

Kandan İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Suşlarının CLSI ve EUCAST Kriterlerine Göre Vankomisin, Tigesiklin, Linezolid ve Daptomisin İn Vitro Duyarlılık Sonuçları *

Fatih DİNÇ, Fatma Tuğba DİNÇ, Bekir AKCA, Ayşe Melda SINIRTAŞ, Cüneyt ÖZAKIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Amaç: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonlarının tedavisi, kullanılan birçok antibiyotik sınıfına karşı direnç gelişmesi nedeniyle giderek zorlaşmaktadır. Vankomisin, MRSA'ya bağlı sistemik enfeksiyonların tedavisinde hâlâ ilk seçilen antibiyotiktir. Ancak, vankomisin doku yayılımının sınırlı olması ve bazı suşların duyarlılığında azalma görülmesi nedeniyle, MRSA'yı hedefleyen alternatif antibiyotik tedavileri gündeme gelmiştir. Bu çalışmanın amacı da MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif olan antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliklerinin in vitro olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2003 ile 2010 yılları arasında kandan izole edilen toplam 99 MRSA suşu dahil edilmiştir. MRSA izolatlarının vankomisin, tigesiklin, linezolid ve daptomisine karşı antibiyotik duyarlılığı Etest yöntemi ile çalışılmış ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bir MRSA izolatının (%1) vankomisine duyarlılığı CLSI kriterlerine göre "orta derecede duyarlı", EUCAST kriterlerine göre ise "dirençli" olarak saptanmıştır. Tüm izolatlar linezolid ve daptomisine duyarlı olup, dört izolatta (%4) tigesikline karşı direnç bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak, MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde, linezolid ve daptomisinin alternatif ajanlar olabileceği saptansa da düzenli olarak direnç sürveyansının takip edilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: MRSA, vankomisin, daptomisin

SUMMARY

In Vitro Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strains Isolated from Blood to Vancomycin, Tigecycline, Linezolid and Daptomycin According to CLSI and EUCAST Criteria

Objective: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections are becoming increasingly difficult to combat because of emerging resistance to several antibiotic classes. Vancomycin is still the antibiotic of the first choice for the treatment of systemic infections caused by MRSA. However, as a result of limited tissue distribution and reduced susceptibility to vancomycin in some strains, the need for alternative therapies that target MRSA has become apparent. The aim of this study is to evaluate the in vitro antibacterial efficacy of alternative antibiotics against MRSA infections.

Materials and Methods: A total of 99 MRSA strains isolated from blood samples between 2003 and 2010 were included in this study. Antibiotic susceptibilities of the MRSA strains to vancomycin, tigecycline, linezolid and daptomycin were studied by the Etest method and evaluated according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria.

Results: Susceptibility of one MRSA (1%) isolate to vancomycin was found to be moderately sensitive according to CLSI criteria while it was found resistant according to EUCAST criteria. All isolates were susceptible to linezolid and daptomycin while four isolates (4%) were resistant to tigecycline.

Conclusion: It was concluded that linezolid and daptomycin may be alternative agents for the treatment of MRSA infections, however, continuous resistance surveillance of these antibiotics against MRSA strains should be established.

Key words: MRSA, vancomycin, daptomycin

Alındığı tarih: 12.03.2011

Kabul tarihi: 25.07.2011

Yazışma adresi: Fatih Dinç, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 16059 Görükle, Bursa

e-posta: fthdnc@gmail.com

*Bu çalışma XXXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde bildiriler olarak sunulmuştur (7-11 Kasım 2010, Girne KKTC).

GİRİŞ

Stafilokoklar, tüm dünyada hastane ve toplum kaynaklı birçok enfeksiyonun etkeni olup, yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır ⁽¹⁾. Yıllar içinde *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişmeye başlamıştır ⁽²⁾. Özellikle metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA); in vitro olarak duyarlı olsa da in vivo olarak tüm β -laktam ve β -laktamaz inhibitörü içeren antibiyotiklere karşı dirençlidir ^(3,4). Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda etken olan *S. aureus*'larda metisilin direncine sık rastlanılırken, son yıllarda toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonu oranı da giderek artmıştır ve bu oran bazı çalışmalarda %75 düzeyinde bildirilmektedir ^(5,6).

