



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDEN İZOLE EDİLEN
METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS* SUŞLARINDA E-TEST
İLE FARKLI ANTİBİYOTİK MİK DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Narin GÜNDOĞUŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Diyarbakır-2015



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDEN İZOLE EDİLEN
METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS* SUŞLARINDA E-TEST
İLE FARKLI ANTİBİYOTİK MİK DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Narin GÜNDOĞUŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kadri GÜL

Diyarbakır-2015

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, her türlü bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Kadri GÜL'e, hocalarım Prof. Dr. Nezahat AKPOLAT'a, Prof. Dr. Selahattin ATMACA'ya, Prof. Dr. Mahmut METE'ye, Prof. Dr. Adnan SUAY'a, Doç. Dr. Mutallip ÇİÇEK'e, Doç. Dr. Tuncer ÖZEKİNCİ'ye, her zaman birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma ve ismini yazamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmamın istatistiksel analiz bölümünde, verilerin değerlendirilmesinde katkılarından dolayı Prof. Dr. Ömer SATICI'ya,

Büyük özveri ve fedakârlıklarla beni bugünlere getiren, özlemlerini yüreğimin derinliklerinde her an hissettiğim, sevgi ve saygı ile andığım anne ve babama, her türlü destekleri ile beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan tüm aile bireylerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Narin GÜNDOĞUŞ

Diyarbakır-2015

ÖZET

Hastane enfeksiyonları morbidite ve mortalitesinin yüksek olması, hastanede kalış süresini uzatması ve yüksek tedavi maliyeti nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere hastane enfeksiyonlarında en sık izole edilen etkenlerin başında metisiline dirençli stafilokok (MRS) türleri gelmektedir. Antibiyotiğin minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri, enfeksiyon bölgesinde bakteriyi inhibe etmek için gereksinim duyulan antibiyotik konsantrasyonudur. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve Metisilin dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS) enfeksiyonlarında, özellikle uzun süreli tedaviler esnasında MİK değerlerinin dikkatle izlenmesi gereklidir. Metisiline dirençli stafilokoklarda gittikçe artan antibiyotik direnci, farklı antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur.

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2013-Mart 2014 tarihleri arasında erişkin yoğun bakım ünitelerinden gelen metisiline dirençli 60 stafilokok suşu bu çalışmada kullanılmıştır. Konvansiyonel ve otomatize sistem ile tür tayini yapıldıktan sonra E-test yöntemi ile vankomisin, teikoplanin, daptomisin, linezolid, kinopristin/ dalfopristin, tigesiklin, seftarolin antibiyotiklerine duyarlılıkları E-test ile araştırılmıştır.

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz yoğun bakım ünitesi, en fazla örneğin (%26.7) gönderildiği klinik, kan örnekleri mikroorganizmaların en sık izole edildiği materyal (%80) olmuştur. Çalışmamızdaki tüm stafilokok suşlarının vankomisin, daptomisin, linezolid, teikoplanin ve tigesikline karşı duyarlı bulunmuştur. Bir (%1.6) MRKNS, kinupristin/dalfopristin'e, 11(%36.6) MRSA izolatının seftaroline dirençli olduğu bulunmuştur. MRSA ve MRKNS suşlarının MİK değerleri karşılaştırıldığında sadece tigesiklinde anlamlı fark bulunmuştur. 30 MRSA suşu, makro E-test yöntemi ile Vankomisine orta duyarlı *S. aureus*/ heterojen vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA/hVISA) açısından değerlendirilmiş, VISA/hVISA suşu tespit edilmemiştir.

13-TF-59 proje numarası ile DÜBAP tarafından desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Metisiline dirençli stafilokok, MİK, E-test, VISA/hVISA.

ABSTRACT

Nosocomial infections are major health problems due to their high morbidity and mortality, prolonged hospital duration and higher treatment costs. Methicillin-resistant staphylococcus species became one of the leading bacteria causing nosocomial infections especially in intensive care units, recently.

The minimum inhibitory concentration value of an antibiotic gives the concentration of antibiotic needed to inhibit the bacteria in the infection area. Careful monitoring of MIC values is necessary especially during long-term treatments of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCoNS) infections. Increasing antibiotic resistance in methicillin-resistant staphylococci, has led to the need for different antibiotics.

A total of 60 methicillin-resistant staphylococci strains isolated in Microbiology Laboratory of Dicle University Hospital, from clinical specimens of patients in adult intensive care units (ICUs) between April 2013 and March 2014 were included in this study. After identification with conventional and automated system, the antibiotic susceptibility rates of vancomycin, teicoplanin, daptomycin, linezolid, quinupristin / dalbapristin, tigecycline, seftarolin were determined by E-test method.

The majority of the samples (26.7%) were sent from Pulmonary Diseases and Tuberculosis intensive care unit and the blood samples were the most common materials (80%) . All staphylococcal strains in our study were determined as susceptible to vancomycin, daptomycin, linezolid, teicoplanin and tigecycline. One (1.6%) MRCoNS isolate was resistant to quinupristin / dalbapristin while 11(36.6%) of the MRSA isolates were resistant to seftarolin. In comparison with the MIC values of MRSA and MRCoNS, only tigecyclin was significantly different. Thirty MRSA strains were evaluated in terms of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*/heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA/hVISA) with macro E-test method; any VISA/hVISA isolate was not detected.

Key words: Methicillin-resistant staphylococci, MIC, E-test, VISA/hVISA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR.....	VIII
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 STAFİLOKOKLAR.....	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2 Mikrobiyolojik Özellikleri	5
2.1.3 Virülans ve patojenite	7
2.1.3.1 Yapısal Komponentler	8
2.1.3.2 Hemolizinler	10
2.1.3.3 Toksinler	11
2.1.3.4 Enzimler.....	12
2.1.4 Enfeksiyonları.....	14
2.1.5 Metisilin Direnci	14
2.1.6 Vankomisin	16
2.1.6.1 Farmakokinetik özellikleri.....	16
2.1.6.2 Etki mekanizması	16
2.1.6.3 Antimikrobiyal etki	17
2.1.6.4 Yan etkileri.....	17
2.1.7 Teikoplanin	17
2.1.7.1 Farmakokinetik Özellikleri	17
2.1.7.2 Etki mekanizması	18
2.1.7.3 Antimikrobiyal etki	18
2.1.7.4 Yan etkileri.....	18
2.1.7.5 Glikopeptid direnci	18
2.1.8 Daptomisin.....	20
2.1.8.1 Farmakokinetik özellikleri.....	20
2.1.8.2 Etki mekanizması	20
2.1.8.3 Antimikrobiyal etki	21
2.1.8.4 Yan etkileri.....	21
2.1.8.5 Direnç	21
2.1.9 Seftarolin.....	22
2.1.9.1 Farmakokinetik özellikleri.....	22
2.1.9.2 Etki mekanizması	22
2.1.9.3 Antimikrobiyal etki	22
2.1.9.4 Yan etkileri.....	23
2.1.9.5 Direnç	23
2.1.10 Tigesiklin	23

2.1.10.1	Etki mekanizması	23
2.1.10.2	Farmakokinetik özellikleri	24
2.1.10.3	Antibakteriyel etki	24
2.1.10.4	Yan etkileri	24
2.1.10.5	Direnç	25
2.1.11	Linezolid	25
2.1.11.1	Etki mekanizması	25
2.1.11.2	Farmakokinetik özellikleri	25
2.1.11.3	Antibakteriyel etki	26
2.1.11.4	Yan etkileri	26
2.1.11.5	Direnç	26
2.1.12	Kinupristin/dalfopristin	27
2.1.12.1	Etki mekanizması	27
2.1.12.2	Farmakokinetik özellikleri	28
2.1.12.3	Antibakteriyel etki	28
2.1.12.4	Yan etkiler	29
2.1.12.5	Direnç	29
3	MATERYAL VE METOD	30
3.1	KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLASYON	30
3.2	DEĞERLENDİRME	30
3.2.1	Gram Boyama	30
3.2.2	Katalaz	30
3.2.3	Plazma Koagülaz Testi	30
3.2.4	Metisilin Direnci	31
3.2.5	Tam Otomatize Sistem	31
3.2.6	Örneğin Saklanması	32
3.2.7	E-Test Yöntemi	32
3.2.8	Makro E-test yöntemi	34
4	BULGULAR	35
5	TARTIŞMA	42
6	SONUÇ	52
7	KAYNAKLAR	53

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: İnsanda klinik önemi bulunan stafilokokların temel özellikleri	6
Tablo 2: Test edilen antimikrobiyaller ve E-Test duyarlılık standartları	33
Tablo 3: Bakteri gruplarının gönderildiği Y.B.Ü	35
Tablo 4: Bakteri gruplarının izole edildiği örnekler	36
Tablo 5: İzole edilen bakterilerin Y.B.Ü 'lerine göre gönderildiği örnekler	36
Tablo 6: İzolatlar ve antibiyotiklerin MİK (µg/ml) değerleri	37
Tablo 7: Mikroorganizmaların MİK ₅₀ ve MİK ₉₀ değerleri ile MİK aralığı.....	39
Tablo 8: MRSA ve MRKNS suşlarında MİK(µg/ml) ortalama değerleri	40
Tablo 9: MRSA suşlarının BHI agarda 24. ve 48. saatteki VA ve TP'nin MİK(µg/ml) değerleri.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: <i>S. aureus</i> 'un gram boyamadaki görüntüsü	3
Şekil 2: Stafilokoklarda hemoliz.....	5
Şekil 3: Mannitollü tuzlu agarda <i>S. aureus</i> 'un görünümü	7
Şekil 4: Gram pozitif bakterilerde hücre duvar yapısı	9
Şekil 5: Tüp koagülasyon testi	13
Şekil 6: Katalaz testi.....	13
Şekil 7: E-test yöntemi.....	33
Şekil 8: Makro E-test yöntemi	34

KISALTMALAR

°C	: Santigrad derece
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre
ALT	: Alanin aminotransferaz
BHİ	: Beyin kalp infüzyon
CPT	: Seftarolin
DPC	: Daptomisin
EUCAST	: Avrupa antibiyotik duyarlılık testleri komitesi
GGT	: Gama glutamil transferaz
GRSA	: Glikopeptid dirençli <i>S. aureus</i>
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
hGISA	: Heterojen glikopeptid orta duyarlı <i>S. aureus</i>
kb	: Kilobayt
kDa	: Kilodalton
kg	: Kilogram
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
L	: Litre
LZ	: Linezolid
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
MİK	: Minumum inhibisyon konsantrasyon
MİK₅₀	: Mikroorganizmaların %50'sinin üremesinin inhibe edildiği ilaç
MİK₉₀	: Mikroorganizmaların %90'nın üremesinin inhibe edildiği ilaç
ml	: Mililitre
MLS	: Makrolid Linkozamid Streptogramin
mm	: Milimetre
MRKNS	: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok
MRSA	: Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>
MSSA	: Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i>
NAG	: N-asetil glukozamin
NAM	: N-asetil muramik asit

PAP-AUC	: Popölasyon analiz profili-eęri altında kalan alan
PBP	: Penisilin bağlayan protein
pH	: Potansiyel hidrojen
PVL	: Panton Valentine Lökosidin
QDA	: Kinupristin/dalfopristin
TAK	: Trakeal aspirasyon kölürü
TGC	: Tigesiklin
TP	: Teikoplanin
TSST-1	: Toksik şok sendromu toksin 1
VA	: Vankomisin
VISA/hVISA	: Vankomisine orta duyarlı <i>S. aureus</i> / heterojen vankomisine
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
VRSA	: Vankomisine dirençli <i>S. aureus</i>
Y. B. Ü	: Yoğun bakım ünitesi

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Micrococcaceae ailesinin üyesi olan stafilokoklar, deri ve mukozalarda kolonize olabilen, değişik türleri ile farklı hastalıklar yapabilen önemli bir bakteri cinsidir. Son zamanlarda gittikçe artan oranda hastane ve toplum kaynaklı infeksiyon etkeni olmaya başlamışlardır. Gram pozitif kok morfolojisinde, boyalı preparatlarda üzüm salkımı şeklinde görülen, kanlı agarda S tipi koloni oluşturan bakterilerdir. Deri, yumuşak doku, yara infeksiyonu ve besin zehirlenmesi gibi tablolardan septik artrit, osteomyelit, pnömoni ve endokardite kadar uzanan geniş bir infeksiyon yelpazesine sahiptirler.

Staphylococcus aureus, çeşitli doku ve organlarda ağır infeksiyonlar oluşturabilen en önemli türüdür. *S. aureus* dışındaki türler koagülaz negatif stafilokok (KNS) olarak isimlendirilmektedir. KNS'ler geçmişte sadece normal flora elemanı olarak kabul edilirken, günümüzde *S. aureus* kadar önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Mikroorganizmalar, ilk antibiyotiğin keşfinden bu yana direnç mekanizmaları geliştirmektedir. Şimdiye kadar sürekli geliştirilen yeni antibiyotik sınıflarıyla bu sorun aşılmaya çalışılmış, ancak sonunda antibiyotik gelişiminde bir duraksama olmuş ve son on yılda geliştirilen çoğu yeni antibiyotik, mevcut antibiyotiklerin modifikasyonu ile elde edilmiştir.

S. aureus'a bağlı gelişen enfeksiyonlar, 1940'lı yılların başında klinik kullanıma giren penisilin sayesinde dramatik olarak azalma göstermiştir. Bundan çok kısa bir süre sonra penisilinaz üreten bakterilerin ortaya çıkmasıyla penisiline karşı direnç görülmeye başlanmıştır. Bunu takip eden yıllarda beta-laktamaz üreten izolat sayısı giderek artış göstermiş, günümüzde %95'lere ulaşmıştır. Koagülaz negatif stafilokok (KNS) hastane enfeksiyonları açısından önemli bir patojen olarak ortaya çıkmıştır. Hastane enfeksiyonları ile ilgili KNS izolatlarının yaklaşık %80-90'nı metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklardır.

Metisiline dirençli stafilokokların beta-laktamlara da dirençli olması, bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde glikopeptidlere alternatif olabilecek başka antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur.

