

Staphylococcus aureus Suşlarında Makrolid, Linkozamid ve Streptogramin B Direncinin Fenotipik Yöntemlerle Belirlenmesi ve Kinupristin/Dalfopristinin In Vitro Etkinliğinin Araştırılması[§]

Muharrem ÇİÇEK, Özlem TUNCER, Banu SANCAK, Burçin ŞENER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Amaç: Staphylococcus aureus suşlarında artan metisilin ve makrolid direnci birçok ülkede önemli bir sorundur. Protein sentez inhibitörü olan kinupristin/dalfopristin (K/D), stafilokoklara ve diğer Gram pozitif bakterilere karşı etkili streptogramin grubu bir antibiyotiktir. Bu çalışmanın amacı, Mayıs 2015 - Nisan 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi hastanelerinde klinik örneklerden izole edilmiş metisiline dirençli (MRSA) ve duyarlı S. aureus (MSSA) suşlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotiplerinin belirlenmesi ve bu izolatların karşı kinupristin/dalfopristinin in vitro aktivitesinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Toplamda 151 S. aureus izolatı çalışmaya dâhil edilmiştir. İzolatlar konvensiyonel yöntemler ve VITEK MS (bioMérieux, Fransa) ile tanımlanmıştır. İzolatlardaki metisilin direnci sefoksitin (30 µg) disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. MLS_B direnci eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) disklerinin kullanıldığı D-test yöntemi ile araştırılmıştır. İzolatların metisilin, eritromisin, klindamisin ve K/D'e karşı in vitro duyarlılıkları EUCAST rehberine göre disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Değerlendirilen 151 S. aureus izolatının 44'ü MRSA, 107'si MSSA olarak belirlenmiştir. MLS_B direnci gösteren 48 S. aureus izolatının %50'sinin (24/48) inducible, %14.6'sının (7/48) yapısal ve %35.4'ünün (17/48) MS_B fenotipinde olduğu görülmüştür. Tüm S. aureus izolatları K/D'e karşı duyarlı bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak, verilerimiz K/D'nin, MLS_B direnci olsa dahi hem MRSA hem de MSSA izolatlarına karşı in vitro koşullarda etkin olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Staphylococcus aureus, kinupristin/dalfopristin, streptogramin, MLS_B

ABSTRACT

Determination of Macrolide, Lincosamide and Streptogramin B Resistance in Staphylococcus aureus Strains by Phenotypical Methods and Investigation of In Vitro Activity of Quinupristin/Dalfopristin

Objective: The increasing resistance against methicillin and macrolide in Staphylococcus aureus strains is an important problem in many countries. Quinupristin/dalfopristin (Q/D) which is a ribosomal protein synthase inhibitor, is a member of streptogramin group of antibiotics effective against staphylococci and other gram positive bacteria. In this study, we aimed to investigate the MLS_B phenotypes and in vitro activity of Q/D among methicillin-resistant (MRSA) and methicillin-sensitive S. aureus (MSSA) strains isolated from clinical samples of patients between May 2015 and April 2016 in Hacettepe University hospitals.

Material and Methods: A total of 151 S. aureus strains were included in the study. The isolates were identified by using conventional methods and VITEK MS (bioMérieux, France). The resistance of the isolates to methicillin, has been determined with sefoxitin (30 µg) disc diffusion MLS_B resistance was investigated by D-test method using erythromycin (15 µg) and clindamycin (2 µg) disks. Susceptibilities of isolates to methicillin, erythromycin, clindamycin and Q/D were determined by D-test method using erythromycin (15 µg) and clindamycin (2 µg) disks.

Results: Of the 151 S. aureus isolates, 44 were MRSA and 107 were MSSA. Of the 48 MLS_B resistant S. aureus isolates, 50% (24/48) revealed inducible type, 14.6% (7/48) constitutive type and 35.4% (17/48) MS_B type MLS resistance. All S. aureus strains were found to be susceptible to Q/D.