MRSA suşlarında çoklu ilaç direnci olması, tedavi seçeneklerini de kısıtlamaktadır. MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin gibi hücre duvar sentezini inhibe eden glikopeptid yapılı antibiyotikler tercih edilmektedir ^(7,8). Ancak, MRSA tedavisi amacıyla vankomisin kullanımı, vankomisine orta derecede duyarlı *S. aureus* (VISA) ve vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) gelişimini uyarabilmektedir ⁽⁹⁾. Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bazı MRSA suşlarında glikopeptidlere duyarlılığın azalması ve direncin bildirilmesi, yeni antibiyotiklere gereksinim olduğunu göstermektedir ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Son yıllarda, etki spektrumu MRSA'yı da kapsayan daptomisin, linezolid, kinopristin/dalfopristin (streptogramin kombinasyonu), telitromisin (ketolid) ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler geliştirilmiştir.

Çalışmamızda; vankomisin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin kan örneklerinden izole edilen MRSA suşlarına karşı in vitro aktivitelerinin, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test (EUCAST) standartları ve üretici firma önerileri doğrultusunda kıyaslanarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Temmuz 2003-Mart 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na BACTEC PLUS Aerobic/F ve PEDS PLUS™/F (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) kan kültür şişelerinde gönderilen kan örnekleri, Bactec 9240 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) sisteminde inkübe edildi. Pozitif sinyal veren şişelerden %5 koyun kanlı agara (Becton Dickinson, Heidelberg, Almanya) pasaj yapılarak 18-24 saat 35°C'de inkübe edildi. Oluşan koloniler Gram boyama yöntemiyle değerlendirilerek gram pozitif küme yapmış kok şeklinde görülen kolonilere katalaz ve tüp koagülaz testi yapıldı. Hem katalaz hem de tüp koagülaz testi pozitif olan koloniler PMIC/ID-70 paneline alındı ve Phoenix™ 100 BD sistemi (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) ile değerlendirildi. İlgili panelde *S. aureus* olarak tanımlanan ve farklı hastalara ait olan izolatlardan metisilin direnci saptanan suşlar -20°C'da saklandı. Aynı hastadan yineleyen MRSA üremeleri olması durumunda, kan alımları arasında en az beş haftalık zaman dilimi olan izolatlar, yeni izolat olarak kabul edilerek çalışmaya alındı. Tanımlanan özelliklere uyan toplam 99 MRSA izolatu çalışıldı.

Çalışma için saklanmış olan MRSA suşları %5 koyun kanlı agara pasajlandı. Saf olarak üreyen kolonilerden 0.5 McFarland bulanıklık standardı oluşturacak şekilde süspansiyon hazırlanarak, steril eküvyon ile Mueller-Hinton II Agar besiyeri (Becton Dickinson, Heidelberg, Almanya) yüzeyine homojen şekilde yayıldı. Besiyeri yüzeyinin kurumasını takiben, üzerine sefoksitin, tigesiklin, linezolid, daptomisin ve vankomisin Etest stripleri (AB Biodisk, Solna, İsveç) yerleştirildi. İnkübasyon sonrası (37°C'de 18-24 saat) ilgili antibiyotiklerin Etest yöntemi ile ölçülen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri kaydedilerek, in vitro duyarlılıkları CLSI ve EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 1). Kalite kontrolü amacıyla *S. aureus* ATCC 29213 standart suşu kullanıldı.

Sefoksitin MİK değerleri Etest yöntemi ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi. MİK değeri

Tablo 1. MRSA suşlarının antibiyotik duyarlılığını değerlendirmede kullanılan Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test (EUCAST) standartları.

| Antibiyotik | CLSI µg/mL | | | EUCAST µg/L | |
|-------------|------------|-----------------------|----------|-------------|----------|
| | Duyarlı | Orta derecede duyarlı | Dirençli | Duyarlı | Dirençli |
| Tigesiklin | - | - | - | ≤0.5 | >0.5 |
| Linezolid | ≤4 | - | ≥8 | ≤4 | >4 |
| Daptomisin | ≤1 | - | - | ≤1 | >1 |
| Vankomisin | ≤2 | 4-8 | ≥16 | ≤2 | >2 |

Tablo 2. MRSA suşlarının CLSI ve EUCAST kriterlerine göre antibiyotik duyarlılık profilleri (n:99).

| Antibiyotik | CLSI Duyarlı n (%) | EUCAST Duyarlı n (%) | CLSI Orta derecede duyarlı n (%) | CLSI Dirençli n (%) | EUCAST Dirençli n (%) |
|-------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Tigesiklin | - | 95 (% 96) | - | - | 4 (% 4) |
| Linezolid | 99 (%100) | 99 (%100) | - | - | - |
| Daptomisin | 99 (%100) | 99 (%100) | - | - | - |
| Vankomisin | 98 (%99) | 98 (%99) | 1 (%1) | 0 (% 0) | 1 (% 1) |

