

# Kan Kültürlerinden İzole Edilmiş Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının Seftarolin, Linezolid ve Vankomisin İn Vitro Duyarlılığının Değerlendirilmesi<sup>§</sup>

## *Evaluation of Ceftaroline, Linezolid and Vancomycin in Vitro Susceptibility of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Coagulase-Negative Staphylococci Strains Isolated from Blood Cultures*

Fulya Bayındır Bilman\*<sup>©</sup>, Barış Çiçek\*\*<sup>©</sup>

\*İzmir Menemen Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

\*\*İstanbul Esenyurt Necmi Kadioğlu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Kan dolaşımı enfeksiyonları hastanede yatan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada, kan kültürlerinde üreyen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar (MRKNS)'da seftarolin, linezolid ve vankomisine duyarlılığın in vitro olarak araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamıza, Ocak 2015-Şubat 2018 arası dönemde kan kültürlerinden izole edilen 50 MRSA ve 50 MRKNS suşu dahil edilmiştir. Aynı hastanın kan kültürlerinden elde edilmiş tek izolat kullanılmıştır. MRSA ve MRKNS izolatlarının identifikasyonu; Gram boyama, katalaz testi, koagülaz testi ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)'ın önerileri doğrultusunda 30 µg'lık sefoksitin diski ile yapılan Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır. Vankomisin ve linezolid için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri gradiyent strip difüzyon yöntemine göre belirlenmiştir. Seftarolin için MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'ın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

**Bulgular:** Tüm izolatlar vankomisin (MİK<2 µg/ml) ve linezolid'e (MİK<1 µg/ml) duyarlı bulunmuştur. Seftarolin MRSA izolatlarının 45/50 (%90)'sinde duyarlı tespit edilmiştir. Seftarolinin, MRSA izolatlarında MİK<sub>50/90</sub> değeri 0.5/1 µg/ml ve MİK aralığı 0.125-2 µg/ml iken; MRKNS'de MİK<sub>50/90</sub> değeri 0.25/0.5 µg/ml ve MİK aralığı 0.125-2 µg/ml olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Ülkemizde henüz kullanımına başlanmamış 5. kuşak sefalosporin olan seftarolin MRSA ve MRKNS izolatlarında vankomisin ve linezolidle yakın bir in vitro etkinlik göstermiştir. Bu bulgular, bu etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde seftarolinin iyi bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Seftarolin, MRSA, MRKNS

### ABSTRACT

**Objective:** Bloodstream infections are important causes of morbidity and mortality in hospitalized patients. The objective of this investigation was to evaluate the in vitro susceptibilities of ceftaroline, linezolid and vancomycin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and coagulase-negative staphylococci (MRCoNS) strains grown in blood cultures.

**Method:** A total of 50 MRSA and 50 MRCoNS strains isolated from blood cultures between January 2015-February 2018, were included in this study. Only one isolate from each patient was included in the study. Bacterial identification was performed by conventional methods (Gram staining, catalase, coagulase testing) and the resistance of the isolates to methicillin was determined using ceftaxime (30 µg) Kirby-Bauer disk diffusion method according to EUCAST susceptibility criteria. The minimum inhibitory concentration (MIC) values for vancomycin and linezolid were determined according to the gradient strip diffusion method. Susceptibility testing of ceftaroline was performed by using the broth microdilution method as recommended by CLSI.

**Results:** All isolates tested were found to be susceptible to linezolid (MIC<1 µg/ml) and vancomycin (MIC<2 µg/ml). Ceftaroline was detected to be susceptible in 45/50 (90%) of the MRSA isolates. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values of ceftaroline for MRSA were found as 0.5 µg/ml and 1 µg/ml, respectively, with a MIC range of 0.125-2 µg/ml. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values of ceftaroline for MRCoNS were found as 0.25 µg/ml and 0.5 µg/ml, respectively, with a MIC range of 0.125-2 µg/ml.