Conclusion: The results of the present study demonstrated that Q/D exhibited in-vitro inhibitory activity against both MRSA and MSSA isolates with or without MLS_B resistance

Keywords: Staphylococcus aureus, quinupristin/dalfopristin, streptogramin, MLS_B

Alındığı tarih: 30.09.2016

Kabul tarihi: 27.04.2017

Yazışma adresi: Banu Sancak, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

e-posta: banusancak@yahoo.com

Tel: (0312) 305 15 60

[§] Bu çalışmanın bir kısmı, III. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde (18-22 Kasım 2015, Antalya) poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Gerek toplum, gerekse hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilen *Staphylococcus aureus* izolatlarında antibiyotik direncinin artması, tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerini azaltmakta ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite oranlarında artışa neden olabilmektedir⁽¹⁻³⁾.

Makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) grubu antibiyotikler içinde yer alan makrolid grubu antibiyotikler, beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli stafilokoklarla enfekte ve penisilin alerjisi olan hastaların tedavisinde, günümüzde en sık kullanılan alternatif tedavi seçeneğidir. Ancak sık ve yaygın kullanımı sonucunda pek çok Gram pozitif etkende makrolid direnci giderek artmaktadır. MLS_B grubu antibiyotiklerden klindamisin bir linkozamid türevi olup, metisiline dirençli (MRSA) ve duyarlı (MSSA) *S. aureus* kaynaklı cilt, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan, ancak indüklenebilir klindamisin direncine bağlı olarak tedavi başarısızlıklarına yol açabilen bir ajandır⁽⁴⁾. Özellikle günümüzde beta-laktam grubu antibiyotiklerin tamamına dirençli kabul edilen ve kolaylıkla MLS_B grubu antibiyotiklere de direnç kazanabilen MRSA suşlarına bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaktadır⁽⁵⁾. Bu nedenle günümüzde kullanılan standart antibiyotiklere dirençli *S. aureus* suşlarının etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde farklı seçeneklere gereksinim duyulmaktadır.

Dirençli gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen kinupristin/dalfopristin (K/D), Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1999 yılında standart antibiyotiklere alternatif olarak kullanıma sunulmuş ajanlardan biridir⁽⁶⁾. ABD'de komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (CYDİ) ve bakteriyemi endikasyonlarında, İngiltere'de ise

CYDİ ve nozokomiyal pnömoni endikasyonlarında ruhsatlı olan, ancak Türkiye'de klinik kullanıma henüz girmemiş olan K/D, streptogramin grubundan parenteral uygulanabilen ilk antibiyotiktir. K/D, %30 kinupristin (Streptogramin B), %70 dalfopristin (Streptogramin A) içermektedir ve 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak hem peptid zincir uzamasını hem de peptidil transferaz enzimini inhibe ederek etki göstermektedir. K/D Gram pozitif bakterilere, özellikle de MRSA, viridans streptokok ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*'a karşı in vitro etkinliğe sahiptir^(3,6-9).

Çalışmamızda, klinik örneklerden izole edilen MRSA ve MSSA suşlarında MLS_B direnç fenotiplerinin belirlenmesi ve bu izolatlarda K/D in vitro aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bakteriyel İzolatlar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Mayıs 2015-Nisan 2016 tarihleri arasında izole edilen ve çalışma kapsamında değerlendirilen 151 *S. aureus* izolatının izole edildikleri yerlere göre dağılımları Tablo 1'de sunulmuştur. Aynı hastadan alınan birden fazla örnekte üreyen izolatlar çalışma dışı bırakılmıştır. *S. aureus* tanımlanması, konvansiyonel yöntemler (koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri) ve Vitek-MS (bioMérieux, Fransa) sistemi kullanılarak yapılmıştır.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

İzolatların antibiyotik duyarlılıkları EUCAST önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Tüm izolatların %5 koyun kanlı agaradaki pasajlarından 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazır-

Tablo 1. *Staphylococcus aureus* izolatlarının örnek türü ve metisilin direncine göre dağılımı.

Klinik örnekler	MRSA n (%)	MSSA n (%)	Toplam n (%)
Pü	23 (52.3)	31 (29)	54 (35.8)
Solunum yolu	7 (15.9)	25 (23.3)	32 (21.2)
Kan	4 (9.1)	19 (17.8)	23 (15.2)
İdrar	3 (6.8)	13 (12.1)	16 (10.6)
Diğer	7 (15.9)	19 (17.8)	26 (17.2)
Toplam	44 (100)	107 (100)	151 (100)

landı ve Mueller-Hinton agar besiyerine yayılarak üzerine streptogramin duyarlılığı için K/D (15 µg, Becton Dickinson), metisilin duyarlılığı için sefoksitin (30 µg, Becton Dickinson), MLS_B direnç fenotipleri için ise eritromisin (15 µg, Becton Dickinson) ve klindamisin (2 µg, Becton Dickinson) diskleri yerleştirildi.