≥8 µg/ml olan suşlar CLSI kriterlerine göre MRSA olarak onaylandı. Vankomisine azalmış duyarlılık saptanan bir MRSA suşu mikrodilüsyon yöntemi ile CLSI M07-A8 ve M100-S19 dokümanları dikkate alınarak yine çalışıldı ve makro Etest yöntemi ile heterojenite açısından da değerlendirildi^(4,15). Bunun için suştan Mueller-Hinton Broth'ta (Oxoid, Basingstoke, İngiltere) McFarland 2 yoğunluğunda bakteri süspansiyonu hazırlandı ve bu süspansiyondan 100 mikrolitre Brain Heart Infusion Agar besiyerine (BHIA: BD, Heidelberg, Almanya) ekildi. Besiyeri yüzeyi kuruduktan sonra üzerine vankomisin Etest stripi (AB Biodisk, Solna, İsveç) yerleştirildi ve 37°C'de 24-48 saatlik inkübasyonun sonunda MİK değeri ölçülerek kaydedildi. Vankomisin MİK değerinin ≥8 µg/ml olması durumu heterojenite mevcut olarak değerlendirildi⁽¹⁶⁾.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen izolatların izole edildiği kan örneklerinin bölümlere göre dağılımına bakıldığında, en çok izolatın yoğun bakımdan (%44.4) takiben dahili (%40.4) ve cerrahi (%15.1) bölümlerden geldiği görülmüştür.

İlgili antibiyotiklere ait MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla tigesiklin için 0.25-0.50 µg/ml, linezolid

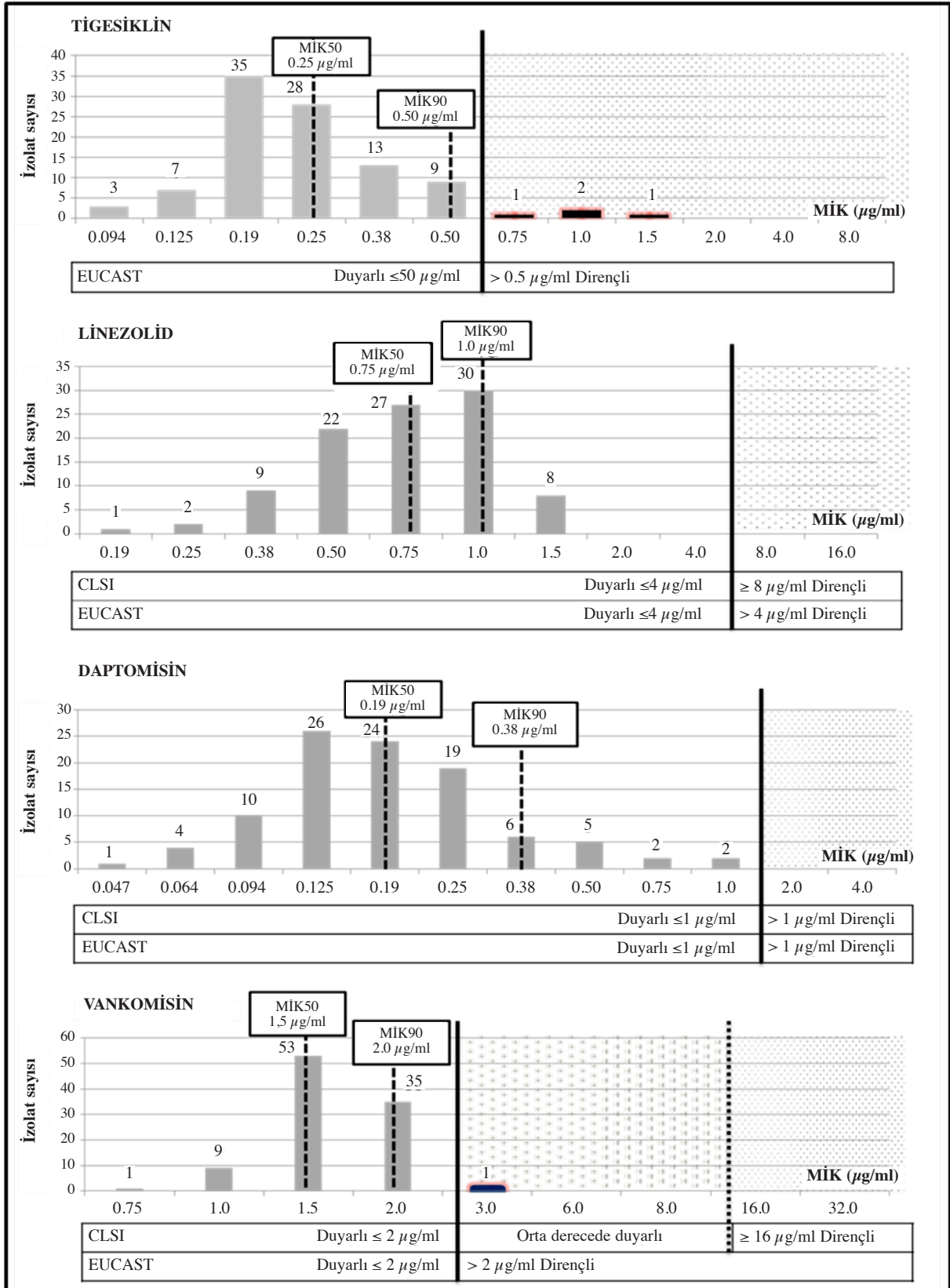
için 0.75-1.00 µg/ml, daptomisin için 0.19-0.38 µg/ml, vankomisin için 1.50-2.00 µg/ml olarak bulunmuştur (Şekil 1).