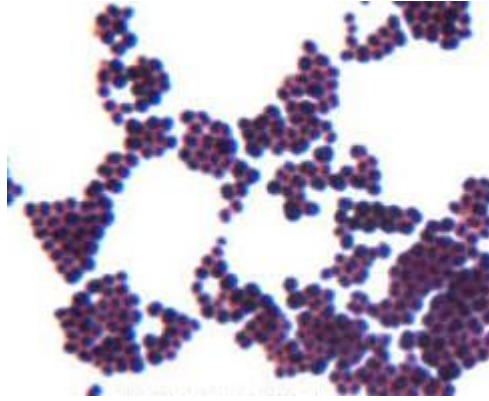
Çalışmamızın amacı; hastanemizde, metisiline dirençli stafilokok suşlarının güncel ve güvenilir ilaç direnç durumunu saptamak, yüksek oranda morbidite ve mortaliteyle seyreden enfeksiyonların erken dönemde doğru antibiyotiklerle tedavi edilerek morbidite ve mortalitelerinin azaltılmasına katkıda bulunmak, gereksiz antibiyotik kullanımı ve hastanın iyileşmesinin gecikmesiyle beraber hastanede kalış süresinin uzamasına bağlı artan tedavi maliyetini önlemektir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Stafilocoklar

2.1.1 Tarihçe

Stafilokokları ilk olarak 1878’de Robert Koch ışık mikroskopunda tanımlamış, 1880’de Pasteur sıvı besiyerinde üretmiştir. İskoçyalı cerrah Alexander Ogston 1881’de stafilokokların fareler ve kobaylar için patojen olduğunu gösterirken bu mikroorganizmalara, üremeleri sırasında birbirlerinden ayrılmayıp, üzüm salkımına benzeyen düzensiz kümeler oluşturmaları sonucu “*Staphylococcus*” (Staphyle: üzüm salkımı) adını vermiştir (1) (Şekil 1). Rosenbach 1884’te beyaz renkli kolonileri *Staphylococcus albus*, sarı-portakal rengi kolonileri ise *Staphylococcus aureus* olarak isimlendirmiştir (2).



Şekil 1: *S. aureus*’un gram boyamadaki görüntüsü

Antibiyotiklere ilişkin ilk araştırmalar 1800’lü yılların sonlarına kadar uzanmaktadır. Alexander Fleming’in 1928 yılında penisilinleri keşfi ile bu alanda önemli bir dönüm noktasına ulaşılmış ve ilk kez 1941 yılında penisilinler klinikte kullanılmaya başlanmıştır.

Penisilin G’nin tedavide kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, stafilokokal infeksiyonlara bağlı mortalite oranı hızla azalma göstermiştir. Ancak penisilin G’nin klinik kullanıma girmesini takip eden dört yıl içerisinde penisiline dirençli *S. aureus* suşlarının varlığı açıklanmıştır. Bu nedenle penisilinaz üreten *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisinde eritromisin, tetrasiklin ve gentamisin gibi yeni

antibiyotikler kullanılmaya başlanmış; fakat 1951 yılında çoğul dirençli *S. aureus* suşlarının varlığı ortaya konmuştur (3).

1960 yılında stafilokokların penisilini parçalayan enzimlerine (penisilinaz) dayanıklı semisentetik bir penisilin olan metisilin geliştirilmiştir. Bu sayede, stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde büyük başarı kazanılmıştır. Ancak bu başarının üzerinden henüz bir yıl geçmişken, stafilokoklarda metisilin direnci tanımlanmış ve 1970'li yılların sonu ile 1980'li yılların başlarından itibaren de metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarında çoklu antibiyotik direnci ortaya çıkmaya başlamıştır. Günümüzde direnç sorununun giderek yaygınlaşması ile birlikte MRSA tüm dünyada hastane infeksiyonu salgınlarına yol açan çok ciddi bir sorun haline gelmiştir (4).

Metisiline dirençli *S.aureus* suşlarının yol açtığı infeksiyonların tedavisinde beta-laktam grubu dışındaki antibiyotikler ön plana çıkmakta ve bu antibiyotiklerin etkinliğinin ise antibiyotik duyarlılık testleriyle belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu suşların çoğunlukla çoklu ilaç direnci ile seyretmesi ve tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı sonucu gittikçe artan oranda ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır(4).

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), uzunca bir süre zararsız cilt flora elemanları olarak görülmüş, kültür kontaminantları olarak değerlendirilmiştir. Patojen olarak önemleri ancak son zamanlarda fark edilmiş ve patojenezdeki faktörleri yeni anlaşılmıştır. Bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların insidansının artması, modern tıpta kullanılan yabancı maddelere olan özel afinitesiyle ilişkilendirilmektedir.

Prostetik aletlerin, intravasküler kateterlerin ve diğer invaziv teknolojilerin, daha zayıf ve immünosupresif hastalarda kullanımının artması KNS'leri nazokomiyal patojenlerin ön sıralarına taşımıştır. Bu da morbidite ve maliyet artışını beraberinde getirmiştir. KNS'lerin antibiyotiklere olan direnci giderek artmaktadır (5).

Günümüzde KNS'ler hastane kaynaklı bakteriyemilerin başlıca nedenidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda KNS'lerin hastanelerde en sık görülen beş enfeksiyon etkeninden biri olduğu belirlenmiş ve kan kültürlerinden *Escherichia coli* ve *S. aureus*'tan sonra sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır.

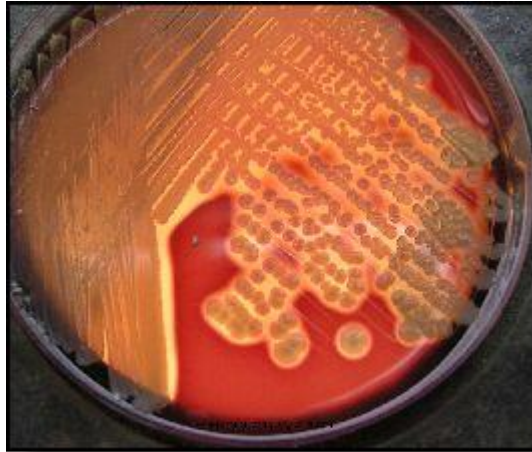
Özellikle hastane ortamlarında yoğun antibiyotik kullanımının bir sonucu olarak metisiline dirençli KNS'ler enfeksiyon etkeni olarak izole edilmektedir. Bu suşların antibiyotik duyarlılık paternleri birbirinden farklı ve direnç geliştirme potansiyelleri de oldukça yüksektir. Bu nedenle KNS türlerinin tanımlanması ve direnç durumunun belirlenmesi önem taşımaktadır (6).

2.1.2 Mikrobiyolojik Özellikleri

Stafilokoklar; hareketsiz, spor oluşturmeyan, katalaz pozitif, gram pozitif koklardır. *S. aureus* subs. *anaerobius* ve *S. saccharolyticus* dışındaki türler fakültatif anaerobdur. Bu iki tür anaerob ortamlarda ürer ve fakültatif anaerob olan diğer türlerin aksine çoğunlukla katalaz negatiftirler.

Stafilokokların, sporsuz olmalarına rağmen kuruluğa dayanıklılıkları fazladır. Kapsülsüzdürler ve en tipik üremeleri kanlı agardadır. Optimal üreme ısıları 30-37 °C ve pH değerleri de 7-7.5'tir (7).

Katı besi yerinde stafilokoklar 24-48 saat içinde bol miktarda ürerler ve genellikle 1-2 mm çapında yuvarlak, konveks ve parlak koloniler oluşturur. Kolonilerde pigment ve hemoliz görülebilir(özellikle patojen olan *S. aureus* 'ta) (Şekil 2). Kolonilerin rengi beyaz ve limon sarısı arasında değişiklik gösterir. MacConkey agarda üreme yeteneğine sahiptirler.



Şekil 2: Stafilokoklarda hemoliz

S. saprophyticus, *S. cohnii*, *S. xylosus*, novobiosine dirençli suşlardır (2).

Tablo 1: İnsanda klinik önemi bulunan stafilocokların temel özellikleri

Özelik	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophyticus</i>
Anaerobik üreme ve glikoz fermentasyonu	+	+	-
Mannitolden a.Aerobik ortamda asit b.Anaerobik ortamda asit	+ +	& -	& -
Koagülaz	+	-	-
Hemoliz	+	-	-
Hücre duvarı a. Ribitol b. Gliserol c. Protein-A	+ - +	- - -	+ & -
DNAse(Endonükleaz)	+	-	-
Alpha toxin	+	-	-
Novobiosin direnci	-	-	+

+: Pozitif - : Negatif &: Bazı suşlar pozitif, bazı suşlar negatif

S. aureus koagülaz pozitifdir (Tablo 1). Plazmayı pıhtılaştırma yeteneğini gösteren koagülaz deneyi, *S. aureus*'u diğer stafilocoklardan ayırt etmede en yaygın olarak kullanılan, en çok önem taşıyan ve genel olarak kabul gören identifikasyon kriteridir. Oluşan fibrin ağı bakteriyi fagositozdan korumaktadır. İki farklı yöntemle koagülaz testi yapılabilir. Birincisi stafilocokların besiyerine saldıkları serbest koagülazın araştırıldığı tüp testidir (Şekil: 2). İkincisi ise kümeleştirme faktörü olarak da bilinen bağlı koagülazın araştırıldığı lam deneyidir. Lam deneyi hızlı sonuç vermekle birlikte, *S. aureus* suşlarının %10-15'i bu yöntemle negatif sonuç verebilir.

Mannitolü yalnız *S. aureus* parçaladığı halde koagülaz negatif olanlar parçalamazlar. Mannitole etki deneyi, koagülaz testinden sonra *S. aureus*'u diğer stafilocoklardan ayırt etmede en yararlı deneydir (Şekil 3). Diğer karbonhidratlardan trehaloz, mannoz, maltoz, sükroz ve laktozu parçalarlar, ksiloz, sellobioz, arabinoz ve rafinozu parçalamazlar. Nitratları nitritlere indirgerler. Oksidaz olumsuzdurlar (2,7).



Şekil 3: Mannitollü tuzlu agarda *S. aureus*'un görünümü

Stafilokoklar, oldukça dayanıklı bakterilerdir. Diğer bakterilerin çoğu 60°C'de 30 dakika bekletilmekle öldükleri halde stafilokoklar bir saat süre sonra bile canlılıklarını sürdürebilmektedirler. Aynı şekilde sporsuz olmalarına rağmen kuruluğa karşı dayanıklılıkları da fazladır. İrin içinde kurutulurlarsa haftalarca canlı kalırlar. Sodyum klorür'ün %9-10 yoğunluğunda bile üremelerini sürdürürler. Bazı dezenfektanların alışılacelmiş konsantrasyonlarına dayanabilirlerse de kristal viyole ve malaşit yeşili gibi boyalar, düşük konsantrasyonlarda da onları öldürmektedirler (8).

2.1.3 Virülans ve patojenite

Virulans Faktörleri

Yapısal komponentler

- Kapsül
- Peptidoglikan
- Teikoik asit
- Protein A

Hemolizinler

- Alfa hemolizin,
- Beta hemolizin,
- Delta hemolizin,
- Gama hemolizin,
- Panton-Valentine lökositidin

Toksinler

- Toksik şok sendromu toksini
- Eksfoliyatif toksin
- Enterotoksin

Enzimler

- Koagülaz,
- Katalaz,
- Hyalüronidaz,
- Lipaz,
- Stafilokinaz,
- Penisilinaz,
- DNase

2.1.3.1 Yapısal Komponentler

A. Kapsül:

Birçok *S. aureus* kökeninde polisakkarid yapıda bir mikrokapsül bulunmaktadır. Bu ekzopolisakkarid bakteriyi fagositozdan korur ve konak hücrelerine ve özellikle de kateterler gibi yabancı cisimlere adherensini sağlar (9).

B. Peptidoglikan Tabaka:

Peptidoglikan, tekrarlayan N-asetilglukozamin (NAG) ve N-asetil muramik asitten (NAM) oluşan bir glikan omurgayla, NAM'a bağlı kısa peptid zincirlerinden oluşmuştur. Glikan omurgadaki tekrarlayan NAG ve NAM üniteleri birbirlerine, β -1,4 glikozid bağları ile bağlıdır. Ayrıca, hücre duvarındaki farklı peptidoglikan zincirleri birbirlerine NAM'a bağlı peptidler aracılığıyla bağlanmışlardır ki hücre duvarına esas sağlamlığını bu çapraz bağlantılar vermektedir.

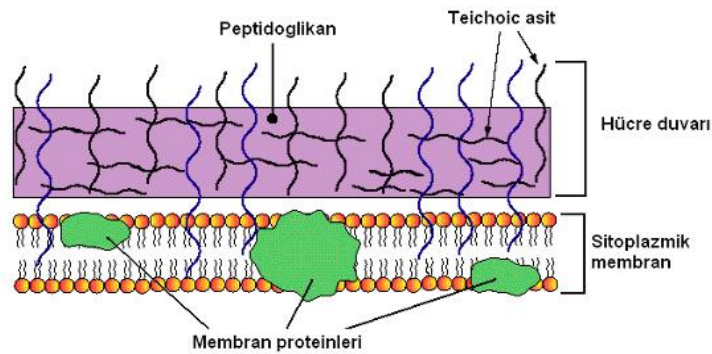
Bakteri hücre duvarı, gücünü peptidoglikan (mürein, mukopeptid gibi isimler de verilir) yapısından almaktadır. Peptidoglikan yapısını zayıflatan ajanlar, bakterinin şeklini ve bölünme özelliğini kaybetmesine ve ozmotik lizis ile ölmesine neden olurlar. Hücre duvarında antijenik yapıda birçok madde bulunmaktadır. Bunlardan bir kısmı virülansı ile ilgilidir. Örneğin, peptidoglikan, teikoik asit, gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit yapıları, miktarlarına göre, konakta yangı yanıtından septik şoka kadar

değişen tabloların gelişmesine neden olur (Şekil 2). Yine peptidoglikan alt ünitelerinden oluşan muramil dipeptidler (MDP; N-asetil muramil-L-alanin-D-isoglutamin) adjuvan niteliği taşır (10).

C. Teikoik asit:

Teikoik asitler ribitol veya gliserol ünitelerinin fosfodiester bağları ile birbirlerine bağlanmalarından oluşan polimerlerdir. Stafilokoklarda her iki tür teikoik asitde bulunur (Ribitol teikoik asit ve gliserol teikoik asit). Gliserol teikoik asitler bakteri hücre membranının dışa bakan yüzeyindeki glikolipidlere bağlıdır. Bu sebeple lipoteikoik asit olarak isimlendirilir ve tüm hücre duvarı boyunca ilerleyerek hücre dışına doğru uzanır. Ribitol teikoik asit ise hücre duvarı ile ilişkilidir.

Peptidoglikan tabakadaki N-asetilmüramik asitin C6 hidroksil grubuna kovalent bağla bağlanarak hücre duvarına tutunur ve hücre duvarı teikoik asidi adını alır (Şekil 4). Teikoik asitler hücre duvarını stabilize eder, hücre membranı ile hücre duvarının bütünlüğünü sağlar, hücre fonksiyonları için gerekli küçük iyonları bağlar, mukozal veya diğer yüzeylere tutunmayı ve hücreler arası etkileşimleri sağlar. Aynı zamanda peptidoglikan sentezinde ve çoğalma sırasında septum oluşumunda rol oynar. Bazı gram pozitif mikroorganizmalarda transformasyon oluşumunda rol oynayabilir. Teikoik asitler antijeniktir ve bu antijenik özelliklerinden yararlanılarak bakterilerin gruplandırılmasında kullanılırlar (11).