**Conclusion:** The fifth generation cephalosporin, ceftaroline that has not been in use in our country yet, showed a similar in vitro activity as vancomycin and linezolid against MRSA and MRCoNS isolates. These findings suggest that ceftaroline could be a good therapeutic option for the treatment of infections caused by MRSA and MRCoNS.

**Keywords:** Ceftaroline, MRSA, MRCoNS

### Alındığı tarih:

22.12.2018

### Kabul tarihi:

20.01.2019

### Ç. içi yayın tarihi:

25.03.2019

### ORCID Kayıtları

F. B. Bilman 0000-0001-7962-6134

B. Çiçek 0000-0002-1027-8394

✉ f\_bilman@hotmail.com

<sup>§</sup> Bu çalışma 7. Türkiye EKMUD Uluslararası Kongresi (08-13 Mayıs 2018, Antalya)'nde poster olarak (P-46) sunulmuştur.

## GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar (MRKNS) nedeniyle oluşan kan dolaşımı enfeksiyonları günümüzde önemli bir morbidite ve mortalite oranına sahiptir<sup>(1)</sup>. Glikopeptid direnci ile ilgili güncel çalışma verilerinde dünya genelinde dirençli MRSA suşları bildirilmeye başlanmıştır<sup>(2,3)</sup>. Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise stafilokoklarda vankomisin direnci henüz saptanmamış ancak bazı MRSA suşlarında vankomisine azalmış duyarlılık gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA) suşları ile ilgili verilere bakıldığında ise heterojen VISA (hVISA) izolatları belirlenen çalışmalar mevcuttur<sup>(5-7)</sup>. In vitro duyarlılık testlerinde vankomisine duyarlı bulunan ancak en az 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup>’te bir sıklıkta olmak üzere, MİK değeri > 2 µg/mL olan bir subpopülasyon içeren suşlar hVISA olarak tanımlanmaktadır<sup>(6)</sup>.

Günümüzde VISA ve heterojen VISA (hVISA) suşlarının ortaya çıkması, glikopeptid grubu antibiyotiklere alternatif olabilecek başka antimikrobiallere gereksinim doğurmuştur<sup>(8,9)</sup>. Oksazolidonin grubunda yer alan linezolidin kullanımı yaygındır<sup>(10)</sup>. Son yıllarda 5. kuşak sefalosporinlerden olan seftarolin umut vaat eden moleküllerden birisidir. Seftarolinin onay alarak kullanıma girdiği ülkelerde elde edilen sonuçlar çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir<sup>(11,12)</sup>, ancak henüz ülkemizde kullanıma girmemiştir.

Bu çalışmada, MRSA ve MRKNS ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarında başlıca tedavi ajanı olan vankomisin ve linezolidin MİK değerlerinin belirlenmesi ve bu izolatlara seftarolinin vitro etkinliğinin saptanması, hastanemizdeki gelişen direnç yöneliminin izlenerek uygulanacak tedavi yaklaşımlarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 01.01.2015-28.02.2018 arası dönemde İzmir Menemen Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda BACT/ALERT 3D (bioMérieux,

Fransa) kan kültürü sisteminde üreme sinyali saptanan kan kültürlerinde üreyen 50 MRSA ve 50 MRKNS izolatı alınmış ve aynı hastanın klinik örneklerinden elde edilmiş tek örnek kullanılmıştır.

MRSA ve MRKNS izolatlarının tanınması; Gram boyama, katalaz testi, koagülaz testi ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)’in<sup>(13)</sup> önerileri doğrultusunda 30 µg’lık sefoksitin diski (Bioanalyse, Türkiye) ile yapılan Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır.

Antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi için stok besiyerinde -20°C’de saklanmış olan MRSA ve MRKNS izolatları %5 koyun kanlı agar (RTA agar, Türkiye) pasajlanmıştır. Öncelikle, vankomisin ve linezolid için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, üreticinin önerileri doğrultusunda gradiyent strip difüzyon yöntemi ile (E-test, bioMérieux, Fransa) belirlenmiştir. Glikopeptidlerde MİK değerlerinin tespitinde EUCAST broth dilüsyon yöntemini önermektedir ancak laboratuvarımızda bu metodu uygulama olanağı araştırma sürecinde mevcut olmadığı için vankomisin MİK değerleri gradient test ile belirlenmiştir. Taze pasajdaki kolonilerden 0.5 McFarland bulanıklık standardı oluşturacak şekilde süspansiyon hazırlanarak, steril eküvyon ile Mueller-Hinton Agar besiyeri (RTA agar, Türkiye) yüzeyine homojen şekilde yayılmış ve ardından üzerine vankomisin ve linezolid gradient stripleri (E-test, bioMérieux, Fransa) yerleştirilmiştir. Plakların 37°C’de 18-24 saat inkübasyonu sonrasında antibiyotiklere ait ölçülen MİK değerleri kaydedilmiştir.

Seftarolin için MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmıştır. Seftarolin-2HCl (LOT numarası: 01FOR01-06-29) toz formu üretici firma olan Astra Zeneca (İngiltere)’dan sağlanmıştır. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)’in<sup>(14)</sup> önerileri doğrultusunda, seftarolin %100’lük dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözdürülmüş ve %0.085 steril serum fizyolojik içerisinde son konsantrasyonda %30 DMSO olacak şekilde sulandırılmıştır. Daha sonra Mueller Hinton sıvı besiyeri içeren steril U tabanlı 96 kuyu-

cuklu polistren plakların kuyucuklarına seri dilüsyonları 0.125-64 µg/ml olacak şekilde dağıtılmıştır. Taze pasajdaki kolonilerden 0.5 McFarland bulanıklık standardı oluşturacak şekilde süspansiyon hazırlanarak son inokulum konsantrasyonu 5x10<sup>5</sup> cfu/ml olacak şekilde, 1/100 oranında sulandırılıp kuyucuklara eklenmiştir. Tüm plaklar 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonrasında EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Seftarolin MİK değeri ≤ 1 µg/ml, linezolid MİK değeri ≤ 4 µg/ml olan izolatlar duyarlı olarak kabul edilmiştir. MRSA izolatları için vankomisin MİK değeri ≤ 2 µg/ml ve MRKNS izolatları için vankomisin MİK değeri ≤ 4 µg/ml olan izolatlar duyarlı olarak kabul edilmiştir.

Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır.

## BULGULAR

Tüm izolatlar vankomisin (MİK < 2 µg/ml) ve linezolidde (MİK < 1 µg/ml) duyarlı bulunmuştur. Elde edilen MİK<sub>50/90</sub> değerleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Seftarolin için MRSA izolatlarının 45/50 (%90)'sinde duyarlılık belirlenmiştir (Tablo 2). Seftarolinin, MRSA izolatlarında MİK<sub>50/90</sub> değeri 0.5/1 µg/ml ve MİK aralığı 0.125-2 µg/ml'dir. MRKNS'de (koagülaz negatif stafilkoklarda seftarolin için MİK sınır değerleri belirlenmemiş olmakla birlikte, *S. aureus* için geçerli

sınır değerlerine göre yorum yapılmıştır) MİK<sub>50/90</sub> değeri 0.25/0.5 µg/ml ve MİK aralığı 0.125-2 µg/ml olarak bulunmuştur.

**Tablo 2. MRSA ve MRKNS izolatlarında seftarolin'in MİK değerleri.**

Bakteri (n)	µg/ml				
	0.125	0.25	0.5	1	2
MRSA	6	17	18	4	5
MRKNS	5	24	18	2	1
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	X				

MRSA: Metisilin-dirençli *S. aureus*; MRKNS: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilkok; X: MİK değeri

