ dirençli; teikoplanin için $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, $16 \mu\text{g/ml}$ orta duyarlı, $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ dirençli; linezolid için $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ dirençli ve daptomisin için $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ duyarlı kabul edildi⁹.

Her bir ilaç için belirlenen MİK değerlerinin poliklinik, servis ve yoğun bakım kökenli izolatlar arasında anlamlı fark gösterip göstermediği Kruskal Wallis analizi ile araştırıldı; $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 67 MRSA suşunun 17 (%25)'si poliklinik, 50 (%75)'si klinik hastalarına ait örneklerden izole edilmiştir. Hastaların 20 (%30)'si kadın, 47 (%70)'si erkektir. Yaşta hasta izolatlarının 24 (%48)'ü yoğun bakım kökenlidir. MRSA izole edilen örneklerin

16 (%23.4)'sı kan, 28 (%42.2)'i yara sürüntüsü, 15 (%21.8)'i trakeal aspirat, 2 (%3.1)'si idrar, 2 (%3.1)'si üretral akıntı ve birer adet (%1.6) olmak üzere BOS, diz eklem sıvısı, kateter ve burun sürüntüsü örneğidir.

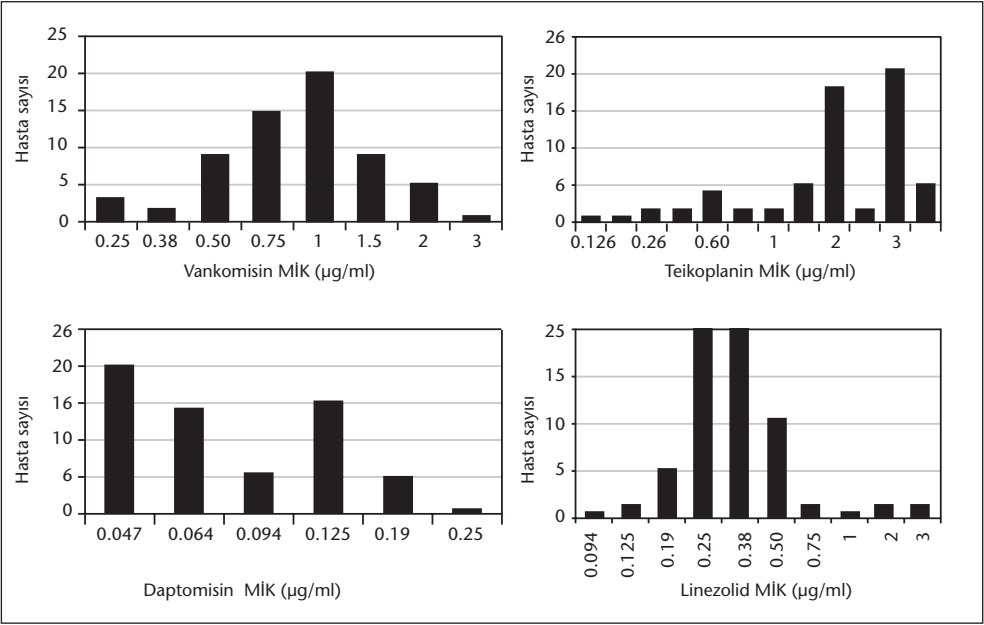
Tüm izolatlar CLSI kriterlerine göre teikoplanin, linezolid ve daptomisine duyarlı olarak değerlendirilmiş; izolatların sadece 1 (%1.5)'i E-test sonuçlarına göre vankomisine orta duyarlı bulunmuştur. Her bir ilaç için belirlenen MİK aralıkları ile MİK₅₀ ve MİK₉₀ düzeyleri Tablo 1'de verilmiş, test edilen ilaçların MİK dağılımları ise Şekil 1'de gösterilmiştir. MİK₉₀ değerleri esas alındığında daptomisin vankomisine göre 8, teikoplanine göre 16 ve linezolide göre 4 kat daha etkili bulunmuş; daptomisinden sonra en etkili antibiyotik linezolid olduğu gözlenmiştir. Belirlenen MİK değerlerinin poliklinik, servis ve yoğun bakım kökenli izolatlar arasında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (p> 0.05).