Şekil 4: Gram pozitif bakterilerde hücre duvar yapısı

D. Protein A:

S. aureus hücre duvarında bulunan gruba özel bir antijen olan protein A (SpA), Wervev tarafından 1940’da tanımlanmıştır. Birçok memeli serumundaki IgG3 dışındaki tüm IgG ve IgA2 ile bazı IgM’nin Fc parçası ile reaksiyon vermektedir. Mol ağırlığı 13.000 dalton olan küçük bir proteindir. Stafilokoklarda,

1. Ortama salınan serbest,
2. Hücreye bağlı (Cell-bound protein-A)
3. Hücre dışı olmak üzere üç tip SpA bulunmuştur. Üreme sırasında besiyerine salgılanan Protein-A, bakterinin fagositozunu önlemektedir. Protein-A, *S. aureus*’un hücre duvarı komponentlerinden birisi olup, büyük bir kısmı peptidoglikan yapıya kovalent olarak bağlanmıştır. Bir kısmı ise hücre dışı ortama salınmaktadır. SpA komplemanı aktive eder, antifagositik, kemotaktik, mitojenik etkileri vardır (2). Ayrıca protein A enfeksiyon hastalıklarının tanısı amacıyla in vitro deneylerde de kullanılabilir. Protein A’nın kullanıldığı bu testlere koaglütinasyon adı verilir ve sadece antijen aramak amacıyla kullanılan aglütinasyon temeline dayalı bir tanı yöntemidir (9).

2.1.3.2 Hemolizinler

A. Alfa hemolizin (Alfa toksin):

İlk kez 1900’de Kraus ve Clairmont tarafından tanımlanan bu toksin, *S. aureus* insan suşlarının ana hemolizini oluşturur. İnsan trombosit ve makrofajları ile doku kültürleri üzerine hemolitik etkinliği vardır. Monositler ise bu toksine dirençlidir. Antijeniktir. Antitoksini ile nötralize olur. Formol ile toksoide haline getirilebilmektedir (2).

B. Beta hemolizin (Beta toksin):

Glenny ve Stevens tarafından 1935’te tanımlanmıştır. Antijeniktir. Antitoksini ile nötralize olur ve formol ile toksoide haline getirilebilir. Bu toksin “Staphylotoksin” veya “Sfingomyelinaz” olarak da anılır. Aktivasyonu için magnezyum ve kobalt iyonlarına gereksinim vardır (2).

C. Gama hemolizin (Gama toksin):

Smith ve Price tarafından 1938’de tanımlanmıştır. İnsan, koyun ve tavşan eritrositlerine duyarlıdır (2).

D. Delta hemolizin (Delta toksin):

İlk olarak 1947’de Williams ve Harper tarafından tanımlanmıştır. Antijenik değildir. İmmünolojik olarak alfa ve beta toksinden ayrılır. Litik spektrumu oldukça geniştir. Eritrosit, lökosit, makrofaj, lenfosit ve trombositleri hasara uğratan bir proteindir (2). *S. aureus* türlerinin %97’sinde ve koagülaz negatif stafilokokların %50-70’inde bulunur (12).

E. Panton-Valentine Lökositidin (non hemolitik lökositidin):

Diğer por oluşturan lökositidinlerin aksine Panton-Valentine Lökositidin (PVL) eritrositleri haraplamaz, lökositler ve makrofajları etkiler. PVL fagositozu etkilediğinden virulansta rolü olan bir toksindir ve PVL geni bakteriye bir bakteriyofaj aracılığıyla geçer. Toksin elektroforetik olarak LukF (hızlı) ve LukS (yavaş) iki komponente ayrılır ve her iki komponent de antijeniktir. LukS komponenti öncelikle polimorfonükleer nötrofillerdeki spesifik reseptörüne bağlanır. Daha sonra LukF parçası da bu komponente bağlanır. Bu sıra ile bağlanan alt birimler heptamer (7’li) bir yapı oluşturarak lökosit üzerinde bir por oluşmasına neden olurlar. Por oluşumu, konak hücre protein kinazının LukS komponentini fosforile etmesiyle başlar. Bu da kalsiyum iyon kanallarını indükleyerek hücre içi haberleşme mekanizmasını aktive ederek interlökin ve inflamatuvar medyatörlerin salgılanmasını arttırır. PVL bu mekanizmalarla ortamdaki yoğunluğuna göre hedef hücrede apoptozise ya da hücre lizisine yol açar. Özellikle pulmoner ve deri infeksiyonlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (13).

2.1.3.3 Toksinler

A. Toksik şok sendromu toksini:

Toksik şok sendromu(TSS), sıklıkla süperantijenlerden biri olan TSS toksin1 pozitif olan *S. aureus* suşlarının enfeksiyonu veya kolonizasyonu ile ilişkilidir. TSST-1, T hücrelerini uyarabilen, tümör nekrozis faktör ve interlökin-1’i indükleyebilen süperantijen ailesinin bir üyesidir.

1980’lerde TSS’nun yüksek absorban tamponların kullanılması ile ilişkili olduğu bilinirken, günümüzde invaziv hastalık içeren nonmenstrüel durumlarda ve postoperatif yaralar gibi bölgelerde *S. aureus* kolonizasyonu ile oluşabildiği de tanımlanmıştır. Yüksek ateş, hipotansiyon, 1-2 hafta sonra deskuame olan eritematöz rash ve üç veya daha fazla organ tutulumu ile seyreden bir klinik tablo sergiler (14).

B. Eksfoliyatif toksin:

Stafilokokkal haşlanmış deri sendromu primer olarak neonatal ve küçük çocukları etkiler. *S. aureus* eksfoliyatif toksininin epidermise etkisi sonucu fragil veziküller oluşur, rüptüre olur ve kötü ısı kontrolü, sıvı kaybı ve sekonder enfeksiyonlarla birlikte cilt kaybına neden olur (14).

C. Enterotoksin:

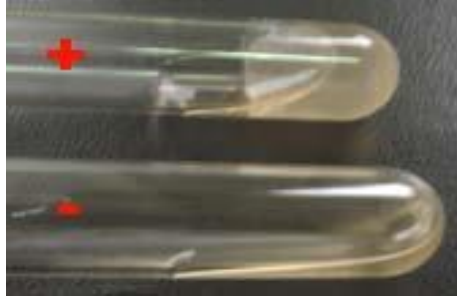
Stafilokokkal besin zehirlenmesi, stafilokok enterotoksinlerinin alınması sonucu gelişir. Bulantı ve kusma 2-6 saatlik inkübasyon döneminden sonra oluşur. Abdominal ağrı ve diyare de sıklıkla görülen semptomlardır (14).

2.1.3.4 Enzimler

A. Koagülaz:

Koagülaz, fibrinojeni fibrin oluşturmak üzere aktive ederek pıhtı gelişimine neden olan termostabil trombin-benzeri bir maddedir ve üretimini bir test tüpünde stafilokok inoküle edilmiş plazmanın pıhtılaşması ile gösterilebilir. Bu madde hücre tarafından ortama salındığı için “serbest koagülaz” olarak da bilinmektedir (Şekil 5).

S. aureus’un hücre duvarında ayrıca “bağlı koagülaz” veya “kümelenme (clumping) faktörü” olarak adlandırılan bir fibrinojen bağlayıcı yüzey reseptörü de bulunur. Bu faktörü taşıyan organizmalar doğrudan plazmanın fibrinojeni ile etkileşerek küme oluşturabildiğinden, lam testi ile gözlenebilir (15).

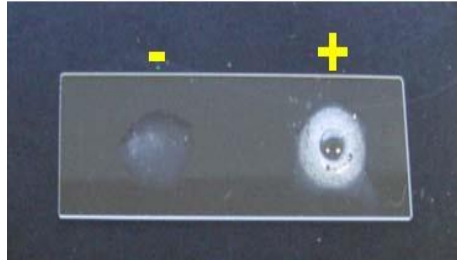


Şekil 5: Tüp koagülasyon testi

B. Katalaz:

Aerob ve fakültatif anaerob bakterilerin çoğu aerobik solunumun bir son ürünü olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) oluştururlar. Üreme ortamında birikmesi halinde H_2O_2 organizmalar için toksik etki gösterir. Bunu önlemek için bazı organizmalar H_2O_2 'yi oksijen ve suya indirgeyen ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$) bir enzim (katalaz) üretirler.

Katalaz, bakteri süspansiyonu üzerine %3'lük H_2O_2 eklenmesi ile tespit edilir. Enzim mevcut ise, 10 saniyede güçlü köpük ya da hava kabarcıkları gözlenir (Şekil 6). Katalaz testi en sık streptokok (katalaz-negatif) ve stafilokokların (katalaz-pozitif) ayırt edilmesinde kullanılmaktadır (15).



Şekil 6: Katalaz testi

C. Hyaluronidaz (yayılma faktörü):

Bağ dokusunun asellüler matriksindeki asit mukopolisakkaritlerden olan hyaluronik asidi hidrolize ederek bakterinin bağ dokuya invazyonundan sorumludur. Stafilokokların %90'ında bulunur (16).

D. Lipaz:

Lipidleri hidrolize eder. Stafilocokların yağlı deride yerleşmesini sağlar.

E. Stafilokinaz:

Isıya dirençli stafilocokal fibrinolizindir. Plazminojeni plazmine hidrolize eder. *S.aureus*'un dokuya yayılımını kolaylaştırır.

F. Penisilinaz:

S.aureus'un diğer önemli enzimlerinden biridir. Penisilindeki beta-laktam halkasını hidrolize ederek antimikrobiyallere direnç gelişmesine neden olur. Penisilinaz plazmidler tarafından kodlanır ve bu nedenle suşlar arasında direncin hızla yayılmasına neden olur. Ülkemizde ve dünyada penisilinaz sentezleyen stafilocoklar son derece yaygın olup oranları % 80-90 civarında değişmektedir(17).

G. DNase:

DNaz enzimleri endo ve ekzonükleaz aktivitesine sahip, nükleik asitleri 3'-fosfomononükleotidlere parçalayan fosfodiesterazlardır.

2.1.4 Enfeksiyonları

S. aureus'un oluşturduğu enfeksiyonları;

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Bakteriyemi ve endokarditler
- Organ enfeksiyonları
- Toksinleriyle oluşan hastalıklar olmak üzere dört grupta incelemek mümkündür.

2.1.5 Metisilin Direnci

Metisiline dirençli stafilocok suşları , 1960 dan bu yana, tüm dünyada giderek artan oranda hastane enfeksiyonu etkeni haline gelmişlerdir. Metisilin dirençli stafilocokların yanlış olarak duyarlı saptanması tedavi başarısızlıklarına neden olmaktadır. Benzer şekilde metisiline duyarlı stafilocokların da dirençli tanımlanması gereksiz yere glikopeptid antibiyotiklerin kullanılmasına yol açmaktadır (18).

Beta-laktamaz enzimiyle hidrolize olmayan betalaktam antibiyotiklere (metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin) karşı olan direnç metisilin direnci olarak adlandırılmaktadır. Metisilin direnci, aynı zamanda intrinsek direnç olarak da tanımlanmaktadır. Böylece direncin, antibiyotiği inaktive eden beta-laktamaz enzimiyle değil, kromozomal yolla olduğu anlaşılmaktadır (19).

Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)'larda, beş adet penisilin bağlayan protein (PBP) bulunurken, MRSA'larda bunlara ek olarak PBP 2' ya da PBP 2a olarak adlandırılan 78 kDa ağırlıkta olan farklı bir PBP sentezlenmektedir. PBP 2a, diğer PBP'lerden farklı olarak beta-laktam yapısındaki antibiyotiklere karşı düşük afinite göstermektedir. Dolayısıyla, betalaktam grubu antibiyotik varlığında, yüksek afiniteli PBP'lerin fonksiyonunu görerek peptidoglikan sentezini sürdürebilme yeteneğine sahip olan tek transpeptidazdır (19).

Beta-laktam grubu antibiyotikler, normalde hücre duvarında yer alan PBP'lere bağlanarak peptidoglikan sentezini engeller. MRSA'larda ise bu antibiyotikler PBP 2a'ya bağlanamazlar ve bunun sonucunda peptidoglikan sentezi devam eder (20).

PBP 2a'yı kodlayan gen, 2.1 kb büyüklüğünde olan ve *mecA* olarak adlandırılan bir gendir. Tüm MRSA'lar bu gene sahipken metisiline duyarlı olan suşlarda bu gen bulunmamaktadır. *mecA* geni, bakteri kromozomunda SCCmec kaseti üzerinde yer alır. SCCmec kasetinin, büyüklükleri 20 kb'dan 68 kb'a kadar değişkenlik gösteren 5 alt tipi (Tip I-V) bulunmaktadır. Metisilin direncinin fenotipik olarak eksprese edilmesi, homojen ya da heterojen olmak üzere iki şekilde olmaktadır. Homojen dirençte, hücrelerin hepsi yüksek konsantrasyondaki metisilin varlığında üreyebilme özelliği göstererek yüksek düzeyde direnç ortaya koymaktadır. Heterojen dirençte ise, o bakteri topluluğunda bulunan tüm hücreler metisilin direnci için gerekli olan bilgiyi yani *mecA* genini taşımalarına rağmen bu topluluğun sadece belirli bir kısmında direnç açığa çıkarmaktadır (19).

Yakın zamanda stafilokoklarda *mecA* geni ile %70 benzerlik gösteren ve PBP2a benzeri bir penisilin bağlayan protein kodlayan *mecC* geni bulunmuş ve metisilin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Metisilin direncinin fenotipik olarak

saptanmasında, hem mecA hem de mecC taşıyan suşlarda sefoksitin oksasilinden daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (21).

Son yayınlarda insan MRSA izolatlarında mecC aracılı metisilin direnç prevalansı %0 ile 2.8 arasında bildirilmiştir (22).

2.1.6 Vankomisin

2.1.6.1 Farmakokinetik özellikleri

Vankomisin yaklaşık 1450 dalton moleküler ağırlığı ile diğer antibiyotiklerden büyük molekül, çözünabilir özellikte trisiklik bir polipeptittir. Tedavide hidroklorür tuzu kullanılır ve vankomisin hidroklorür oda ısısında 14 gün stabil kalır (23). Vankomisin oral yoldan alındığında emilmez ve damar içi uygulamalarda da sindirim yoluna hemen hiç ulaşmaz. Kas içi uygulamaları çok ağırlıdır. Bu yüzden damar içi infüzyon ile yavaş bir şekilde uygulanır. Vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Beyin omurilik sıvısına inflamasyon varlığında yeterince geçebilir ve tedaviye yanıt yeterli değil ise intratekal (3-5 mg) uygulanabilir. Albumine %10-55 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü 6-8 saattir. Hemen tamamı böbreklerden atılır (24).

2.1.6.2 Etki mekanizması

Vankomisin, Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezini, peptidoglikan polimerlerinin D-alanil-D-alanin prekürsörlerine bağlanarak ve dolayısıyla transglikozilaz ve transpeptidaz enzimlerinin hedeflerini bozarak inhibe eder. Ayrıca RNA sentezini bozabilir ve sitoplazmik membran permeabilitelerini değiştirerek protoplastlara zarar verebilir. Hedef organizmalara hızlıca ve sıkıca bağlanarak çoğalmakta olan bakteriler üzerinde bakterisidal etki gösterir. Gram negatif bakterilerin lipid membranından penetre olamadıkları için bu mikroorganizmalar üzerinde etkili değildir. Vankomisin serum düzeyi inhibitör konsantrasyonunun altına düştükten sonra da, 2 saat süren bir postantibiyotik etkiyle, antibakteriyel aktivitesi sürmektedir (23).