## TARTIŞMA

Tüm dünyada hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonların sıklıkla etkeni olan stafilkoklar, yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır<sup>(15)</sup>. MRSA ve MRKNS enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin başta olmak üzere glikopeptidler tercih edilen antibiyotiklerdir ve ciddi enfeksiyonların tedavisinde uzun dönemde başarılı klinik sonuçlar alınmıştır<sup>(16,17)</sup>. Ancak, 1990'lı yılların sonlarından itibaren klinik araştırmalarda vankomisine azalmış duyarlılık veya direnç gösteren *S. aureus* izolatları bildirilmiştir<sup>(18,19)</sup>. Polonya'da bir çalışmada sağlık bakımı ilişkili MRSA izolatlarının 11/600'ünde vankomisin direnci belirlendiği bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Tahran'da 1789 *S. aureus* izolatı incelendiğinde 4 VRSA, 2 VISA bulunmuştur<sup>(3)</sup>. Türkiye'de ilk hVISA suşu MRSA izolatlarında 1998 yılında Gülay ve ark.<sup>(20)</sup> tarafından

**Tablo 1. Stafilkok suşları için vankomisin, linezolid ve seftarolin MİK değerleri.**

Mikroorganizma (n)	Antibiyotik	MİK (µg/ml)			Duyarlılık (%)
		MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	Aralık	
MRSA (50)	Vankomisin	0.25	0.5	0.125-1	100
	Linezolid	0.5	1	0.5-2	100
	Seftarolin	0.5	1	0.125-2	90
MRKNS (50)	Vankomisin	0.5	1	0.125-1	100
	Linezolid	0.5	1	0.25-1	100
	Seftarolin*	0.25	0.5	0.125-2	98**

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, MRKNS: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilkok, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

\* EUCAST'e göre seftarolin MİK değerleri *S. aureus* için belirlenmiştir.

\*\* Seftarolinin ≤ 1 µg/ml konsantrasyonlarında MRKNS izolatlarının %98'i inhibe olmuştur.

bildirilmiştir ve mikrodilüsyon metoduyla yaptıkları çalışmada hVISA oranı %5.3 bulunmuştur. Aktaş ve ark.<sup>(21)</sup> vankomisin  $MİK_{50/90}$  değerini araştırdıkları çalışmalarında, 390 MRSA izolatında 1 µg/ml olarak belirlemişlerdir. Bu izolatlar arasında VISA suşuna rastlanmamıştır. Yıldız ve ark.<sup>(22)</sup> Türkiye’de farklı bölgelerden 12 hastanede izole edilmiş 397 MRSA izolatında vankomisin ve linezolide direnç saptamamışlardır. Kuşçu ve ark.<sup>(4)</sup> metisiline dirençli stafilocoklar arasında, koagülaz negatif stafilocok (KNS) suşlarında VIS ve hVIS oranlarını sırasıyla %9.8 (4/41) ve %2.4 (1/41) olarak bulurken; *S. aureus* suşlarında sırasıyla %0.9 (1/107) ve %0.9 (1/107) olarak belirlemişlerdir. Mirza ve ark.<sup>(5)</sup> da 94 pediyatrik hastadan izole edilmiş MRSA suşunu inceledikleri çalışmada %21.3’ünde hVISA belirlemişlerdir. Çalışmalarda elde edilen farklı prevalans oranlarının nedeni kullanılan yöntemlerin farklı olması ile açıklanabilir. Dünya genelinde benzer araştırma sonuçları değerlendirildiğinde bu durum, glikopeptid kullanımı sırasında yetersiz klinik iyileşmeyle ilişkilendirildiğinden tedavide yeni ajanların kullanılması eğilimini ortaya çıkarmıştır. Linezolid de invaziv MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisine alternatif olarak öne çıkan antibiyotiklerdendir.

Stafilocoklarda linezolid direnci oldukça enderdir. Persistan bakteriyemilerin tedavisinde vankomisine benzer sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Yapılan çeşitli sürveyans araştırmalarında linezolid direnci *S. aureus* için %0.05-0.14 arasında, KNS için %1.4-2 arasında bildirilmiştir<sup>(23,24)</sup>. Ender olsa da yoğun bakım ünitesinde linezolide dirençli *S. aureus* ve linezolid ve metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* salgınları bildirilmiştir<sup>(25,26)</sup>. Dokutan ve ark.<sup>(27)</sup> yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli örneklerinde üreyen 125 KNS izolatı içinde kanda üreyen 3 suşta (%2,4) linezolid direnci saptamışlardır. Ertem ve ark.<sup>(28)</sup> ile Ağuş ve ark.<sup>(29)</sup> da çalışmalarında stafilocok izolatlarında linezolide direnç belirlemediklerini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kan kültürlerinde üreyen MRSA ve MRKNS izolatları arasında linezolide direnç saptanmamıştır. Bu durum linezolidin metisiline dirençli stafilocoklar ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde halen uygun bir seçenek olduğu görüşü-

nü desteklemektedir.