MLS_B direnç fenotipinin gösterildiği D-test yönteminde, bakteri süspansiyonlarının yayılıp, aralarında 20 mm mesafe olacak şekilde eritromisin ve klindamisin disklerinin yerleştirildiği Mueller-Hinton agar plakları 35°C’de 24 saat inkübe edildi. Eritromisin ve klindamisine dirençli bulunan izolatlar yapısal MLS_B ($cMLS_B$), klindamisin inhibisyon zonunun eritromisin diskinin bakan tarafında küntleşme (D zonu) görülen izolatlar indüklenebilir MLS_B fenotipi ($iMLS_B$); eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı bulunan izolatlar ise MS fenotipi olarak kabul edildi^(10,11).

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 151 *S. aureus* izolatının

Tablo 2. *Staphylococcus aureus* izolatlarının eritromisin, klindamisin ve kinupristin/dalfopristine karşı in vitro duyarlılık sonuçları.

	K/D			Eritromisin			Klindamisin			D-zon
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	
MRSA (%)	44 (100)	0 (0)	0 (0)	23 (52.3)	0 (0)	21 (47.7)	24 (54.5)	0 (0)	7 (15.9)	13 (29.6)
MSSA (%)	107 (100)	0 (0)	0 (0)	80 (74.8)	12 (11.2)	15 (14)	96 (89.7)	0 (0)	0 (0)	11 (10.3)
TOPLAM (%)	151 (100)	0 (0)	0 (0)	103 (68.2)	12 (8)	36 (23.8)	120 (79.5)	0 (0)	7 (4.6)	24 (15.9)

K/D: Kinupristin/dalfopristin, S: Duyarlı, I: Orta Duyarlı, R: Dirençli

107 (%70.9)’si MSSA, 44 (%29.1)’ü MRSA olarak tanımlanmıştır. MRSA’da eritromisin duyarlılığı %52.3 iken, MSSA’larda %74.8; MRSA’da klindamisin duyarlılığı %54.5 iken, MSSA’larda %89.7 oranında izlenmiştir. K/D’nin, metisilin ve MLS_B direncinden bağımsız olarak tüm izolatlara etkili olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Staphylococcus aureus izolatlarında MLS_B direnç fenotiplerinin metisilin direnç profiline göre dağılımı Tablo 3’te verilmiştir. En az bir MLS_B direnç fenotipi gösteren izolat oranı MRSA ve MSSA’larda sırasıyla %47.7 ve %25.2 olarak saptanmıştır. MLS_B direnci gösteren 48 *S. aureus* izolatının %50’sinin (24/48) indüklenebilir, %14.6’sının (7/48) yapısal ve %35.4’ünün (17/48) MS_B fenotipinde olduğu görülmüştür.

Tablo 3. *Staphylococcus aureus* izolatlarında MLS_B direnç fenotiplerinin metisilin direnç profiline göre dağılımı.

	MRSA n (%)	MSSA n (%)	TOPLAM n (%)
$iMLS_B$	13 (29.5)	11 (10.2)	24 (15.9)
$cMLS_B$	7 (15.9)	0 (0)	7 (4.6)
MS_B	1 (2.3)	16 (15)	17 (11.3)
MLS_B yok	23 (52.3)	80 (74.8)	103 (68.2)
TOPLAM n (%)	44 (100)	107 (100)	151 (100)

$iMLS_B$: İndüklenebilir; $cMLS_B$: Yapısal; MS_B : Eritromisin dirençli, klindamisin duyarlı