2.1.6.3 Antimikrobiyal etki

Vankomisin aerop ve anaerop Gram pozitif bakterilere etkilidir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar, *Corynebacterium spp.* (*C. jeikeium* dahil), *Bacillus spp.*, beta hemolitik streptokoklar, pnömokoklar (penisiline dirençli suşlar dahil), anaerop streptokoklar ve *Clostridium spp.*'e karşı bakterisidal etki gösterir. Enterokoklara karşı ise bakteristatik etki gösterirler, aminoglikozidler ile sinerjik etki sağlanır. *Leuconostoc spp.*, *Pediococcus spp.*, *Erysipelothrix spp.* doğal olarak glikopeptidlere dirençlidir(24).

2.1.6.4 Yan etkileri

Vankomisin'in geliştirilen saf preparatlarında yan etki daha az saptanmaktadır. Ototoksisite doza bağımlıdır. Tinnitus ve yüksek tonlarda işitme kaybı ile başlayarak ilerler. Kalıcı ve ilerleyici olabilir. Nefrotoksisite özellikle diğer nefrotoksik ilaçlarla (aminoglikozid, etakrinik asit) beraber kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Özellikle infüzyon sırasında lokal hiperosmolariteye histamin yanıtı nedeniyle olduğu düşünülen 'kırmızı adam' (red man - flushing) sendromu gelişebilir. Bu reaksiyon infüzyon süresi uzatılarak, dozlar bölünerek, antihistaminik ve steroid kullanılarak engellenebilir. Bunlardan başka flebit sık rastlanan (%13) bir yan etkidir. Ateş, titreme, makülopapüler döküntü olabilir. Nadiren lökopeni, trombositopeni, eozinofili, lakrimasyon ve *Clostridium difficile* ishali gelişebilir. Pek çok ilaçla etkileşebileceğinden vankomisin ayrı bir yoldan uygulanmalıdır (24).

2.1.7 Teikoplanin

2.1.7.1 Farmakokinetik Özellikleri

Teikolanin, 1978 yılında *Actinoplanes teichomycetis*'ten izole edilmiştir. Teikoplanin kas içi ya da İV yol ile uygulanabilmektedir. Dağılımı vankomisinden daha iyidir. Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü (t_{1/2}) 33-130 saattir. Atılım böbrekler yoluyla ve böbrek yetmezliğinde yarılanma ömrü uzadığından doz ayarlaması gerektirmektedir (24). Uzun yarı ömrü, intravenöz bolus şeklinde uygulanabilmesi, intramüsküler kullanımının olması, nefrotoksik ve ototoksik istenmeyen etkilerinin az olması aynı grup antibiyotiklerden vankomisine üstünlüğünü oluşturmaktadır (25).

2.1.7.2 Etki mekanizması

Yaklaşık 2000 dalton ağırlığında komplike bir peptid olup Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezinde yer alan D-alanil D-alanin içeren peptidlerle kompleksler oluşturarak peptidoglikan sentezini inhibe etmektedir. Beta-laktam antibiyotikler ile farklı aşamada etki gösterdiğinden çapraz direnç neden olmamaktadır (24).

Bakterisidal olması, metisiline dirençli stafilocokların neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde güvenle ve başarıyla kullanılmasına neden olmuştur. Gram negatif bakterilerin hedef yapılarına lipid tabakalarından geçememesi nedeniyle etkili olamamaktadır.

2.1.7.3 Antimikrobiyal etki

Başta *S. aureus* olmak üzere, koagülaz negatif stafilocoklar, A ve B grubu streptokoklar, viridans streptokok suşları, enterokoklar, *S. pneumoniae* gibi çeşitli Gram pozitif bakteriler üzerinde başarıyla kullanılmış ve bakterisid etkinlik elde edilmiş bir antibiyotiktir. Gram pozitif bakterilerin büyük bir kısmında vankomisinle eşdeğer in-vitro aktivite gösterebilmesi, birçok infeksiyon için tercih edilmesine neden olmuştur (26). Her iki glikopeptit arasında etki spektrumu açısından bazı farklılıklar vardır. Teikoplanin *S. aureus*'a, enterokok ve streptokok türlerine vankomisine göre daha etkilidir. Buna karşın, teikoplaninin koagülaz negatif stafilocoklara, özellikle *Staphylococcus haemolyticus*'a etkinliği vankomisinden daha azdır (25).

2.1.7.4 Yan etkileri

Teikoplaninin yan etkileri; hipersensitivite, döküntü, hematolojik problemler, ateş, bulantı-kusma, trombositopeni, nefrotoksisite, hepatik disfonksiyon, işitsel / denge bozukluğudur (27).

2.1.7.5 Glikopeptid direnci

Vankomisin ve teikoplanin glikopeptid antibiyotik, hücre duvarı sentezi üzerindeki benzer bir etki moduna sahiptir (28).

Stafilokoklarda, vankomisine orta düzeyde direncin nedeni, peptidoglikan biyosentezindeki değişikliğe bağlı olarak hücre duvarının kalınlaşması ve düzensiz hale gelmesidir. Buna ek olarak, penisilin bağlayan protein 2 (PBP2) üretiminin aşırı artması ve PBP4 ekspresyonunun olmamasının da, direnç mekanizmasında etkili olabileceği bildirilmiştir. Bugüne kadar saptanan ve farklı duyarlılık paternlerine sahip VISA izolatlarının, vankomisine uzun süre maruziyet sonrası ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (29).

VRSA'larda görülen direnç, *vanA* geni varlığına bağlıdır. Bu genin vankomisine dirençli enterokoklardan *S.aureus*'lara aktarıldığı düşünülmektedir. Vankomisin, sentezlenmekte olan peptidoglikanın D-alanin-D-alanin ucuna bağlanarak transpeptidasyon basamağını inhibe eder. *vanA* gen varlığında ise D-alanin-D-alanin yerine D-alanin-D-laktat sentezlenir. Böylece değişen öncül moleküllere vankomisin bağlanamaz ve hücre duvar sentezini inhibe edememektedir (30).

Stafilokoklarda vankomisin duyarlılık durumunun belirlenmesi için bir dilüsyon yöntemi kullanılması gerekmektedir. Disk difüzyon yöntemi *S. aureus* için duyarlı ve orta duyarlı suşları, KNS için ise duyarlı, orta duyarlı ve dirençli suşları ayıramamaktadır. EUCAST, glikopeptit dirençli *S. aureus* (GRSA) tespitinde disk difüzyon testinin kullanılabileceğini, ancak duyarlı ve orta duyarlı suşlar için mikrodilüsyon, gradiyent MİK yöntemleri veya otomatize sistem ile MİK belirlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Ancak, gradiyent MİK yöntemleri ile belirlenen değer, standart mikrodilüsyon ile elde edilen değere göre 0.5-1 dilüsyon yüksek olabilmektedir. Tarama için 5 mg/L teikoplanin içeren MHA öneren EUCAST, gradient testlerin de direnç saptamada yeri olduğunu belirtmiştir, EUCAST, GRSA ve glikopeptit orta duyarlı *S. aureus* (GISA) dışında heterojen glikopeptid orta duyarlı suşlar (hGISA) da bulunduğunu belirtmiş ve tedavi başarısızlığı şüphesinde hGISA aranmasını önermiştir (21).

hVISA izolatları standart duyarlılık testleriyle tanımlanamamaktadır. Bugüne kadar hVISA izolatlarının tanımlamasında birçok yöntem denenmiştir. Bunların arasında Hiramatsu'nun popülasyon analizi yöntemi, E-test makrometod ve population analysis profile-area under the curve (PAP-AUC) yöntemi sayılabilir (31).

PAP-AUC yöntemi günümüzde hVISA izolatlarının saptanmasında altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, rutinde uygulanması zor, pahalı ve zahmetli bir yöntemdir. E-test makrometod ise hVISA izolatlarının saptanmasıyla ilgili yapılan birçok çalışmada diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, PAP-AUC yöntemine daha yakın duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip bir yöntemdir (31, 32).

2.1.8 Daptomisin

2.1.8.1 Farmakokinetik özellikleri

Daptomisin *Streptomyces roseosporus* tarafından üretilen doğal bir üründür. Yapısı 13 üyeli amino asit siklik lipopeptiddir (33). Sadece intravenöz formülasyonu mevcuttur. Molekül yapısının çok büyük olması gastrointestinal sistemden emilimini engellemektedir. Önerilen doz 4-6 mg/kg'dır ve ciddi infeksiyonlarda 8-10 mg'a kadar çıkılabilir. Doz günde bir kez, 30 dakikalık infüzyon ile verilir. Yarılanma ömrü 8-9 saattir. Proteine bağlanma oranı %90-93'tür (34).

Pulmoner sürfaktan tarafından inaktive edildiğinden pnömoni tedavisinde rolü yoktur. Menenjit tedavisinde de BOS geçişine güvenilmediğinden önerilmemektedir. P450 sitokrom ile etkileşmediğinden ilaçlarla etkileşmeye girmez. Primer olarak böbrek yoluyla ve %60'ı değişmeden idrar ile atılır. Kreatinin klirensi 30 ml/dakika'nın altında ise doz düzeltilmeli ve 48 saate bir 4 mg/kg olarak uygulanmalıdır(34).

2.1.8.2 Etki mekanizması

Etki mekanizması diğer antimikrobiyal ilaçlardan farklı olan daptomisin, oligorimerizasyon ile hücre zarı bütünlüğünü bozarak etkinlik gösterir. Depolarizasyon sonucu sitoplazma zarı işlevini kaybeder ve hücre hızla ölür (35). Hücre duvarını rüptüre etmeden, bakteri hücrelerini lizis yapmadan bakterilerin ölümüne neden olduğundan toksin salınımına bağlı komplikasyon gelişme riski azalmaktadır (36). Daptomisin hızlı bakterisid etkinliğe sahiptir. Konsantrasyona bağımlı etkinlik gösterir (37). Hızlı bakterisidal aktivite ile direnç gelişim potansiyeli minimize edilmekte, bir infeksiyondaki bakteri üreme miktarı hızla azalmaktadır. Böylece hem tedavi süresi hem de hastanede kalış süresi kısalmaktadır (37,38).

2.1.8.3 Antimikrobiyal etki

Etkinliği aerobik ve anaerobik Gram pozitif bakteriler ile sınırlıdır. Etkin olduğu bakteriler stafilokoklar (MRSA, VISA, VRSA dâhil), enterokoklar (VRE'ları da içeren *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*) ve streptokoklardır. Ayrıca *Lactobacillus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* gibi vankomisine dirençli kökenlere, *Bacillus* cinsi bakterilere, *Corynebacteria* bakterilerine de etkindir. Daptomisin peptostreptokoklar, *Clostridium difficile* de dâhil klostridiumlar gibi anaeroplara da etkindir (33).

2.1.8.4 Yan etkileri

Daptomisin tedavisine bağlı en sık yan etkiler gastrointestinal sisteme bağlı yan etkilerdir. Konstipasyon, bulantı-kusma, ishal, iştahsızlık ve bunun yanında baş ağrısı veya enjeksiyon yerinde ağrı en sık rastlanan bulgulardır. Kas-iskelet sistemiyle ilgili yan etkiler nadir olup, kreatin fosfokinazda artış, kas ağrısı, güçsüzlük, miyozit ve daha az oranda rabdomiyoliz şeklinde görülür (39).

2.1.8.5 Direnç

Daptomisinin bağlandığı spesifik sitoplazmik membran proteinlerinin kaybına veya hücre membran kalınlığındaki değişime bağlı olarak direnç oluşabilir. Stafilokoklarda daptomisine karşı direnç gelişimi için; mprF (lizilfosfotidilgliserol sentetaz kodlayan), yycG (histidin kinaz kodlayan) ile rpoB ve rpoC (RNA polimeraz subüniti kodlayan) genlerinde mutasyon varlığı gerekir. Bu şekilde direnç gelişen (mprF'de mutasyon) daptomisine dirençli izolat, tedaviye yanıtız bir endokarditli hastada gösterilmiştir (40).

hVISA ve VISA'da görülen hücre duvar kalınlaşmasının daptomisine azalmış duyarlılık ile ilgili olabileceği, bu durumun klinik önemi tanımlanmamakla birlikte artan tedavi başarısızlığında akılda tutulması gerektiği ifade edilmiştir (41).

2.1.9 Seftarolin

2.1.9.1 Farmakokinetik özellikleri

Seftarolin fosamil, toplum kaynaklı pnömoni ve akut bakteriyel deri infeksiyonlarında kullanım için onay alan intravenöz sefalosporindir (42). Ön maddesi olan seftarolin fosamil, damar içi uygulanır ve hidrolize olarak aktif madde olan seftarolin açığa çıkar (43). Serum yarılanma ömrü 2.6 saat, proteine bağlanma %20, idrarla atılma %75 olarak bulunmuştur. Dozu günde iki kez 600 mg intravenöz infüzyon olarak verilmektedir (42). Seftarolin, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (<%20) (44).

2.1.9.2 Etki mekanizması

Seftarolin, mutasyona uğramış PBP2a da dâhil olmak üzere PBP1 ile 3'e geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Ayrıca çoğu beta laktamlar gibi PBP4'e afinitesi düşüktür. Vankomisine duyarlı MRSA ile karşılaştırıldığında VISA'da PBP4'ün azaldığı ya da yokluğu ortaya konmuştur. Yine VISA veya VISA'ya benzer suşlarda PBP2'nin aktivite düzeyinin ya da miktarında artış olduğu belirlenmiştir. Seftarolinin bu mekanizmalarla hVISA ve VISA suşlarına etkinliği açıklanmaya çalışılmaktadır (45).

2.1.9.3 Antimikrobiyal etki

S. pneumoniae ve MRSA dahil olmak üzere gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı in vitro geniş etki spektrumuna sahiptir (46). Gram negatif suşlar arasında seftazidime duyarlı *E. coli*, *K. pneumoniae* ile beta-laktamaz pozitif ve beta-laktamaz negatif *Haemophilus influenzae* izolatlarına karşı etkilidir. Ancak geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan veya AmpC üreten enterobakterilere karşı etkisizdir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi non-fermenter gram negatif basillere karşı ise sınırlı aktiviteye sahiptir (47). Vankomisin dirençli *S. aureus*, vankomisin orta duyarlı *S. aureus* (VISA), heterodirençli vankomisin orta duyarlı *S. aureus* (hVISA)'a da etkili bir ilaçtır. Aynı zamanda vankomisin veya linezolidde azalmış duyarlılık gösteren izolatlara da etkilidir (44).