Sefalosporin grubu antibiyotiklerin 5. kuşak yeni üyelerinden olan seftarolin MRSA suşlarının yanısıra VISA suşlarına da bakterisidal etkili olarak rapor edilmektedir<sup>(30)</sup>. Seftarolin’in ön ilaç formu olan seftarolin fosamil, 2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır. MRSA’ya karşı seftarolinin aktivitesi, penisilin bağlayıcı proteinlere olan yüksek afinitesine, özellikle de PBP2a’nın transpeptidaz bölgesi yakınında allosterik bir alana karşı afinitesine bağlıdır. Seftarolin VISA ve hVISA suşlarına karşı da in vitro etkilidir<sup>(11)</sup>. MRSA bakteriyemilerinin tedavisinde seftarolinin kullanımı için veriler retrospektif olgu serileri ile sınırlıdır. Bir çalışmada MRSA’nın etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı alan 123 hastanın %78.3’ünde seftarolin ile klinik başarı elde edildiği bildirilmiştir<sup>(31)</sup>. Bununla birlikte, bu çalışmada *S. aureus* izolatlarında seftaroline direnç %2.9 oranında belirtilmiştir. Ağır kliniği olan MRSA enfeksiyonlarındaki başarı oranları üzerine yayınlanmış 22 makalenin sonuçları değerlendirildiğinde toplam 379 hastada ortalama klinik kür %74 olarak görülmüştür<sup>(32)</sup>. Farklı çalışmalarda elde edilen in vitro duyarlılık oranları da %93.3-94 olarak bildirilmektedir<sup>(33,34)</sup>. Sader ve ark.<sup>(35)</sup> seftarolinin 9679 MRSA izolatının %97.2’sini  $MİK$  değeri  $\leq 1$  µg/ml’de, %100’ünü ise  $MİK$  değeri  $\leq 2$  µg/ml’de inhibe ettiğini göstermişlerdir. Farrell ve ark.<sup>(36)</sup> 8469 *S. aureus* izolatında seftaroline duyarlılığı %98,  $MİK_{50/90}$  değerlerini de 0.5/1 µg/ml olarak belirlemişlerdir. Mengeloğlu ve ark.<sup>(37)</sup> ise MRSA izolatlarında seftaroline %94.3 duyarlılık ve  $MİK_{50/90}$  için 0.5/1 µg/ml sonuçlarını rapor etmişlerdir. Bizim çalışma verilerimiz de bu araştırmalar ile uyumlu bulunmuştur. MRKNS izolatlarında seftarolinin antimikrobiyal aktivitesini araştıran bir çalışmada, seftarolinin  $\leq 1$ µg/ml konsantrasyonlarında izolatların %98.7’sini inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>(38)</sup>. Bir diğer araştırmada ise MRKNS izolatlarında  $MİK_{50/90}$  için 0.25/0.5 µg/ml değerleri elde edilmiştir<sup>(39)</sup>. Bizim çalışma verilerimizde de benzer şekilde seftarolin MRKNS izolatlarında güçlü aktivite göstermiştir.