Etest MİK değeri 3 µg/ml olarak saptanan suşun (%1), mikrodilüsyon yöntemi ile de MİK değeri 3µg/ml olarak bulunmuş ve CLSI standartlarına göre vankomisine orta derecede duyarlı (VISA), EUCAST kriterlerine göre vankomisin dirençli (VRSA) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2). Makro Etest yöntemi ile de aynı MİK değeri (3 µg/ml) bulunan suşun heterojen VISA olmadığı kabul edilmiştir.

Çalışmada hem CLSI hem de EUCAST kriterlerine göre tüm izolatlar; linezolid ve daptomisine duyarlı olarak bulunmuştur. EUCAST standartlarına göre dört izolat tigesikline dirençli saptanmıştır (Tablo 2). Tigesikline dirençli bu dört izolatın bir tanesinin CLSI kriterlerine göre VISA ve EUCAST kriterlerine göre VRSA olan suş olduğu tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda her geçen gün glikopeptid dirençli yeni MRSA suşları bildirilmeye başlanmıştır^(17,18). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda stafilokoklarda vankomisin direnci henüz saptanmamış, ancak MRSA suşlarının %0.3'ünde van-



Şekil 1. MRSA izolatlarında antibiyotiklere bağlı MİK değerleri CLSI ve EUCAST duyarlılık standartları.

komisine azalmış duyarlılık gösterilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Sancak ve ark. ⁽²⁰⁾ mikrodilüsyon yöntemi ile inceledikleri 256 MRSA suşunda VISA saptamamış, ancak yaptıkları popülasyon analizinde 46 izolatı heterojen VISA olarak değerlendirmiştir. Gülay ve ark. ⁽²¹⁾ mikrodilüsyon yöntemi ile vankomisin direncini araştırdıkları 50 MRSA ve 50 MSSA izolatında %6 oranında vankomisine orta düzeyde duyarlılık saptamıştır.

Çalışmamızda, CLSI kriterlerine göre MRSA'lar arasında bir izolatta (%1) vankomisine orta derecede duyarlılık saptandı. Diğer MRSA suşları vankomisine duyarlı bulundu.

S. aureus suşlarında vankomisin direncinin belirlenmesinde referans metot mikrodilüsyon yöntemiyle MİK değerinin saptanmasıdır. Mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen MİK değerlerinin, Etest ile alınanlardan bir dilüsyon farklılık gösterebileceği belirtilmektedir ⁽²²⁾. Bu nedenle Etest yöntemi ile vankomisine karşı azalmış duyarlılık saptanan bir MRSA suşu yine canlandırılıp mikrodilüsyon yöntemi ile de değerlendirildi. Mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen MİK değerinin Etest yöntemi ile elde edilen ile aynı olduğu saptandı (3 µg/ml).