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST), minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) duyarlılık sınırları standardında seftarolin de yer

almaktadır. *Staphylococcus spp.* için metisilin duyarlı suşların seftaroline de duyarlı bildirilebileceği ifade edilmiş, MRSA için MIC sınırı 1 mg/L, 5 mcg disk içeriği ile zon çapı 20 mm olarak gösterilmiştir (48).

2.1.9.4 Yan etkileri

Seftarolin fosamil kullanımı sonrasında ortaya çıkan yan etkiler, genellikle hafif seyirlidir. Bunlar; mide bulantısı, baş ağrısı, kaşıntı ve nadiren de olsa tedaviyi kesecek düzeyde döküntüdür. *C. difficile* nedenli ishal oluşumu nadirdir. Sefalosporin duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda anlamlı ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir (44).

2.1.9.5 Direnç

Seftaroline heterorezistans *S. aureus* suşları tespit edilmiştir. Heterorezistans mekanizması bilinmemekle beraber bugüne kadar klinik olarak başarısızlık rapor edilmediği ifade edilmiştir (49).

Seftaroline yüksek seviyede direnç (MİK>32 mg/lt) gösteren MRSA suşları moleküler yöntem ile incelenmiş ve dirençli izolatların seftarolinin bağlandığı PBP2a'da iki aminoasit değişimine yol açan mutasyondan kaynaklandığı tespit edilmiştir (50). MecA gen mutasyonları yokluğunun, seftaroline karşı düşük seviyede direnç gelişiminde belirleyici faktör olduğu ifade edilmiştir (51).

2.1.10 Tigesiklin

2.1.10.1 Etki mekanizması

Tigesiklin, yarı sentetik glisilsiklin yapısında bir antibiyotiktir. Tetrasiklin gibi, ribozomal 30S alt birimine geri dönüşümlü olarak bağlanmakta ve bakteride protein tranlasyonunu inhibe ederek etki göstermektedir. Bunun sonucunda aminoasit tRNA'nın ribozomun A bölgesine girişi engellenmektedir (52).

2.1.10.2 Farmakokinetik özellikleri

Tigesiklin intravenöz olarak kullanılmaktadır. Plazma yarılanma ömrü 36 saattir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %71-%89 civarındadır. Kemik ve sinoviyal sıvılara geçişi kötüdür. Atılımı safra yoluyla veya feçesle (%59), böbrek yoluyla (%32) olur ve %22'si değişmeden idrarla atılmaktadır. İdrarla atılımı düşük olduğu için üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması önerilmemektedir. Sitokrom P450 enziminden bağımsız olarak etki gösterdiğinden ilaç etkileşimi azdır. Genel olarak bakteriyostatiktir ancak bazı mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivitesi olduğu bildirilmiştir (53).

2.1.10.3 Antibakteriyel etki

Tetrasiklin direncinin üstesinden gelmek için geliştirilen tigesiklin, tetrasikline yapısal benzerlik göstermekle birlikte, bakterilerin geliştirdikleri ribozoma bağlanmayı engelleme ve özgül pompa sisteminin olmaması ile geniş spektrumlu aktivite gösterir (54). Vankomisin dirençli olanlar dahil enterokoklar, *Listeria*, *Streptococcus* spp., hem metisiline duyarlı hem de dirençli *S.aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e de etkilidir. Gram negatif aktivitesi de geniştir ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve metallo-beta-laktamaz salgılayan Gram negatiflere de etkilidir: *A.baumannii*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens* ve *Stenotrophomonas maltophilia*. Tigesiklinin anti-Pseudomonas aktivitesi çok azdır. Proteus türlerine de orta derecede etkilidir. Başta Acinetobacter türleri olmak üzere tedavi sırasında direnç gelişimi izlenmelidir. Ayrıca tigesiklin mükemmel bir anti-anaerobik aktiviteye sahiptir ve *Bacterioides fragilis* ve Gram pozitif anaeroblara etkilidir (55).

2.1.10.4 Yan etkileri

Mide bulantısı ve kusma en yaygın görülen yan etkilerdir (52,53). Dişlerde renklenme, enamel hipoplazisi, kemik gelişim bozuklukları, fotosensitivite, psödötümör serebri, pankreatit, azotemi, asidoz, hipofosfatemi ve kan üre nitrojeni seviyelerinde yükselme gibi tetrasikline bağlı yan etkiler görülebilmektedir (53).

2.1.10.5 Direnç

Yapısal olarak tetrasiklinlere benzerlik göstermesine karşın tigesiklin, tetrasikline karşı bakterilerin geliştirdikleri iki önemli direnç mekanizmasından etkilenmemektedir. Bunlardan ilkinde tetrasikline özgül pompa mekanizması için tigesiklin zayıf substrat özelliği göstermektedir. İkinci direnç mekanizması olan ve bakteri ribozomlarında tetrasiklin bağlanmasını engelleyen Tet (M) proteininin neden olduğu değişiklikten tigesiklin etkilenmemekte ve ribozomlara bağlanabilmeyi sürdürmektedir (53).

Direnç genleri plazmid veya transpozon gibi diğer transfer edilebilen elementler ile oluşmaktadır. Direnç genlerinin ribozom koruyucu tipini taşıyan bakteriler bir sitoplazmik protein üretmektedirler. Bu proteinler ribozomlar ile ilişki kurar ve ribozomların ilacın intrasellüler yüksek seviyelerde olmasına rağmen protein sentezini yapmasını sağlamaktadır. Eflüks pompasının aşırı üretiminin tigesiklin duyarlılığındaki azalmaya yol açan temel faktör olduğu belirtilmiştir (55).

2.1.11 Linezolid

2.1.11.1 Etki mekanizması

Linezolid erişkinlerde gıda ilaç uygulama merkezi (FDA) tarafından onaylanan oksazolidinon antibiyotik grubunun ilk üyesidir (56). Oksazolidinonlar ribozomal protein sentez inhibitörüdür. Bu etkilerini ribozom alt ünitelerinin birleşerek, 70S ribozom kompleksini oluşturmasını engelleyerek yaparlar. Peptid bağı oluşumunu inhibe etmediklerinden, yakın yerlere bağlanan kloramfenikol ve linkomisin ile çapraz direnç göstermezler. Linezolid de diğer protein sentez inhibitörlerinin çoğu gibi bakteriyostatiktir (57).

2.1.11.2 Farmakokinetik özellikleri

%100 oral biyoyararlanıma sahip bir ilaçtır. Bu yüzden ilacın oral ve parental uygulanması biyoeşdeğerdir (58). Zamana bağlı etkinlik gösterir. Deri, kemikler, kas, adipoz doku, ekstrasellüler akciğer dokusu ve serebrospinal sıvıda hem erişkinlerde hem de çocuklarda hızla yüksek konsantrasyonlara erişmektedir. Özellikle proteinlere olan düşük bağlanma bu geniş dağılım için önem taşımaktadır. Linezolid dozunun yaklaşık %30'u idrarla ana ilaç olarak, %55'i metabolitleri olarak, %10'u da dışkıyla metabolit

olarak atılmaktadır. Yarılanma ömrü büyük çocuklar ve erişkinde 4-6 saat arasındadır, bu nedenle günde iki doz olarak kullanılması gerekmektedir. Renal yetmezlikte ve hafif/orta karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir (59).

2.1.11.3 Antibakteriyel etki

Linezolid etki spektrumu içinde vankomisin dirençli *E. faecium* enfeksiyonları (bakteriyemi dâhil), *S. aureus* (MRSA ve MSSA) ile *S. pneumoniae*'ye (çoklu ilaç direnci olan suşlar dahil) bağlı hastane ve toplum kaynaklı pnömoniler; *S. aureus* (MSSA ve MRSA), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*'ye bağlı diabetik ayağın da dahil olduğu komplike deri ve yumuşak enfeksiyonları; *S. aureus* (sadece MSSA), *S. pyogenes*'e bağlı komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları vardır (60).

İn-vitro çalışmalarda koagülaz-negatif stafilokoklara ayrıca Gram pozitif anaerobik mikroorganizmalara da etkili bulunmuştur. Çabuk üreyen atipik mikobakterilere etkilidir (*Mycobacterium fortuitum* ve *Mycobacterium chelonae* gibi). *Nocardia* türlerine de etkili bulunmuştur (59).

2.1.11.4 Yan etkileri

En sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, ishal, bulantı olmakla birlikte genellikle bunlar iyi tolere edilmektedir. Diğer birçok antibiyotiğe benzer şekilde *C. difficile* çoğalmasına neden olarak pseudomembranöz kolite zemin hazırlamaktadır. Myelosupresyon (anemi, lökopeni, pansitopeni, trombositopeni dâhil) linezolid alan hastalarda bildirilmiştir. Laktik asidoz, periferik nöropati ve optik nöropati, linezolidin diğer yan etkileri arasındadır (52).

2.1.11.5 Direnç

Klinik uygulamalarda VRE ya da MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde linezolid kullanımı sırasında direnç gelişebileceği gösterilmiştir. Direnç gelişen olguların çoğunluğunun erişkin hastalar olması, uzun süreli linezolid tedavisinin söz konusu olması ve hastaların santral venöz kateterinin olması ortak çarpıcı özelliklerdir. Az sayıda da olsa daha önce hiç linezolid kullanmamış çocuk hastalarda direnç bildirimi bulunmaktadır (59).

Son yıllarda linezolid direnci gösteren metisiline dirençli stafilokokların saptanmasına karşın, hastane ve toplum kaynaklı MRSA izolatlarında linezolid direncine nadir rastlanmaktadır. Linezolid direnci genellikle derin organ tutulumu, yabancı cihaz varlığı veya uzun linezolid tedavisi durumlarında saptanmıştır (61).

Direnç, 23S rRNA'nın beşinci kangalında meydana gelen nükleotid değişiklikleri sonucunda ortaya çıkmaktadır. *S.aureus*'larda en sık G2576T mutasyonu saptanmıştır. Ayrıca ribozomal proteinlerde (L3 ve L4) meydana gelen değişiklikler de dirence yol açabilmektedir. *S.aureus*'larda 23S rRNA'nın beş ya da altı kopyası bulunmaktadır. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar arttıkça linezolid MİK değerlerinde artış görülmektedir. Hatta linezolid kullanım süresi ile mutasyona uğrayan rRNA gen sayısı arasında ilişki saptanmıştır. Bunun dışında stafilokoklarda plazmid yoluyla cfr geninin aktarılması sonucunda da linezolid direnci görülebilmektedir. Cfr, 23S rRNA'nın A2503 bölgesinin metilasyonuna (ribozomal metilasyon) yol açmaktadır. Günümüzde cfr geni nedeniyle linezolide dirençli *S.aureus* izolatlarıyla ortaya çıkan hastane kaynaklı salgınlar bildirilmiştir (61).

2.1.12 Kinupristin/dalfopristin

2.1.12.1 Etki mekanizması

Streptomyces pristinaspiralis'den köken alan streptograminler Makrolid-Linkozamid-Streptogramin (MLS) ailesi içinde yer alan bir antibiyotik grubudur(62). Semisentetik streptogramin türevlerinin 30:70 oranında sabit karışımından oluşmaktadır. Bu bileşikler diffüzyon yoluyla bakteri hücrelerine girip, 50S ribozom ünitesinde farklı yerlere bağlanarak bakteriyel protein sentezini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler (63).

Moleküler yapılarına göre A ve B gurubuna ayrılmış olup, A grubunda dalfopristin, B grubunda ise kinupristin yer almaktadır. Bu iki streptograminin belirli oranlarda karışımıyla oluşan ve insanlarda kullanılan tek ilaç streptogramindir. Dalfopristin 50s alt birimine bağlanarak peptid zinciri inhibisyonu ile protein sentezini erken aşamada, kinupristin ise protein sentezinin geç aşamasında etki ederek sinerjik bir inhibisyon mekanizması oluştururlar (60). Bu sinerjik etki nedeniyle protein sentezi

inhibitörü olan birçok antibiyotiğin aksine genellikle bakteristatik değil bakterisidal etki göstermektedir (62).

2.1.12.2 Farmakokinetik özellikleri

Kinupristin/dalfopristin, damariçi infüzyon yoluyla ve %5 dekstroz içinde ortalama 60 dakika içinde verilmelidir. Serum yarı ömrü ortalama 1.2 saattir. Proteine bağlanma oranı kinopristin için %23-32, dalfopiristin için %50-56'dır. Karaciğerde metabolize olur. Kinopristinin iki, dalfopiristin bir aktif metaboliti vardır. inopristin/dalfopiristin ve metabolitleri başlıca dışkı yoluyla (%75 ve %77) atılır, küçük bir kısmı (%15 ve %19) ise değişmeden idrarla atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde bazı farmakokinetik özelliklerinde değişimler saptanmakla beraber doz ayarlaması gerekmediği bildirilmektedir (62). Sitokrom P 450 CYP3A4 enzimini inhibe ettiğinden bu yolla atılan ilaçlarla etkileşim gösterebilir (62,64).

2.1.12.3 Antibakteriyel etki

Başlıca Gram pozitif bakterilere etkinlik göstermektedir. Vankomisine duyarlı ve dirençli *E. faecium*, *S. aureus* (metisiline duyarlı ve metisiline dirençli, MSSA, MRSA), koagulaz-negatif stafilokoklar (KNS), *S. pneumoniae* (penisilin ve eritromisine dirençli kökenler dâhil), A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS)'lar, viridans streptokoklar, *S. agalactiae* ve *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes* etki alanı içinde yer almaktadırlar. Ancak *Enterococcus faecalis*'e karşı etkin değildir. Bu nedenle enterokok infeksiyonlarında kullanılacağında mutlaka tür tayini yapılması gerekmektedir. Aerop Gram negatif bakterilerden *Moraxella catarrhalis* ve *Legionella pneumophila*'ya, atipik bakterilerden *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'ye etkilidir. Anaerob mikroorganizmaların çoğu dirençlidir (62). Pnömoni ve infektif endokarditte diğer antibiyotiklere göre yetersiz olmakla birlikte cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında diğer ajanlar kadar etkilidir (64).

2.1.12.4 Yan etkiler

En sık gözlenen istenmeyen etkiler arasında ilk sıralarda enjeksiyon yerinde enflamasyon ve ağrı, ödem ve filebit gibi lokal reaksiyonlar yer alır. Gastrointestinal yan etkiler; bulantı, kusma ve ishalin sıklığı düşüktür (%5). Artralji ve/veya miyalji de görülebilmektedir. Diğer nadir görülen istenmeyen etkiler arasında direkt bilirübin artışı, eozinofili, ALT ve GGT artışı, serum kreatinin artışı, anemi ve trombositopenidir. Tedavinin kesilmesiyle bu bulgular normale dönmektedir (62).

2.1.12.5 Direnç

Ribozomal hedef değişikliği, enzimatik inaktivasyon ve efluks pompası gibi mekanizmalarla streptograminlere direnç gelişebilmektedir (65). Kinupristin / dalfopristin'in kombine bir antibiyotik olması nedeniyle direnç gelişebilmesi için birden fazla farklı bölgede mutasyon olması gerekmektedir. Başka bir deyişle her iki bileşiği de etkileyen bir hedef değişikliği veya birden fazla direnç mekanizmasının varlığı gerekmektedir. Diğer antibiyotik grupları ile çapraz direnç görülmemektedir. Tedavi sırasında *E. faecium* ve *S. aureus*'da direnç gelişimi olabileceği bildirilmiştir (62).