MRSA bakteriyemileri etken bakterilerin hızlı belirlenmesini, kaynak kontrolünü ve aktif antimikrobiyal tedaviye hızlı başlanmasını gerektirir. Vankomisin, MRSA bakteriyemilerinde ilk sırada tercih edilen başlangıç antibiyotik olmaya devam etmektedir. Ancak rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında hVISA saptanması mümkün olmadığından tedavi izleminde olası başarısızlığı önlemek için alternatif tedaviler de düşünülmelidir. Alternatif tedavi amacıyla linezolid, daptomisin ve tigesiklin kullanımı sıklıkla önerilmekle birlikte, ülkemizde henüz kullanıma girmemiş yeni bir molekül olan seftarolin için bakterilerin duyarlılığı konusunda ilgili çalışmalara gereklilik olduğu ve tüm anti-MRSA antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin takip edilmesinin yararlı olacağı kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2015;45(1):48-54. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.048>
2. Szymanek-Majchrzak K, Mlynarczyk A, Mlynarczyk G. Characteristics of glycopeptide-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from inpatients of three teaching hospitals in Warsaw, Poland. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:105. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0397-y>
3. Shekarabi M, Hajikhani B, Salimi Chirani A, Fazeli M, Goudarzi M. Molecular characterization of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples: A three year study in Tehran, Iran. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183607>
4. Kuşcu F, Öztürk DB, Gürbüz Y, Tütüncü EE, Şencan İ, Gül S. Metisiline dirençli stafilokoklarda azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(2):248-57.
5. Mirza HC, Sancak B, Gur D. The prevalence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and heterogeneous VISA among methicillin-resistant strains isolated from pediatric population in a Turkish University Hospital. *Microbial Drug Resistance.* 2015;21(5):537-44. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0048>
6. Satola SW, Farley MM, Anderson KF, Patel JB. Comparison of detection methods for heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, with the population analysis profile method as the reference method. *J Clin Microbiol.* 2011;49(1):177-83. <https://doi.org/10.1128/JCM.01128-10>
7. Sancak B, Yagci S, Gür D, et al. Vancomycin and daptomycin minimum inhibitory concentration distribution and occurrence of heteroresistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates in Turkey. *BMC Infect Dis.* 2013;13:583. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-583>
8. Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;312(15):1552-64. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6364>
9. Choo EJ, Chambers HF. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Chemother.* 2016;48(4):267-73. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.4.267>
10. Park HJ, Kim SH, Kim MJ, et al. Efficacy of linezolid-based salvage therapy compared with glycopeptide-based therapy in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect.* 2012;65(6):505-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.08.007>
11. Espedido BA, Jensen SO, van Hal SJ. Ceftaroline fosamil salvage therapy: an option for reduced-vancomycin-susceptible MRSA bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:797-801. <https://doi.org/10.1093/jac/dku455>
12. Burnett YJ, Echevarria K, Traugott KA. Ceftaroline as salvage monotherapy for persistent MRSA bacteremia. *Ann Pharmacother.* 2016;50(12):1051-59. <https://doi.org/10.1177/1060028016664361>
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. <http://www.eucast.org> (Erişim tarihi: Aralık 2018)
14. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2016. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
15. Öncül O. Vankomisin ve teikoplanin öyküsü. *ANKEM Derg.* 2010;24(Suppl 2):S101-9.
16. Azap ÖK, Timurkaynak F, Oruç E, Togan T, Arslan H. Hastane infeksiyonlarından izole edilen stafilokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin minimum inhibitör konsantrasyonlarının yedi yıl öncesi ile karşılaştırılması. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi.* 2006;10:196-200.
17. Khatib R, Jose J, Musta A, et al. Relevance of vancomycin-intermediate susceptibility and heteroresistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7):1594-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr169>
18. Graber CJ, Wong MK, Carleton HA, Perdreau-Remington F, Haller BL, Chambers HF. Intermediate vancomycin