TARTIŞMA

Linkozamid grubu bir antibiyotik olan klindamisin özellikle MRSA kaynaklı cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde başvurulan ilk seçenek ajanlardan biridir. Ancak $iMLS_B$

direnci nedeniyle klindamisin ile tedavide başarısızlıklar izlenebilmektedir^(11,12). Bu nedenle hem CLSI hem de EUCAST rehberlerinde enfeksiyon etkeni olduğu düşünülen tüm stafilkok suşlarında iMLS_B direnç fenotipinin belirlenmesi için D-zon testinin yapılması önerilmektedir^(10,13). İn vitro duyarlılık testlerinde iMLS_B direnci araştırılmadığı takdirde, klindamisin için “yanlış duyarlı” yönünde sonuç verilebilmektedir. Adaleti ve ark.⁽¹⁴⁾ 100 MSSA suşu ile yapmış oldukları çalışmada, iMLS_B ve cMLS_B direnç fenotiplerini sırasıyla %11 ve %4 oranında, Ozansoy ve ark.⁽⁴⁾ 158 MRSA ve 246 MSSA suşu ile yaptıkları çalışmada, iMLS_B direnç oranını sırasıyla %56.3 ve %8.9, cMLS_B direncini ise %7.6 ve %2.9, Uzun ve ark.⁽¹¹⁾ 23 MRSA ve 69 MSSA suşunda, iMLS_B direnç oranını sırasıyla %22 ve %4, cMLS_B direncini ise %26 ve %19, Azap ve ark.⁽¹⁵⁾ 105 MRSA ve 111 MSSA suşu ile yaptıkları çalışmada, iMLS_B direnç oranını sırasıyla %5.7 ve %3.6, cMLS_B direncini ise %64 ve %4.6 olarak saptamışlardır. Delialioğlu ve ark.⁽¹⁶⁾ 128 MRSA suşunda konstitütif direnci %43.7, indüklenebilir direnci %5.4; 102 MSSA suşunda ise, iMLS_B direncini %10.7 oranında saptarken, konstitütif direnç belirlememişlerdir. Bu verilere dayanarak MLS_B direnç oranlarının merkezden merkeze belirgin farklılıklar gösterebileceği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda, MSSA ve MRSA suşlarında iMLS_B direnç oranları sırası ile %10.2 ve %29.5 olarak saptanmıştır. MSSA suşlarında cMLS_B direnci saptanmamışken, MRSA suşlarının %15.9’unda cMLS_B direnci belirlenmiştir. MRSA suşlarının %29.5 oranında iMLS_B fenotipinde olması, klindamisin duyarlılığını raporlamada D zon testinin önemini vurgulamaktadır. EUCAST önerilerine göre iMLS_B fenotipinde klindamisin direnci saptanması hâlinde, izolat klindamisin dirençli olarak bildirilmeli, ancak sonuca klindamisin ciddi olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının kısa süreli tedavisinde kullanılabileceği yorumu da eklenmelidir⁽¹⁰⁾. Bu tür enfeksiyonların kısa

süreli klindamisin tedavisinde tam klindamisin direnci gelişme olasılığının çok düşük olduğu göz önünde tutularak, MRSA izolatları varlığında klindamisin iyi bir seçenek olduğu göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızda, MSSA izolatlarındaki MLS_B direnç oranları Delialioğlu ve ark.’nın⁽¹⁶⁾ sonuçları ile uyum göstermektedir. Azap ve ark.⁽¹⁵⁾ ile Delialioğlu ve ark.’nın⁽¹⁶⁾ çalışmalarında, MRSA izolatlarında cMLS_B direnç fenotipi yüksek saptanmışken, bizim çalışmamızda iMLS_B direncinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki MRSA izolat sayısının, bu çalışmalardaki izolat sayısından az olması bu oranlarda farklılığa neden olmuş olabilir. Ülkemizde yapılan bu çalışmalardaki farklı direnç oranlarının, bölgesel farklılıklardan, suşların izole edildiği örneklerin ve hastaların kullandıkları antibiyotiklerin farklılığından kaynaklandığı düşünülebilir.