3 MATERYAL ve METOD

3.1 Klinik Örneklerden İzolasyon

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına Nisan 2013-Mart 2014 tarihleri arasında Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerinden gönderilen toplam 60 adet MRSA (30) ve MRKNS (30) suşları, gelen örnek ayırt edilmeksizin rastgele olarak seçilmiştir.

3.2 Değerlendirme

3.2.1 Gram Boyama

Laboratuvara gönderilen kültür örneklerinde üreyen stafilocok şüpheli kolonilerden öncelikle Gram boyası yapılmıştır. Gram boyamada üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturmuş Gram pozitif koklara katalaz ve koagülaz testi uygulanmıştır.

3.2.2 Katalaz

Plak besiyerinde tek düşmüş koloni alınarak lama yayılmıştır. Üzerine bir damla % 3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) damlatılarak 10 saniyede gaz kabarcığı oluşturan bakteriler stafilocok olarak kabul edilmiştir.



3.2.3 Plazma Koagülaz Testi

S. aureus'u diğer stafilocoklardan ayırmak için tüp koagülaz testi uygulanmıştır. Bir gecelik saf stafilocok kültüründen öze ile tek koloni alınarak serum fizyolojik ile 1/4 oranında sulandırılmış 0.5 ml sitratlı tavşan plazması içinde süspanse edilmiştir. Daha sonra 35°C etüve kaldırılıp inkübasyona tabi tutulmuştur. Her saat başı incelenerek 4 saate kadar inkübe edilmiştir. Tüp içinde gevşek bir fibrin ağı oluşumu ya da tam bir pıhtılaşma olup olmadığı gözlemlenmiştir. Eğer plazmada bir değişiklik yoksa gecikmiş koagülaz aktivitesi olasılığı için 22-25°C'de 24 saat inkübasyonun ardından tekrar değerlendirme yapılmıştır. 24 saatlik süre içinde koagülasyon oluşturmayan suşlar KNS, tüpte pıhtı oluşturan suşlar *S. aureus* olarak kabul edilmiştir.

3.2.4 Metisilin Direnci

Tüm stafilokok suşlarında metisilin direnci bakılmıştır. Dehydrate Mueller Hinton agar (BBL) üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda hazırlanmıştır. Steril saf su ile sulandırılan besiyerleri 121°C'de 1 atm basınçta 15 dakika otoklavlandıktan sonra 45-50°C'lik su banyosunda soğutulmuş ve düzgün, yatay bir zemin üzerinde 90 mm'lik petri kaplarına her petriye 4 mm besiyeri kalınlığı elde edilcek şekilde dökülmüştür. Agar plakları oda sıcaklığında katılaştıktan sonra buzdolabında 2-8°C'de saklanmıştır. Her besiyeri hazırlandığında hazırlanan plakları temsil edecek sayıda agar plağı 35±1°C'de 18±2 saat inkübe edilerek sterilite kontrolü yapılmıştır. Her çalışma periyodundan bir gün önce bu işlemler yapılarak taze besiyeri kullanılmıştır.

İncelenecek stafilokokların 24 saatlik kültüründen, triptik soy besiyeri içerisinde McFarland 0.5 bulanıklığındaki süspansiyonları hazırlanıp, süspansiyondan Mueller-Hinton agara ekim yapılmıştır.

Metisilin direncini belirlemek için standart 30 µg'lık sefoksitin (Oxoid, İngiltere) diskleri kullanılmıştır. 35 °C'de 20 saatlik inkübasyondan sonra inhibisyon zonları ölçülerek EUCAST kriterlerine göre (48) değerlendirilmiştir. Sefoksitin zon çapı *S. aureus*, *S. lugdunensis* ve *S. saprophyticus* için ≥ 22 olanlar duyarlı, $22 \leq$ olanlar dirençli, KNS (*S. lugdunensis* ve *S. saprophyticus* hariç) için ≥ 25 olanlar duyarlı, ≤ 25 olanlar dirençli kabul edilmiştir. Kontrol suşu olarak ATCC 29213 *S. aureus* kullanılmıştır.

3.2.5 Tam Otomatize Sistem

Katalaz ve plazma koagülaz işlemlerinden sonra, suşlar identifikasyon ve duyarlılık için rutin olarak kullanılan PhoenixTM 100 (Becton-Dickinson, ABD) otomatize sisteme verilmiştir. Tam otomatize sistem sonuçları ile tüp koagülaz testi sonuçları uyumlu bulunmuştur.

3.2.6 Örneğin Saklanması

Elde edilen suşlar çalışmamız için hedeflenen sayıya ulaşınca kadar % 16 gliserollü buyyon içinde -80°C 'de saklanmıştır. Hedeflenen örnek sayısına ulaşıldığında %5 koyun kanlı besiyerine tekrar ekim yapıp canlandırılmaları sağlanmıştır.

3.2.7 E-Test Yöntemi

Stafilokokların farklı antibiyotik duyarlılığı European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dikkate alınarak Mueller-Hinton agarda yapılmıştır. İnokulum disk difüzyon yöntemindeki gibi hazırlanmıştır.

Gittikçe artan konsantrasyonlarda Vancomycin 0.016-256 (Biomerieux, Fransa), Teicoplanin 0.016-256 (Biomerieux, Fransa), Daptomycin 0.016-256 (Biomerieux, Fransa), Linezolid 0.016-256 (Biomerieux, Fransa), Tigecycline 0.015-256 (Oxoid, İngiltere), Quinupristin/dalfopristin 0.002-32 (Biomerieux, Fransa), Ceftaroline 0.002-32 (Biomerieux, Fransa) içeren inert plastik şeritler Mueller-Hinton agar besiyerine yerleştirilmiştir.

Plaklar 18-20 saat süreyle 35°C 'de inkübe edilip her bir antibiyotik için MİK değeri belirlendi. E-test değerlendirilmesinde üremenin strip ile kesiştiği noktadaki, eğer değerler arasındaysa bir üstteki MİK değeri okundu (Şekil 7).

Keskin sınır varlığında üremenin strip ile kesiştiği nokta, keskin sınır yokluğunda ise linezolid için %90, tigesiklin için %80 ve diğer antibiyotikler için %100 inhibisyonun olduğu değer okundu. Değerlendirmeler, iki farklı kişi tarafından çift- kör olarak yapıldı.



Şekil 7: E-test yöntemi

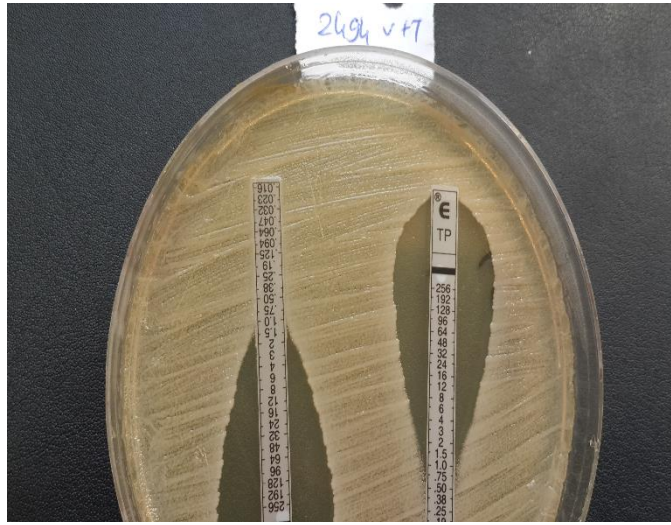
European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) değerlerine göre suşların antibiyotik duyarlılıklarına bakılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Test edilen antimikrobiyaller ve E-Test duyarlılık standartları

Antimikrobiyal (µg/ml)	Duyarlı (mg/L)	Dirençli (mg/L)
Vancomycin (0.016-256)		
<i>S. aureus</i> için	≤ 2	> 2
KNS için	≤ 4	> 4
Teicoplanin (0.016-256)		
<i>S. aureus</i> için	≤ 2	> 2
KNS için	≤ 4	> 4
Daptomycin (0.016-256)	≤ 1	> 1
Linezolid (0.016-256)	≤ 4	> 4
Tigecycline (0.015-256)	≤ 0.5	> 0.5
Quinupristin/dalfopristin (0.002-32)	≤ 1	> 2
Ceftaroline (0.002-32)	≤ 1	> 1

3.2.8 Makro E-test yöntemi

Wootton ve arkadaşları (66) tarafından tarif edildiği şekilde 2 McFarland bulanıklığına ayarlanan bakteri süspansiyonlarından 100 µl alınarak 90 mm BHI agar besiyerlerinin yüzeyine yayıldı. Vankomisin (0.016-256 µg/ml) ve teikoplanin(0.016-256 µg/ml) E-test şeritleri yerleştirildi ve 35°C’de 24 ve 48 saat inkübe edildi. Sonuçlar yorumlanırken, vankomisin ve teikoplanin MİK değerleri ≥ 8 µg/ml olan ya da sadece teikoplanin MİK değeri ≥ 12 µg/ml olan izolatlar VISA/hVISA olarak yorumlandı (Şekil 8).



Şekil 8: Makro E-test yöntemi

MSSA ve MRSA suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının karşılaştırılmasında Student-t testi kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına Nisan 2013-Mart 2014 tarihleri arasında Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerinden gönderilen 60'ar adet MRSA (30) ve MRKNS (30) suşları, gelen örnek ayırt edilmeksizin rastgele olarak seçilmiştir.

Bakteri gruplarının gönderildiği Y.B.Ü'leri Tablo 3'de gösterilmiştir. Göğüs T.B.C yoğun bakım ünitesi 16 (% 26.7) örnek sayısı ile en fazla gönderilen klinik olmuştur.

Tablo 3: Bakteri gruplarının gönderildiği Y.B.Ü

Y.B.Ü	n	%
Göğüs T.B.C	16	26.7
Anestezi	7	11.7
Kardiyoloji	5	8.4
Nöroloji	14	23.3
Genel Cerrahi	2	3.3
Göğüs Cerrahi	2	3.3
Nöroşirurji	2	3.3
Dahiliye	8	13.3
Ortopedi	1	1.7
Nefroloji	1	1.7
Kalp-Damar	2	3.3
Toplam	60	100

Bakteri gruplarının izole edildiği örnekler Tablo 4'de gösterilmiştir. Kan, 48 (% 80) örnek sayısı ile mikroorganizmaların en sık izole edildiği numune olmuştur.

Tablo 4: Bakteri gruplarının izole edildiği örnekler

Materyal cinsi	n	%
Kan	48	80
Plevra	1	1.7
Dren mayi	1	1.7
Balgam	3	5
Kateter	3	5
Yara	3	5
TAK	1	1.6
Toplam	60	100

İzole edilen bakterilerde; 14 (%23.3) kan örneğinin en çok Göğüs T.B.C Y.B.Ü'den gönderildiği görülmüştür(Tablo 5).

Tablo 5: İzole edilen bakterilerin Y.B.Ü 'lerine göre gönderildiği örnekler

Y.B.Ü	Kan	Plevra	Dren mayi	Balgam	Kateter	Yara	TAK	Toplam
Göğüs T.B.C	14	-	-	1	1	-	-	16
Anestezi	6	-	-	-	1	-	-	7
Kardiyoloji	4	-	-	-	-	1	-	5
Nöroloji	11	-	-	1	1	-	1	14
Genel Cer.	2	-	-	-	-	-	-	2
Göğüs Cer.	-	1	1	-	-	-	-	2
Nöroşirurji	2	-	-	-	-	-	-	2
Dahiliye	7	-	-	1	-	-	-	8
Ortopedi	-	-	-	-	-	1	-	1
Nefroloji	1	-	-	-	-	-	-	1
Kalp D.Cer.	1	-	-	-	-	1	-	2
Toplam	48	1	1	3	3	3	1	60

Tablo 6’da izolatlar ve mikroorganizmaların antibiyotik MİK (µg/ml) değerleri belirtilmiştir.

Tablo 6: İzolatlar ve antibiyotiklerin MİK (µg/ml) değerleri

Etken	VA	DPC	LZ	TP	TGC	CPT	QDA
<i>S. epidermidis</i>	1.5	0.094	0.75	2	0.25	3	1
<i>S. hominis</i>	2	0.5	0.75	2	0.5	0.25	0.5
<i>S. hominis</i>	2	0.094	0.75	1.5	0.12	1.5	0.5
<i>S. hominis</i>	1	0.125	0.5	0.38	0.06	0.25	0.75
<i>S. epidermidis</i>	1.5	0.094	1.5	2	0.25	0.75	0.75
<i>S. aureus</i>	1.5	0.125	1	2	0.12	1.5	1
<i>S. aureus</i>	2	0.094	1.5	1	0.12	0.75	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0.094	0.75	2	0.5	0.75	0.75
<i>S. aureus</i>	0.75	0.094	1	0.5	0.12	0.5	0.5
<i>S. epidermidis</i>	1.5	0.064	1	0.125	0.5	1	1
<i>S. haemolyticus</i>	1	0.032	0.5	2	0.5	1.5	1
<i>S. aureus</i>	1.5	0.5	0.75	1.5	0.06	0.38	0.75
<i>S. aureus</i>	1.5	0.25	2	0.5	0.12	0.75	1
<i>S. aureus</i>	0.75	0.094	0.75	0.19	0.12	1	1
<i>S. aureus</i>	1	0.125	1	1	0.25	0.75	1
<i>S. aureus</i>	1	0.19	1.5	0.75	0.12	0.5	1
<i>S. aureus</i>	2	0.5	0.5	2	0.12	0.38	1
<i>S. epidermidis</i>	3	0.75	1	2	0.25	1	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0.125	1.5	0.19	0.5	1	0.5
<i>S. aureus</i>	1	0.094	1	0.19	0.5	1	0.75
<i>S. aureus</i>	1.5	0.19	1.5	2	0.12	2	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0.094	0.75	0.19	0.5	2	1
<i>S. saprophyticus</i>	1.5	0.19	0.75	1.5	0.12	0.38	0.75
<i>S. epidermidis</i>	0.5	0.064	1.5	0.125	0.25	0.25	1
<i>S. aureus</i>	2	0.094	1.5	1.5	0.12	1	1
<i>S. epidermidis</i>	3	0.5	0.5	3	0.12	0.38	0.5
<i>S. haemolyticus</i>	1.5	0.094	0.75	2	0.25	3	1
<i>S. aureus</i>	1	0.125	1	1	0.25	0.75	0.75
<i>S. epidermidis</i>	3	0.25	0.75	3	0.12	2	1
<i>S. epidermidis</i>	1.5	0.19	0.75	3	0.5	0.38	0.38

Tablo 6'nın Devamı;