- susceptibility in a community-associated MRSA clone. *Emerg Infect Dis* 2007;13(3):491-3.  
<https://doi.org/10.3201/eid1303.060960>
19. Çıkman A, Aydın M, Gülhan B, et al. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin duyarlılığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(2):240-8.  
<https://doi.org/10.5578/mb.9230>
  20. Gülay Z, Atay T, Yuluğ N. *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisin direncinin araştırılması. 13. Antimikrobik ve Kemoterapi Kongresi (1-5 Haziran 1998, Manavgat, Antalya), *ANKEM Derg.* 1998;12(2):101.
  21. Aktaş E, Mengeloğlu FZ, Külah C, Beğendik Cömert F. Klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarında vankomisine karşı azalmış duyarlılığın araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(2):339-41.  
<https://doi.org/10.1086/650574>
  22. Yıldız Ö, Çoban AY, Şener AG, et al. Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 12 Hospitals in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2014;13:44.  
<https://doi.org/10.1186/s12941-014-0044-2>
  23. Armin S, Rouhipour A, Fallah F, Rahbar M, Ebrahimi M. Vancomycin and linezolid resistant *staphylococcus* in hospitalized children. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2013;1(1):4-8.  
<https://doi.org/10.5812/pedinfect.5190>
  24. Gu B, Kelesidis T, Tsiouas S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):4-11.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dks354>
  25. Morales G, Picazo JJ, Baos E, et al. Resistance to linezolid is mediated by the cfr gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):821-5.  
<https://doi.org/10.1086/650574>
  26. Seral C, Sáenz Y, Algarate S, et al. Nosocomial outbreak of methicillin- and linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with catheter-related infections in intensive care unit patients. *Int J Med Microbiol.* 2011;301(4):354-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.11.001>
  27. Dokutan A, Haciseyitoğlu D, Çağ Y, et al. Klinik örneklerden izole edilen stafilkoklarda linezolid direnci ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2017;9(1):19-23.  
<https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.293147>
  28. Ertem GT, Öztürk B, Hatipoğlu ÇA. In vitro susceptibilities of *Staphylococcus* and *Enterococcus* isolates to linezolid, daptomycin, teicoplanin and fusidic acid. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2013;33(6):1381-7.  
<https://doi.org/10.5336/medsci.2012-33360>
  29. Ağuş N, Özkalay N, Cengiz A, Vatanserver N. Linezolid susceptibility in *Staphylococcus* strains. *İzmir Tepecik Hast Derg.* 2006;16(2):87-9.  
<https://doi.org/10.5222/terh.2006.38107>
  30. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):1156-63.  
<https://doi.org/10.1093/cid/cir147>
  31. Casapao AM, Davis SL, Barr VO, et al. Large retrospective evaluation of the effectiveness and safety of ceftaroline fosamil therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2541-46.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.02371-13>
  32. Cosimi RA, Beik N, Kubiak DW, Johnson JA. Ceftaroline for severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A systematic review. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx084.  
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofx084>
  33. Gaikwad V, Gohel T, Panickar S, Chincholkar V, Mangalkar S. In vitro activity of ceftaroline: A novel antibiotic against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Indian J Pathol Microbiol.* 2016;59(4):496-8.  
<https://doi.org/10.4103/0377-4929.191798>
  34. Şanal L, Yılmaz N, Uludag H, et al. Detection of synergistic antimicrobial activities of ceftaroline, telavancin, daptomycin, and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in intensive care units, Jundishapur J Microbiol. 2018;11(11):e66445.  
<https://doi.org/10.5812/jjm.66445>
  35. Sader HS, Mendes RE, Streit JM, Flamm RK. Antimicrobial susceptibility trends among *Staphylococcus aureus* isolates from U.S. hospitals: Results from 7 years of the ceftaroline (AWARE) surveillance program, 2010 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e01043-17.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01043-17>
  36. Farrell DJ, Castanheira M, Mendes RE, Sader HS, Jones RN. In vitro activity of ceftaroline against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: a review of published studies and the AWARE Surveillance Program (2008-2010). *Clin Infect Dis.* 2012;55(S3):S206-14.  
<https://doi.org/10.1093/cid/cis563>
  37. Mengeloğlu FZ, Taş T, Koçoğlu E, et al. Seftrolinin MRSA izolatlarına in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47(4):677-83.  
<https://doi.org/10.5578/mb.5479>
  38. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Streit JM, Mendes RE, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents when tested against numerous species of coagulase-negative *Staphylococcus* causing infection in US hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;85(1):80-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.01.010>
  39. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftaroline tested against staphylococci with reduced susceptibility to linezolid, daptomycin, or vancomycin from U.S. hospitals, 2008 to 2011. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3178-81.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00484-13>