TARTIŞMA

MRSA'ya bağlı hastane enfeksiyonlarının tedavisinde, glikopeptitler uzun süre ilk ve tek seçenek olmuş ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmışlardır. Ancak son zamanlarda gerek vankomisin, gerekse teikoplanine karşı orta duyarlı veya dirençli izolatlar bildirilmeye başlanmıştır^{1,4,8,10}. Bizim çalışmamızda sadece bir izolat (%1.5) "olası VISA" olarak belirlenirken, diğer üç antibiyotikten hiçbirine karşı direnç saptanmamıştır. "Olası" kaydının konma sebebi, VISA tespitinde E-testin güvenilir bir yöntem olmayışı; sonuçların mutlaka mikrodilüsyon ve popülasyon analizi (PAP) ile doğrulanmasının gerekliliğidir ki, çalışmamızda bu yöntemler uygulanmamıştır¹¹. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da, MRSA izolatlarında vankomisin ve teikoplanine karşı direnç gözlenmemiştir¹²⁻¹⁴. Ancak, Sancak ve arkadaşları¹⁵ 2005'de yaptıkları çalışmada, 256 MRSA izolatının 46 (%17.9)'ünün heterojen VISA (hVISA) olduğunu saptamışlardır. Gazi Üniversitesi'nde yapılan bir başka çalışmada, 120 MRSA izolatından sadece 1 (%0.8)'inde vankomisine azalmış duyarlılık (MİK: 3 µg/ml) saptanırken¹⁶, Karaelmas Üniversitesinde 2004-2008 tarihleri arasında izole edilen 390 MRSA izolatının tamamı vankomisine duyarlı bulunmuştur¹⁷. Tükenmez ve arkadaşları¹⁸ 2006-2007 yılları arasında 180 MRSA izolatında vankomisin duyarlılığını E-test ile araştırmışlar ve MİK değerlerini izolatların %60'ında ≤ 1 µg/ml, %32'sinde 1.5 µg/ml ve %8'inde 2 µg/ml bulmuşlardır. MRSA tedavisinde uzun süreli kullanım durumunda teikoplanine direnç gelişebildiği, özellikle EMRSA-16 suşunun gittikçe daha dirençli olduğuna dair yayınlar vardır². Dolayısıyla çalışmamızda, her ne kadar dirençli izolat saptanmamış ise de, teikoplanin duyarlılığının da yakından takip edilmesi ve MİK düzeylerinin izlenmesi gerektiği açıktır.

Tablo 1. MRSA İzolatları İçin Belirlenen MİK Değerleri (µg/ml)

Antibiyotik	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı
Vankomisin	1.00	1.50	0.25-3.00
Teikoplanin	2.00	3.00	0.12-4.00
Linezolid	0.19	0.75	0.09-3.00
Daptomisin	0.09	0.19	0.05-0.25



Şekil 1. Test edilen ilaçların MKK dağılımları.

Başkent Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları 7 yıl arayla incelenmiş, her iki ilaca karşı dirençli izolat saptanmamış, ancak teikoplanin MKK değerlerindeki artış dikkat çekici bulunmuştur¹².

Linezolid, gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde antimikrobiyal spektrumu, kısa süreli güvenli kullanımı, farmakodinamik özellikleri ve vankomisin direncini azalttığı düşünülmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Öte yandan, bakteriyostatik bir ajan olması bu ilacın endokarditte ve immün yetmezlikli hastaların ciddi enfeksiyonlarında kullanımını kısıtlamaktadır^{3,4}. Son zamanlarda linezolide de direnç gözlenmeye başlamıştır⁴. Hatta Madrid'te bir yoğun bakım ünitesinde linezolide dirençli *S.aureus* salgını bildirilmiş; direncin *cfr* geni kaynaklı olduğu saptanmış ve salgının uzun süreli linezolid kullanımı ile nozokomiyal bulaşa bağlı ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır⁵. Ülkemizde, Gazi ve Uludağ Üniversitelerinde yapılan çalışmalarda incelenen MRSA izolatlarının (sırasıyla 120 ve 100 izolat) tamamı bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak linezolide duyarlı bulunmuştur^{16,19}.

Siklik bir lipopeptid olan daptomisin hem üreme fazındaki, hem de durağan fazdaki gram-pozitif bakterilere etkilidir. Vankomisin MKK değerlerindeki artış ile daptomisin MKK değerlerindeki artışın ilişkili olduğunu ileri süren yayınlar varsa da, bunun mekanizması henüz net olarak tanımlanamamıştır^{20,21}. Glikopeptidlere maruz kalan bakteri hücre duvarının, daptomisinin hücre zarındaki hedeflerine difüzyonunu azaltabileceği öne sürülmüştür⁸. Bizim izolatlarımızın hiçbirinde daptomisin direnci gözlenmemiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır^{22,23}.

Sader ve arkadaşlarının⁶ 2005 yılında yaptığı çalışmaya 10 Avrupa ülkesi ve İsrail'in yanı sıra Türkiye'den de 6 merkez katılmış; MRSA, MSSA, *E.feacalis* ve *E.faecium* türlerinden oluşan toplam 4640 izolat incelenmiştir. Vankomisin, linezolid ve daptomisin bu mikroorganizmaların hepsi için çok etkili bulunmuş; ancak daptomisinin, glikopeptidlere göre 4 kat daha etkin olduğu saptanmıştır. Oksasilin, vankomisin ve kinupristin/dalfopristin dirençlerinin daptomisini etkilemediği görülmüştür⁶.

EARSS (European Antibiotic Resistance Surveillance System) içindeki çok uluslu çalışmaya da Türkiye'den 7 merkez, 260 MRSA izolatı ile katılmıştır. E-test ile MİK aralıkları vankomisin için 0.75-4.0 µg/ml, teikoplanin için 0.125-16 µg/ml, linezolid için 0.50-4.0 µg/ml ve daptomisin için 0.064-1.5 µg/ml bulunmuştur²⁴. Holmes ve arkadaşlarının²⁵ vankomisin MİK düzeylerinin yıllar içindeki seyrini araştırdıkları bir çalışmada, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri 0.75 µg/ml olarak bulunmuş ve kayda değer bir MİK kayması olmadığı ifade edilmiştir. Oysa gerek bizim, gerekse Sader ve arkadaşlarının⁶ çalışmasında, son yıllarda vankomisin MİK aralığında bir kayma olduğu görülmektedir. Birçok ülkede vankomisin MRSA tedavisinde ilk seçenek olduğu için bu bulgu önem taşımaktadır.