Etken	VA	DPC	LZ	TP	TGC	CPT	QDA
<i>S. sciuri</i>	1.5	1	3	3	0.12	1.5	4
<i>S. epidermidis</i>	1	0.094	0.75	0.125	0.5	2	0.75
<i>S. aureus</i>	1	0.25	1.5	0.38	0.5	1	0.75
<i>S. aureus</i>	2	0.19	1	2	0.5	3	0.75
<i>S. aureus</i>	1.5	0.19	1	2	0.06	3	0.75
<i>S. aureus</i>	0.75	0.125	1	0.38	0.12	0.38	0.5
<i>S. aureus</i>	1.5	0.19	1.5	0.75	0.25	0.75	0.75
<i>S. aureus</i>	1	0.19	1	0.75	0.12	2	1
<i>S. haemolyticus</i>	2	0.094	1	2	0.25	3	1
<i>S. aureus</i>	2	0.5	0.5	2	0.12	0.75	0.75
<i>S. aureus</i>	1.5	0.19	1	1.5	0.25	1	1
<i>S. capitis</i>	1.5	0.75	1	1.5	0.25	3	1
<i>S. epidermidis</i>	2	0.19	0.38	2	0.25	0.5	1
<i>S. epidermidis</i>	3	0.19	0.5	1.5	0.06	0.5	0.75
<i>S. aureus</i>	1.5	1	1	1	0.25	1	0.5
<i>S. epidermidis</i>	1	0.064	0.5	0.19	0.12	1	1
<i>S. aureus</i>	1.5	0.19	1	1	0.12	1.5	1
<i>S. aureus</i>	1	0.19	0.5	0.75	0.12	0.75	1
<i>S. haemolyticus</i>	2	0.064	0.75	2	0.25	6	0.5
<i>S. aureus</i>	2	0.19	1	1.5	0.12	2	1
<i>S. aureus</i>	2	0.25	1.5	2	0.25	3	1
<i>S. aureus</i>	1.5	0.25	0.75	1.5	0.25	2	1
<i>S. epidermidis</i>	2	0.5	1	2	0.5	4	0.5
<i>S. epidermidis</i>	2	0.38	0.5	2	0.5	0.38	0.75
<i>S. epidermidis</i>	2	0.25	0.5	2	0.12	0.5	1
<i>S. epidermidis</i>	1.5	0.19	1	0.38	0.12	6	0.75
<i>S. aureus</i>	1	0.25	1.5	1.5	0.12	1	1
<i>S. aureus</i>	2	0.19	1	1	0.25	2	0.75
<i>S. epidermidis</i>	2	0.19	0.5	1.5	0.5	3	1
<i>S. aureus</i>	1.5	0.064	0.75	1.5	0.25	2	1

VA: Vankomisin, DPC: Daptomisin, LZD: Linezolid, TP: Teikoplanin, TGC: Tigesiklin, CPT: Seftarolin, QDA: Kinupristin/dalfopristin

Çalışmamızdaki tüm stafilokok suşlarının vankomisin, daptomisin, linezolid, teikoplanin ve tigesikline karşı duyarlı olduğu bulunmuştur. Bir (%1.6) MRKNS suşunun kinupristin/dalfopristin'e karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir. Seftarolin açısından MRSA'ya bakıldığında ise 11 (%36.6) suşun dirençli olduğu belirlenmiştir.

Tablo 7' de mikroorganizmaların MİK₅₀(µg/ml) ve MİK₉₀(µg/ml) değerleri ile MİK(µg/ml) aralığı gösterilmiştir.

Tablo 7: Mikroorganizmaların MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ile MİK aralığı

Antibiyotik	MİK ₅₀ (µg/mL)	MİK ₉₀ (µg/mL)	MİK aralığı (µg/mL)
Vankomisin			
MRSA	1.5	2	0.75-3
MRKNS	1.5	3	0.5-3
Daptomisin			
MRSA	0.19	0.5	0.064-1
MRKNS	0.125	0.5	0.032-1
Linezolid			
MRSA	1	1.5	0.5-2
MRKNS	0.75	1.5	0.38-3
Teikoplanin			
MRSA	1	2	0.19-2
MRKNS	2	3	0.125-3
Tigesiklin			
MRSA	0.12	0.25	0.06-0.5
MRKNS	0.25	0.5	0.06-0.5
Seftarolin			
MRSA	1	2	0.38-3
MRKNS	1	3	0.25-6
Quinupristin/dalfopristin			
MRSA	1	1	0.5-1
MRKNS	0.75	1	0.38-4

Tablo 8’de MRSA ve MRKNS suşlarında MİK(µg/ml) ortalama değerleri belirtilmiştir.

Tablo 8: MRSA ve MRKNS suşlarında MİK(µg/ml) ortalama değerleri

Antibiyotikler	Ortalama	P*
Vankomisin		
MRSA	1,425	0.053
MRKNS	1,700	
Daptomisin		
MRSA	0.2291	0.79
MRKNS	0,2437	
Linezolid		
MRSA	1,08	0.06
MRKNS	0,87	
Teikoplanin		
MRSA	1,19	0.06
MRKNS	1,57	
Tigesiklin		
MRSA	0,1930	0.001
MRKNS	0,2943	
Seftarolin		
MRSA	1,280	0.20
MRKNS	1,692	
Quinupristin/dalfopristin		
MRSA	0,88	0.56
MRKNS	0,95	

***: P<0.05 anlamlı değer olarak kabul edildi**

MRSA ve MRKNS suşları antibiyotik MİK (µg/ml) ortalama değerleri açısından değerlendirildiğinde tigesiklinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

Tablo 9’da MRSA suşlarının BHI agarda 24. ve 48. saatteki VA ve TP’nin MİK (µg/ml) değerleri gösterilmiştir.

Tablo 9: MRSA suşlarının BHI agarda 24. ve 48. saatteki VA ve TP’nin MİK(µg/ml) değerleri

NO	24. saat VA/TP	48. saat VA/TP
2631	2/2	2/2
2513	4/6	6/8
2642	2/3	2/3
2572	4/6	4/6
2496	6/6	6/8
2502	$\frac{3}{4}$	3/6
2514	1.5/2	1.5/3
2576	1/0.38	1/1
2632	1/0.75	1/1
2221	3/3	3/4
2581	2/2	2/3
2627	1/0.25	1.5/0.25
2616	2/2	2/3
2624	1.5/1	2/1.5
2494	1.5/1	1.5/1.5
2498	2/1.5	3/2
2626	1.5/0.25	2/0.38
2622	1.5/1.5	2/3
2263	$\frac{1}{2}$	1.5/2
2645	2/1	2/1.5
2621	2/3	2/4
2615	2/2	2/3
2579	2/1	2/2
2646	2/3	3/4
2637	1.5/6	1.5/8
2495	$\frac{1}{2}$	1/2
2613	1.5/2	2/2
2617	2/1.5	2/1.5
2614	2/2	2/3
2244	3/6	3/6

30 MRSA suşunda VISA/hVISA tespit edilmemiştir.

5 TARTIŞMA

Son yıllarda hastane enfeksiyonlarında en sık izole edilen etkenlerin başında metisiline dirençli stafilokok bakteriler gelmektedir. Bu mikroorganizmalarda artmakta olan antibiyotik direnci, farklı antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur.

Antibiyotiğin MİK değeri, klinisyene enfeksiyon bölgesinde bakteriyi inhibe etmek için gereksinim duyulan antibiyotik konsantrasyonunu vermektedir. Antibiyotik kullanımının fazla olduğu yoğun bakım ünitelerinde MRSA ve MRKNS enfeksiyonlarında MİK değerlerinin dikkatle izlenmesi, tedavi başarısızlığını önlemede yararlı olmaktadır.

VISA ve hVISA izolatlarının saptanması oldukça problemlidir. Laboratuvarlarda en sık kullanılan yöntemler olan disk difüzyon yöntemi ve otomatize sistemler, bu izolatların saptanmasında yetersiz kalmaktadır (19).

Günümüzde vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, linezolid ve daptomisinin birçok ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için yararlı ve iyi bir alternatif olduğu belirtilmektedir (67).

MRSA ve MRKNS suşlarında direncin artması, özellikle yakın zamana kadar direnç gelişmesi beklenmeyen glikopeptidlere direncin görülmesi (Önce Japonya ve A.B.D’de, daha sonra diğer bazı ülkelerde vankomisine azalmış duyarlılık veya direnç gösteren suşların bildirilmesi) yeni antibiyotiklere gereksinim olduğunu göstermiştir (65).

Hal ve arkadaşları, MRSA tedavisinde vankomisinin esas ilaç olduğunu, ancak yükselen MİK değerlerinin ilacın etkinliği hakkında endişelere yol açtığını ifade etmişlerdir (68).

Prakash ve arkadaşları, MRSA enfeksiyonlarında vankomisine duyarlılık için $MİK \leq 2 \mu g/ml$ olmasına rağmen tedavide başarısızlığın görüldüğünü, dolayısıyla yakın dönemdeki çalışmalarda vankomisinin tedavideki yerinin sorgulandığını ifade etmişlerdir (69). Bir başka çalışmada, MİK değeri $\geq 2 \mu g/ml$ olan MRSA'larla

meydana gelen enfeksiyonlarda klinik yanıt %62, MİK değeri < 2 µg/ml olanlarda ise %85 bulunmuştur (70).

Korten V, son yıllarda birçok ülkede MRSA enfeksiyonlarında vankomisin MİK değerindeki artışın (MİK kayması) ülkemizde de tespit edilmeye başlandığını, izolatların %40'ında vankomisin MİK değerlerinin 1 mg/L'nin üzerinde olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda MRSA'nın %63'ünde (n=19) vankomisin MİK değerinin 1 mg/L'nin üzerinde olduğu görülmüştür. Bizdeki yüksek değerin, hastanemizde vankomisin kullanım oranının yüksek olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz (71).

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde vankomisine dirençli suşlar tespit edilmemiştir (72,73,74). Ancak vankomisin duyarlılığının azaldığını bildiren çalışmalar (75) bulunmakla birlikte vankomisin direnci saptanmamış olmasına rağmen vankomisine duyarlılığı azalmış stafilokok oranının %0.9-17.9 olduğu ifade edilmiştir (76).

Elsahn ve ark, bizim çalışmamızda olduğu gibi hem MRSA hem de MRKNS izolatlarının vankomisin ve linezolide duyarlı olduklarını belirtmişlerdir (77). Yine ülkemizdeki bir çalışmada benzer şekilde MRSA suşlarında vankomisin ve linezolide direnç bulunmamıştır (78).

Doğan ve ark, *S. aureus* izolatlarında vankomisin ve teikoplanin antibiyotiklerine Ocak 2001- Aralık 2002 yıllarında direnç yokken, Ocak 2011-Aralık 2012 yılları içinde %1.7 oranında direnç geliştiğini ifade etmişlerdir (79). Yanık ve ark, farklı yıllarda MRSA enfeksiyonlarında vankomisinin MİK değerlerinde azalma görülürken MRKNS enfeksiyonlarında ise artış olduğunu belirtilmişlerdir. Yine aynı çalışmada Türkiye'de vankomisin, teikoplanin ve linezolide direnç tespit edilmediği belirtilmiştir (80).

Vankomisinin MRSA enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanımının pek çok ülkede vankomisin duyarlı suşlarda MİK artışına neden olduğu belirtilmektedir. Japonya'da ilk olarak 1997 yılında bildirilen vankomisine orta düzeyde direnç

gösteren stafilocok suşundan sonra, glikopeptidlere dirençli stafilocok suşları önemli bir endişe kaynağı haline gelmiştir (81).

Kuşcu ve ark, metisiline dirençli 148 stafilocok izolatının 5 (%3.4)'i VIS, 2 (%1.4)'si ise hVIS olarak tanımlamışlardır. *S.aureus* suşları dikkate alındığında ise, VISA (1/107) ve hVISA (1/107) prevalansını benzer olarak %0.9 oranında bulmuşlardır (82). Çalışmamızda, VISA/hVISA direncine rastlamadık. Yöntem ve numune sayılarımız arasındaki farkların buna neden olabileceğini düşündük.

PAP-AUC yöntemi günümüzde hVISA izolatlarının saptanmasında altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, rutinde uygulanması zor, pahalı ve zahmetli bir yöntemdir. PAP-AUC yöntemine daha yakın duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip bir yöntem olmasından dolayı Makro-E test'i kullandık. Çalışmamızda VISA/hVISA izolatu saptanmadı. Ancak doğrulama yapmak için PAP-AUC yöntemine gereksinim vardır.

Vankomisin MİK değeri özellikle 2 olan MRSA izolatlarında hVISA sıklığının, 2011 yılında 2009 yılına göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışma bulunmaktadır (83).

Çelikkalek ve ark, MRSA izolatlarında MİK50 ve MİK90 değerlerini vankomisin için 0.75 ve 1.5 µg/ml, teikoplanin için 2 ve 3 µg/ml, linezolid için 0.38 ve 0.5 µg/ml ve daptomisin için 0.094 ve 0.19 µg/ml olarak ölçmüşlerdir(84). Çalışmamızda MRSA için MİK50 ve MİK90 değerlerimizin vankomisin, linezolid ve daptomisinde daha yüksek olduğunu, teikoplaninde ise daha düşük olduğunu tespit ettik. Teikoplanin hastanemiz pediatrik yoğun bakım ünitesinde daha çok tercih edilen bir antimikrobiyal ajandır. Hasta profilimizin erişkin yoğun bakım ünitesindeki hastalar olması, teikoplanindeki bu düşük MİK değerini açıklayabilir.

Aktaş ve ark, yaptıkları çalışmada MRSA izolatlarında daptomisin MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 0.12 µg/ml ve 0.5 µg/ml, MİK aralığı ≤ 0.032 -1 µg/ml olarak saptamışlardır (35). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada MRSA ve MRKNS suşlarında daptomisine direnç tespit edilmemiştir. Daptomisin MİK değerleri hem MRSA hem de MRKNS suşları için MİK50 0.125, MİK90 0.25 olarak saptanmıştır

(85). Benzer şekilde çalışma yaptığımız stafilokok suşlarında daptomisine direnç ile karşılaşmadık.

Sader ve arkadaşları, daptomisin ve linezolidin vankomisine alternatif ilaçlar olduğunu ancak aynı zamanda bu ilaçlarda da duyarlılık azalmasında artış olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada, MİK90 1 µg/ml de seftarolinin MRSA da dahil hem gram pozitif hem gram negatif bakterilere karşı invitro etkinliğe sahip olduğunu, azalmış vankomisin duyarlılığı, daptomisin ve linezolide dirençli durumdaki MRSA enfeksiyonlarında güçlü bir aktiviteye sahip olduğunu ifade etmişlerdir(86). Seftarolinin, daptomisine dirençli *S. aureus*, vankomisine dirençli *S. aureus*, daptomisin ve hVISA'yı da içine alan vankomisine duyarlılığı azalmış MRSA'lara karşı etkinliğinin devam ettiği ifade edilmiştir (87).