EUCAST, vankomisin direnç eşiğini 2 µg/ml'ye düşürerek, vankomisinin artmış dozlarıyla dahi tedavi edilemeyen ve ciddi enfeksiyonlara yol açan, CLSI'a göre "orta derecede duyarlı" olarak belirtilen izolatları dirençli kabul edip tedavi başarısızlıkları ve direncin indüklenmesini engellemeyi hedeflemiştir ⁽²³⁾. Dolayısıyla MİK değeri 3 µg/ml olup, CLSI'a göre vankomisine orta derecede duyarlı olan MRSA suşu, EUCAST kriterlerine göre vankomisin dirençli olarak değerlendirilmektedir.

MRSA'larda saptanmaya başlanan glikopeptid direnci, ilerisi için bu etkenlerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar yaşanabileceğini göstermekte ve yeni alternatiflerin kullanımını gündeme getirmektedir.

Stafilokoklarda linezolid direnci çok enderdir. 2001'de ilk olarak yayınlanan linezolid direncinden

bu yana yapılan çeşitli sörveyans programlarında linezolid direnci %0.1'den daha az olarak bildirilmiştir ⁽²⁴⁻²⁸⁾. Çalışmamızda da MRSA izolatları arasında linezolid direnç saptanmamıştır. Bu durum linezolidin MRSA ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde uygun bir seçenek olduğunu desteklemektedir. Ancak, yine de linezolid karşı direnç durumunun takip edilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 260 MRSA suşunda Etest yöntemi ile daptomisine %0.4 direnç saptandığı bildirilmiştir ⁽²⁹⁾. Çalışmamızda MRSA'larda daptomisin direncine rastlanmamıştır. Bu durum MRSA enfeksiyonu tedavisinde daptomisin de uygun olduğunu göstermektedir. Ancak daptomisine, VISA suşlarındakine benzer şekilde, bakteri hücre duvarı kalınlaşmasının fiziksel bariyer oluşturması şeklinde veya diğer mekanizmalarla direnç gelişebilir ⁽³⁰⁾. Bu nedenle bu antibiyotiğe yönelik direnç durumu da takip edilmelidir.

2009 yılında yapılan Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) çalışmasında, tigesiklinin gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalarda kusursuz etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir ⁽³¹⁾. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, 260 MRSA suşunda Etest yöntemi ile tigesikline %3.1 oranında direnç saptanması dikkat çekici bulunmuştur ⁽²⁹⁾. Kaya ve ark. ⁽³²⁾ 60 MRSA suşundan yalnızca birinin Etest ile tigesiklin MİK değerinin duyarlılık sınırı üzerinde olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da MRSA suşlarından dört tanesinde (%4) EUCAST standartlarına göre tigesikline direnç saptanmıştır.

CLSI kriterlerine göre VISA, EUCAST kriterlerine göre ise VRSA olarak değerlendirilen MRSA izolatı; linezolid ve daptomisine duyarlı, tigesikline ise dirençli bulunmuştur. Bu durum glikopeptid dirençli MRSA enfeksiyonu olgularında linezolid ve daptomisin kullanılması önerilerini desteklemektedir ⁽³³⁾.

Çalışmamızda MİK₉₀ değerleri temel alındığında da linezolid, daptomisin ve vankomisin MRSA suşlarına oldukça etkili olduğu görülmüştür (Şekil 1).