Günümüzde özellikle çoklu dirençli MRSA izolatlarının artışı ve buna bağlı olarak karşılaşılan tedavi güçlükleri yeni antibiyotik arayışlarını gündeme getirmiştir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi, MLS_B direnci MRSA suşlarında önemli bir oranda izlenmektedir. Ayrıca Tablo 2’de görüldüğü gibi, MRSA’da MSSA’ya göre eritromisin ve klindamisin duyarlılığı düşük saptanmıştır. Bu durum da MRSA suşlarının etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde klindamisin kullanımını sınırlamaktadır. FDA tarafından 16 yaş üstü kişilerde komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanımı için onay almış olan K/D, protein sentez inhibisyonu ile bakteriyostatik etki gösteren ve iki streptogramin antibiyotiğin kombinasyonu ile geliştirilen bir ajandır. Vankomisin yetersiz kaldığı MRSA enfeksiyonlarında da kullanılan ama hâlen ülkemizde klinik kullanımda bulunmayan K/D, MRSA bakteriyemisinde alternatif bir tedavi seçeneği olarak da önerilmektedir^(17,18). Ülkemizde *S. aureus* suşlarında K/D direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda, Ekşi ve ark.⁽⁵⁾, 120 MRSA ve 123 MSSA suşunda, Doğruman Al ve

ark.⁽¹⁹⁾, 63 MRSA suşunda, Baysallar ve ark.⁽²⁰⁾, 38 MRSA suşunda, Yula ve ark.⁽²¹⁾, üç MRSA ve 21 MSSA suşunda K/D'e karşı herhangi bir direnç saptamamışken, Tünger ve ark.⁽²²⁾ E-test yöntemi ile değerlendirdikleri 127 MRSA suşundan üçünü (%2.4) K/D'e orta duyarlı olarak bildirmişlerdi. Aydeniz Ozansoy ve ark.⁽⁴⁾, 246 MSSA ve 158 MRSA suşunda bir MRSA ve bir MSSA suşunu, Yavuz ve ark.⁽²³⁾, 100 MSSA ve 100 MRSA suşundan yalnızca konjunktival sürüntüden izole edilmiş bir MRSA suşunu Q/D'e dirençli olarak saptamışlardır. Ulusoy ve ark.⁽²⁴⁾ 51 MSSA ve 43 MRSA suşundan disk difüzyon yöntemi ile K/D'e dirençli olarak belirledikleri üç MRSA suşunun E-test yöntemiyle orta duyarlı olduğunu saptamışlardır. Cesur ve ark.⁽²⁵⁾ ülkemizde yapmış olduğu çok merkezli çalışmada, E-test yöntemi ile değerlendirdikleri 260 MRSA suşundan %95'ini K/D'e duyarlı olarak saptamışlardır. EUCAST kriterlerine göre değerlendirildiğinde çalışmamıza dâhil edilen tüm *S. aureus* izolatlarının metisilin ve MLS_B direncinden bağımsız olarak K/D'e duyarlı olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilen düşük direnç oranlarına rağmen, K/D'inin stafilocoklara karşı yüksek in-vitro etkinlik gösterdiği belirlenmiş ve bu sonuçlar bu araştırmada da desteklenmiştir. Uluslararası literatür incelendiğinde, Kim ve ark.'nın⁽²⁶⁾ Kore'de yaptığı çalışmada, 243 MSSA ve 439 MRSA olmak üzere 682 *S. aureus* izolatının tamamı K/D'e duyarlı bulunurken, Luh ve ark.'nın⁽²⁷⁾ Taiwan'da MRSA suşları ile yaptığı çalışmada, K/D'e %31 oranında direnç bildirilmiştir. Tüm bu ulusal ve uluslararası çalışmaların sonuçlarından da anlaşılacağı gibi ülkelere ve bölgelere göre K/D direnç oranı farklılık göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları da dikkate alındığında, ülkemizde K/D direnç oranlarının %0-5 arasında olduğu ve K/D'in *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde enfeksiyon bölgesi ve hastanın kliniğine göre seçilebilecek bir antibiyotik olduğunu vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, MRSA kaynaklı enfeksiyonlarda, MLS_B grubu antibiyotiklere karşı direncin belirlenmesi tedavi öncesi uygun ve etkili ilaç seçiminde yararlı olacaktır. Bunun yanı sıra ülkemizde henüz klinik kullanımda olmayan K/D, metisilin ve MLS_B direncinden bağımsız olarak *S. aureus* suşları ile gelişen enfeksiyonlarda özellikle direnç gelişiminin çok düşük düzeyde olması nedeniyle umut vadeden tedavi seçenekleri arasında sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. Altoparlak Ü, Uslu H, Kireççi E, Aktaş F. Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2002; 16:69-72.
2. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; 339:520-32. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808203390806>
3. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45:565-76.
4. Aydeniz Ozansoy F, Cevahir N, Kaleli I. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında makrolid, linkozamid ve streptogramin B direncinin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2015; 49:1-14. <https://doi.org/10.5578/mb.8790>
5. Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. Gaziantep üniversitesi hastanesinde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2008; 22:203-8.
6. Arman D. Dirençli gram pozitif kok enfeksiyonları: kullanımındaki tedavi seçenekleri. *ANKEM Derg* 2008; 22(Ek 2):E287-96.
7. Bouanchaud DH. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39(Suppl A):A15-21. https://doi.org/10.1093/jac/39.suppl_1.15
8. Rehm SJ, Graham DR, Srinath L, Prokocimer P, Richard MP, Talbot GH. Successful administration of quinupristin/dalfopristin in the outpatient setting. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:639-45. <https://doi.org/10.1093/jac/47.5.639>
9. Speciale A, La Ferla K, Caccamo F, Nicoletti G. Antimicrobial activity of quinupristin/dalfopristin, a new injectable streptogramin with a wide Gram-positive spectrum. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13:21-8. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(99\)00092-8](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(99)00092-8)
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters 2015. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf (Erişim tarihi: Ocak 2017).
11. Uzun B, Güngör S, Pektaş B, et al. Klinik stafilocok izolatlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotipleri ve telitromisin etkinliğinin

- araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48:469-76.
https://doi.org/10.5578/mb.7748
12. **Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete T.** Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of a clinical failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1222-4.
https://doi.org/10.1128/AAC.49.3.1222-1224.2005
 13. **CLSI.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI Document M100-S25, Clinical Laboratory Standards Institute, 2015.
 14. **Adaleti R, Nakipoğlu Y, Taşdemir C, Kaya F, Ceran N, Taşdemir S.** Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B, ketolid ve linezolid direncinin araştırılması. *Flora* 2008; 13:189-93.
 15. **Azap Ö, Arslan H, Timurkaynak F, Yapar G, Oruc E, Gağır Ü.** Incidence of inducible clindamycin resistance in staphylococci: first results from Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:582-4.
https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01174.x
 16. **Delialioğlu N, Aslan G, Ozturk C, Baki V, Sen S, Emekdas G.** Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58:104-6.
 17. **Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, 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. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e18-55.
https://doi.org/10.1093/cid/ciq146
 18. **Taşova Y.** Dirençli gram-pozitif bakteri infeksiyonlarında güncel tedavi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2012; 10:147-64.
 19. **Doğruman Al F, Akça G, Aykan B, Sipahi A, Çağlar K.** Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında kinupristin/dalfopristin, linezolit duyarlılıkları ve makrolit-linkozamid-streptogramin B direnci. *İnfeksiyon Dergisi* 2008; 22:153-63.
 20. **Baysallar M, Kilic A, Aydoğan H, Cilli F, Doganci L.** Linezolid and quinupristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prior to clinical use in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:510-2.
https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.09.029
 21. **Yula E, Ozer T, Deveci O, Tekin A, Yanik K, Durmaz S.** In vitro activity of quinupristin-dalfopristin, methicillin and vancomycin against *Staphylococcus* strains isolated from clinical samples. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012; 21:45-9.
 22. **Tünger A, Aydemir S, Uluer S, Cilli F.** In vitro activity of linezolid & quinupristin/dalfopristin against Gram-positive cocci. *Indian J Med Res* 2004; 120:546.
 23. **Yavuz MT, Behçet M, Öztürk CE, Özaydın Ç, Kaya D.** *Staphylococcus aureus* suşlarının kinupristin/dalfopristin'e duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006; 36:190-4.
 24. **Ulusoy MT, Köse Ş, Ece G, Tatar B.** Tepecik eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen gram pozitif kokların kinopristin/dalfopristin duyarlılığının incelenmesi ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012; 32:1260-6.
 25. **Cesur S, Irmak H, Şimşek H ve ark.** Türkiye'de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarında VISA-VRSA araştırılması ve antibiyotik duyarlılık durumlarının saptanması. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46:352-8.
 26. **Kim HB, Jang HC, Nam HJ, et al.** In vitro activities of 28 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1124-7.
https://doi.org/10.1128/AAC.48.4.1124-1127.2004
 27. **Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, et al.** Quinupristin-dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3374-80.
https://doi.org/10.1128/AAC.44.12.3374-3380.2000