Çalışmamızda linezolid ile daptomisin MİK değerlerinin çok yakın olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalarda da, bu iki ilaca duyarlılık genellikle %100'e yakın bulunmakta ve daptomisinin kıyaslanan diğer antibiyotiklere göre 2-8 kat daha etkili olduğu gözlenmektedir^{6,24,25}. Bizim sonuçlarımıza göre ise 4-16 kat daha fazla etkinlik söz konusudur. Bu fark, kısmen bizim hasta popülasyonumuzun daptomisinle yeni karşılaşmış olmasıyla açıklanabilir. Sonuç olarak, çalışmamızda test edilen dört antibiyotiğin hepsinin MRSA tedavisinde halen etkin olduğu söylenebilir. Ancak vankomisinde saptanan MİK kayması ve bir izolatın olası orta duyarlı bulunması, bu antibiyotiği kullanırken temkinli olmayı gerektirmekte ve tedaviyi belirleme sürecinde MİK düzeylerini belirlemenin önemine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jones RN. Microbiology of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bacterial/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. Clin Infect Dis 2006; 42(Suppl): 13-24.
2. Cepeda J, Hayman S, Whitehouse T, et al. Teicoplanin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. J Antimicrob Chemother 2003; 52(3): 533-4.
3. Küçükbayrak A, Özdemir D. İki yeni protein sentez inhibitörü: Linezolid ve streptograminler (Kinopristin/Dalfopristin). İnfeksiyon Derg 2006; 20(2): 145-51.
4. Hancock RE. Mechanism of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. Lancet Infect Dis 2005; 5(4): 209-18.
5. Garcia MS, Torre MA, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistance *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. JAMA 2010; 303(22): 2260-4.
6. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). BMC Infect Dis 2007; 7: 29.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard, M7-A8. 2009, 8th ed. CLSI, Wayne, PA.

8. Sakoulas G, Moellering RC. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Clin Infect Dis 2008; 46 (Suppl 5): 360-7.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th Informational Supplement M100-S20, 2010. CLSI, Wayne, PA.
10. 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.
11. Howden PB, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection and clinical implications. Clin Microbiol Rev 2010; 23(1): 99-139.
12. Kurt Azalp Ö, Timurkaynak F, Kurşun E, Togan T, Arslan H. Hastane infeksiyonlarında izole edilen stafilocok suşlarında vankomisin ve taykoplanin minimal inhibitör konsantrasyonlarının 7 yıl öncesi ile karşılaştırılması. Klimik Dergisi 2005; 18(Özel Sayı 1): 226.
13. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, Teker A, Özbakkaloğlu B. Metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. İnfeksiyon Derg 2007; 21(4): 187-91.
14. Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. Gaziantep Üniversitesi Hastanesinde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları. ANKEM 2008; 22(4): 203-8.
15. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Çolakoğlu S, Haşçelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneous resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. J Antimicrob Chemother 2005; 56(3): 519-23.
16. Dizbay M, Sipahi AB, Günel Ö ve ark. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarında linezolid duyarlılığının saptanması ve glikopeptid direncinin araştırılması. Klimik Dergisi 2005; 18 (Özel Sayı 1): 230.
17. Aktaş E, Mengeloğlu FZ, Külah C, Cömert F. Çeşitli örneklerden izole edilen MRSA suşlarında vankomisine karşı azalmış duyarlılığın araştırılması. Mikrobiyol Bul 2010; 44(2): 339-41.
18. Tigen Tükenmez T, Ergönül Ö, Söyletir G ve ark. *Staphylococcus aureus* klinik izolatlarında vankomisin MIK değerleri dağılımı. 9. Febril Nötropeni Simpozyumu. 25-28 Şubat 2010, Ankara. Sempozyum Kitabı, s: 173.
19. Efe Ş, Özakin C, Yılmaz E, Akalın H, Gedikoğlu S. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarında linezolid duyarlılığı. Klimik Dergisi 2005; 18(Özel Sayı 1): 239.
20. Sakoulas G, Alder J, Thauvin-Eliopoulos C, Moellering RC, Eliopoulos GM. Induction of daptomycin heterogeneous susceptibility in *Staphylococcus aureus* by exposure to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(4): 1581-5.
21. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(3): 1079-82.
22. Bozkurt Yılmaz G, Kutlu H, Arslan A, Memikoğlu O. Yeni bir antibakteriyel ajan: Daptomisin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2010; 63(3): 85-8.
23. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları. ANKEM 2009; 23(2): 71-7.
24. febrilnotropeni.net/pdf/subat/Deniz_Gur.pdf
25. 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.