Sonuç olarak, MRSA suşlarında vankomisin MİK değerindeki küçük değişiklikler bile klinik olarak anlamlı olabileceğinden, vankomisin MİK değeri duyarlılık sınırını geçtiğinde, olası tedavi başarısızlığını önlemek için alternatif tedaviler düşünülmelidir. Alternatif tedavi amacıyla tigesiklin, linezolid ve daptomisin kullanımını önermekle birlikte, konuyla ilgili çalışmaların sürekli yapılmasının ve direnç gelişiminin takip edilmesinin yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Akçay SŞ, Oğuzoğlu N, İnan AŞ, Küçükercan M, Çobanoğlu F. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve mupirosin duyarlılığı. *KLİMİK Derg* 2005; 18:117-20.
2. Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. Gaziantep Üniversitesi Hastanesi'nde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi* 2008; 22:203-8.
3. Aydın N, Gültekin N, Eyigör M. Klinik örneklerimizden izole edilen stafilocokların antibiyotik direnci. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergi* 2001; 2:21-6.
4. Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI). Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları. On dokuzuncu Bilgi Eki, M100-S19. Ankara: Bilimsel Tıp Yayinevi, 2009.
5. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1785-91. <http://dx.doi.org/10.1086/430312> PMID:15909267
6. Up to date. Treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia in children. 2009. [<http://www.uptodate.com>].
7. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 5th ed, Philadelphia: Mosby, 2007.
8. American Academy of Pediatrics. *Staphylococcal infections*. In: Pickering LK ed. Red book: 2006 report of the committee on infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 598-610.
9. Uptodate. Treatment of invasive methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection in children. 2009. [<http://www.uptodate.com>]
10. Hiramatsu K, Hanaki H, İno T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:135-6. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/40.1.135> PMID:9249217
11. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agent Chemother* 2004; 48:275-80. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.1.275-280.2004> PMID:1310200
12. Hiramatsu K, Kapi M, Tajima Y, et al. Advances in vancomycin resistance: research in *Staphylococcus aureus*. In: White DG, Alekshun MN, McDermott PF, eds. Frontiers in Antimicrobial Resistance. Washington DC: ASM Press, 2005: 289.
13. Kaptan F. Yeni antimikrobiyaller ve klinik uygulamaları.14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK) Kitabı, 25-29 Mart 2009, Antalya: Türkiye. Sayfa 100-8.
14. Leblebicioğlu H. Telitromisin, *ANKEM Derg* 2004;18(Ek 2): E170-3.
15. Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard. 8th ed, M07-A8. Wayne PA: CLSI, 2009.
16. Wootton M, MacGowan AP, Walsh TR and Howe RA. A multicenter study evaluating the current strategies for isolating *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2007; 45:329-32. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01508-06> PMID:17108069 PMID:1829006
17. Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1995; 171:1646-50. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/171.6.1646> PMID:7769310
18. Tripodi MF, Attanasio V, Adinolfi LE, et al. Prevalence of antibiotic resistance among clinical isolates of methicillin-resistant staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:148-52. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01982189> PMID:6756909
19. Derbentli Ş. Stafilocoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *ANKEM Derg* 2005; 19(Ek 2):E54-60.
20. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Colakoglu S, Hascelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:519-23. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki272> PMID:16046461
21. Gülay Z, Biçmen M, Atay T, Öktem MA, Yuluğ N. *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığının incelenmesi. *Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg* 2000; 14:227-31.
22. Swenson JM, Anderson KF, Lonsway DR, et al. Accuracy of commercial and reference susceptibility testing methods for detecting vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2013-7. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00221-09> PMID:19420170 PMID:2708520
23. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test (EUCAST) breakpoint tables for interpretation of MIC's and zone diameters – Version 1.1. 2010 [<http://www.eucast.org>].
24. Walsh TR, Bolmström A, Qvarnström A, et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2439-44. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.7.2439-2444.2001> PMID:11427551 PMID:88167
25. Tsioutras S, Gold HS, Sakoulas G et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 358:207-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05410-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05410-1)
26. Anderregg TR, Sader HS, Fritsche TR, Ross JE, Jones RN. Trends in linezolid susceptibility patterns: report from the 2002-2003 worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:13-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.02.019> PMID:15967640
27. Mutnick AH, Enne V, Jones RN. Linezolid resistance since 2001: SENTRY antimicrobial surveillance program. *Ann Pharmacother* 2003; 37:769-74. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1C437> PMID:12773059
28. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5:2. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-5-2> PMID:16469106 PMID:1397857
29. İrmak H, Cesur S, Şimşek H ve ark. Türkiye'de yoğun bakım ünitelerindeki MRSA suşlarında VISA ve VRSA araştırılması, suşların çeşitli antibiyotikler için MIC değerlerinin belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, 21-25 Ekim 2008, Bodrum: Türkiye. Ş 610.
30. Yao JDC, Moellering RC. Antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington DC: ASM Press, 2007: 1075-269.
31. Bouchillon SK, Iredell JR, Barkham T, Lee K, Dowzicky MJ. Comparative activity of tigecycline and other antimicro-

bials against gram negative and gram positive organisms collected from Asia Pacific Rim as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:130-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.07.031>
PMid:18995992

- 32. Kaya O, Akçam FZ, Temel EN.** In vitro activities of linezolid and tigecycline against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Microb Drugs Resist* 2008; 14:151-3.
<http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2008.0801>
PMid:18494600
- 33. Koomanachai P, Crandon JL, Nicolau DP.** Newer developments in the treatment of gram-positive infections. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:2829-43.
<http://dx.doi.org/10.1517/14656560903357491>
PMid:19929705