Linezolidin MRSA tedavisindeki etkinliği, kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmiş olup, MRSA'ya bağlı komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisinden daha iyi sonuçlar verebildiği belirtilmektedir. MRSA suşlarında linezolide karşı dirençten söz edilse de bu direnç günümüze kadar bir klinik sorun yaratmamıştır. MRSA enfeksiyonları için, toksin yapımını inhibe etme özelliği nedeniyle optimal tedavi seçeneği olabileceği ifade edilmektedir (88).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 321 MRSA, 195 MSSA toplam 516 stafilokok suşunda linezolide direnç saptamamışlardır (89).

Linezolidin invitro etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada tüm MRSA suşlarının bu antibiyotiğe karşı duyarlı olduğu, tüm izolatların MİK aralığı 0.023-0.75 mg/dl, ayrıca MİK50 0.25 mg/dl ve MİK90 0.5 mg/dl şeklinde ifade edilmiştir (90). Yine ülkemizde Al ve arkadaşlarının bir araştırmasında, 63 MRSA suşunun tamamının linezolid ve kinupristin/dalfopristin'e duyarlı olduğu ifade edilmiştir (91). Yanık ve ark, MRSA ve MRKNS izolatlarında linezolid direncinin yaygın olmadığını ifade etmekle birlikte çalışmalarında linezolidin MİK değerinde artış olduğunu belirtmişlerdir (80).

Ağalar ve ark, MRSA ve MRKNS'lerde linezolid direnç belirlememişler ayrıca yurt içinde yapılan çalışmalarda da metisiline dirençli stafilocok suşlarında linezolid direnç rastlamamışlardır(29). Ülkemizde yapılan bir çalışmada linezolid MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla; MRSA'da 1.5 µg/mL ve 2 µg/mL bulunmuştur (92).

Doğanay ve ark, *S. aureus* ve KNS suşlarında vankomisin, teikoplanin ve kinupristin/dalfopristin'e karşı bir direnç saptamamışlardır (72). Öksüz ve ark, hem MRSA hem de MRKNS suşlarında kinupristin/dalfopristine direnç belirlememişlerdir. Aynı çalışmada kinupristin/dalfopristin için MİK50 ve MİK90 değerlerini sırasıyla MRSA için 0.50 ve 0.75 µg/ml, MRKNS için 0.75 ve 0.50 µg/ml olarak tespit etmişlerdir (65). Çalışmamızda MİK50 ve MİK90 değerlerini sırasıyla MRSA için 1 ve 1 µg/ml, MRKNS için 0.75 ve 1 µg/ml şeklinde belirledik.

Hoşbul ve ark, heterojen makrolid dirençli MRSA'larda tam otomatize sistem ile kinupristin/dalfopristin'e direnç belirlememişlerdir (93). Adaleti ve ark, 516 *S. aureus* suşunda %0.4 gibi düşük oranda kinupristin/dalfopristin direnci saptamışlardır (89).

Yavuz M.T. ve arkadaşları, 100 MRSA ve 100 MSSA olmak üzere toplam 200 stafilocok suşunda vankomisin ve kinupristin / dalfopristine duyarlılıklarını araştırmışlar, vankomisine direnç saptanmazken, konjiktival sürüntüden elde edilen bir MRSA suşunda kinupristin/dalfopristine direnç saptamışlardır (73).

Yula ve ark yaptıkları bir çalışmada MRKNS'lerin %15'ini kinupristin / dalfopristine dirençli bulurken, MRSA suşlarında ise bir direnç tespit etmemişlerdir. Suşların vankomisine duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (74). Çinde 2000-2005 yılları arasında *S. aureus*'a karşı orta duyarlı kinupristin/dalfopristin oranının %22'den %52'ye çıktığı belirtilirken, bu antibiyotiğe karşı direnç oranının %0.8 gibi düşük olduğu belirtilmiştir (94).

Kali A ve arkadaşları son on yılda MRSA suşlarında kinupristin / dalfopristin direncinin, Avrupa, Kuzey ve Latin Amerika'da önemsiz sayılabilecek düzeyde (%0-0.3) olmasına karşın Tayvan'da ilacın klinik kullanımının olmamasına rağmen bu oranın %31 gibi oldukça yüksek bir oranda olduğunu ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmada Kuzey Hindistan'da da ilacın klinikte kullanılmamasına rağmen direnç durumunun %87 gibi çok yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Kendilerinin yaptığı çalışmada ise Güney Hindistan'da 102 suştan 10 tanesini orta duyarlı, 92 tanesini duyarlı bulmuşlar, dirençli suş tespit etmemişlerdir. Yine duyarlı suşların MİK aralığını 0.125- 0.5 mg/l olarak göstermişlerdir (95).

Kinupristin/dalfopristin'in direnç mekanizmaları, ribozomdaki mutasyona bağlı olabileceği gibi bazı stafilokok türlerinde görülen antibiyotiği inaktive eden enzimlere ve aktif pompa (efflux) sistemlerine de bağlı olabilmektedir (62). Çalışmamızda bir (%1.6) MRKNS suşunun kinupristin/dalfopristin'e karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir. Kan kültüründe üreyen ve konvansiyonel yöntem ile direnç tespit ettiğimiz suşun bu durumu tam otomatize sistem ile de desteklenmiştir. Direnç nedenini araştırmak için moleküler düzeyde ileri tetkiklerin yapılması gerekmektedir.

Tigesiklin, klinik kullanımda çok uzun süredir bulunmadığı için direnç gelişimi çok anlaşılamamıştır. Çoklu ilaç dirençli efluks pompalarının gelişmesi dirençten sorumlu tutulmaktadır (53).

Yurt dışından yapılan çeşitli çalışmalarda, *S.aureus* izolatlarında %0-0.02 oranlarında tigesiklin direnci tespit edildiği ayrıca ülkemizde yapılan çalışmalarda ise *S. aureus* izolatlarında tigesiklin direnci saptanmadığı belirtilmiştir (61).

Bir çalışmada, yanık hastalarının yaralarından izole edilen MRSA izolatlarının tigesikline duyarlılığı %95.8 bulunmuştur. Ayrıca tigesiklinin, yara merkezlerinde infeksiyonların önemli bir etkeni olan *P. aureginosa*'ya karşı etkili olmadığı belirtilmekle beraber ciddi enfeksiyonlarda diğer seçenekler kullanılamadığı zaman kullanılması önerilmiştir (96).

Opuş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; metisiline dirençli 35 *S. aureus* (MRSA) ve 50 metisiline dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus* (MRKNS) suşu olmak üzere toplam 85 metisilin dirençli stafilokok suşunun tigesikline direnci E-test yöntemi ile araştırılmıştır. Tigesiklinin 35 MRSA suşu için MİK50 ve MİK90 değerleri sırası ile 0.094 µg/ml ve 0.5 µg/ml, 50 MRKNS suşu için MİK50 0.047 µg/ml, MİK90 0.25 µg/ml olarak bulunmuştur. Bütün izolatların tamamı, tigesikline duyarlı bulunmuştur (97).

Aydoğdu ve ark, yoğun bakım ünitelerinden elde ettikleri MRKNS ve MRSA suşlarının tamamının tigesikline duyarlı olduğunu ifade etmişlerdir. MRKNS suşları için MİK50 ve MİK90 değerlerini sırası ile 0.12 µg/ml ve 0.25 µg/ml, MRSA için 0.25 µg/ml ve 0.5 µg/ml şeklinde ölçmüşlerdir (67). Çalışmamızdaki suşlarda, MRSA için MİK50 ve MİK90 değerleri sırası ile 0.12 µg/ml ve 0.25 µg/ml, MRKNS için 0.25 µg/ml ve 0.5 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Tüm izolatlar tigesikline duyarlı bulunmakla birlikte ortalama MİK değerleri açısından MRKNS ile MRSA arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Koagülaz negatif stafilokoklar tarafından üretilen biyofilm veya slime, enfeksiyonların patogeneğinde önemli bir faktör olmakla birlikte bakterileri, immün sistem ve antibiyotiklerin etkisinden korumaktadır (98). Yapılan çalışmalarda, biyofilm üreten stafilokok suşlarının metisiline dirençli olduğu ifade edilmiştir (99,100).

Manso ve arkadaşları, rifampisin ve tigesiklinin özellikle *S.epidermidis* suşlarında, minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyon sonuçlarının yüksek olmasına rağmen biyofilmin ortadan kaldırılması için en etkin antibiyotikler olduklarını belirtmişlerdir (101). Çalışmamızda MRKNS suşların tamamı kan örneklerinden elde edilmiştir. Hasta profilimizi yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan ve çoğu katater kullanan hastalar oluşturmaktadır. Tigesiklinin ortalama MİK değerleri açısından MRKNS ile MRSA arasındaki farkın biyofilm üretimi ile ilgili olabileceğini düşündük. Ancak bunun için daha ileri tetkiklerin yapılmasına gereksinim vardır.

Seftarolin fosamil, toplum kaynaklı pnömoni ve akut bakteriyel deri enfeksiyonları için onay almış intravenöz sefalosporindir. MRSA, vankomisin dirençli *S.aureus*, vankomisin, orta duyarlı *S. aureus* (VİSA), heterodirençli vankomisin orta duyarlı *S. aureus* (hVİSA)'a etkilidir (42).

Türkiye'de klinik kullanımı olmayan bu yeni ilacın, ülkemiz MRSA suşları üzerindeki etkinliği konusunda henüz bir veri bulunmadığı belirtilmekle birlikte MRSA suşlarına karşı seftarolinin in vitro etkinliğinin araştırıldığı bu çok merkezli çalışmada 192 MRSA izolatının %94.3'nü duyarlı, %5.7'ni ise orta duyarlı bulunmuştur. Çalışmaya katılan merkezlerde seftaroline orta duyarlı olarak bulunan izolat oranları %0-12.5 arasında değişmiştir. Bizim 30 MRSA suşumuzda seftaroline direnç oranı %36.6 idi. Yapılan çalışmada MİK50ve MİK90 değerleri sırasıyla 0.5 µg/ml ve 1 µg/ml olarak belirlenirken bizde MİK50ve MİK90 değerleri sırasıyla 1 µg/ml ve 2 µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızda direnç oranının yüksek bulunmasını, tek merkez olan hastanemiz içindeki dirençli suşlara ve çalışma yöntemlerimizin farklılığına bağlı olabileceğini düşündük. Araştırmamızda ülkemizde seftarolin ile ilgili başka bir çalışmaya rastlamadık (102).

Farrell ve arkadaşları, farklı tıp merkezlerinden üç yıllık bir zaman diliminde 4453 MRSA olgusunda MİK50 ve MİK90 değerlerini 1 µg/mL olarak ölçmüşler ve bunların %96.1'ni seftaroline duyarlı bulmuşlardır. Bunların 173 tanesinde MİK değerini 2 olarak hesaplamışlardır. Çalışmamızın tek bir hastanede yapılması, üçüncü basamak hizmet veren bir hastane olması ve yoğun antibiyotik kullanımı ile zaman farkının bizdeki direnç oranını anlamlı kıldığını düşünmekteyiz. Bu 173 olgunun büyük çoğunluğu 118'i 2008 yılında, 38'i 2009 yılında ve 17'si 2010 yılında saptanmıştır. Bizde daha önce bu konu ile ilgili bir çalışma bulunmadığından yıllara göre bir değerlendirme yapamadık. Aynı çalışmada MRSA'nın linezolidde duyarlılık oranı %99.8, tigesiklin için >%99.9, vankomisin için % 100 bulunmuştur (103).

Yine bir başka çalışmada, 409 MRSA suşunun 157'de seftarolinin MİK değeri 2 olarak hesaplanmıştır. EUCAST değerlendirmesine göre, %38.4 olarak direnç

durumu tespit edilmiştir. MİK50 ve MİK90 değerleri sırası ile 1 µg/mL ve 2 µg/mL olarak bulunmuştur. Bizdeki MİK50 ve MİK90 değerleri ile direnç oranının benzerliğini, yapılan çalışmanın bizim gibi gelişmekte olan Latin Amerika ülkelerinin verileri olmasına bağladık (104).

İncelediğimiz bir başka çalışmada, Tayvan’da bir MRSA suşunun seftarolin MİK değeri 4 µg/mL olarak belirtilmiştir. Yine %34.6 oranında çalışmamıza benzer şekilde direnç tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada bizdeki gibi suşların tamamı linezolid, tigesiklin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur (105).

Flamm ve ark, Asya-Pasifik ve Güney Afrika ülkelerinde MRSA suşlarında seftaroline karşı azalmış duyarlılık oranının Kuzey Amerika ve Avrupa’ya göre daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Bu bölgesel yüksek oranı, dolaşan MRSA klonal türlerindeki farklılıklara bağlamışlardır (105).

Kaushik ve ark, MRSA suşlarında seftarolinin MİK aralığını 0.25-2 µg/mL olarak belirlerken, VISA ve hVISA olan MRSA’larda aralık değerini 0.25-4 µg/mL şeklinde ölçmüşlerdir (106).

Heteroresistans, antimikrobiyal ilaçlara duyarlı mikroorganizmaların büyük bir kısmında duyarlılığı azalmış alt popülasyonların varlığı anlamına gelmektedir. Klinik önemi henüz belirsiz olmakla birlikte *S. aureus*’ta kullanılan çeşitli antimikrobiyallere heterorezistans bildirilmiştir. Yapılan çalışmada, 57 izolatın (20 MRSA, 20 VISA, 4 hVISA, 7 daptomisine dirençli, 6 linezolid dirençli) 12’sinde (%21) seftaroline heterorezistans *S. aureus* tespit edilmiştir. Seftarolindeki bu oran, heteroresistansın rezistans izolatlarda öncül olmasından dolayı endişeye yol açmıştır. Seftaroline heterorezistans mekanizması bilinmemekle beraber bugüne kadar klinik olarak başarısızlık rapor edilmemiştir. Bir antimikrobiyal ajana uzun süre maruz kalma, dirençli organizmaların ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır. Seftarolinin yaygın kullanımı ile dirençli vakaların artabileceği ifade edilmiştir (107).

Birçok izolatda yüksek seftarolin MİK değerinin (4 µg/ml), PBP2a'da meydana gelen değişiklikler sonucunda ilacın PBP2a'ya afinitesinin azalması ile elde edildiği belirtilmiştir (108). A.B.D'de seftaroline yüksek seviyede direnç (MİK>32 mg/lt) gösteren MRSA suşları moleküler yöntem ile incelenmiş ve dirençli izolatların seftarolinin bağlandığı PBP2a'da iki aminoasit değişimine yol açan mutasyondan kaynaklandığını tespit etmişlerdir (109).

Fernandez ve ark, MecA gen mutasyonları yokluğunun, seftaroline karşı düşük seviyede direnç gelişiminde belirleyici faktör olduğunu ifade etmişlerdir (110). Seftaroline duyarlı 103 S. aureus izolatı arasında (60 hVISA/VISA dahil) MecA geni ile ilgili olabileceği belirtilen heteroresistans bir izolat tanımlanmıştır (111).

Biz çalışmamızdaki suşlarda PBP2a üretimi, heteroresistans direnç veya moleküler düzeyde MecA geni ile ilgili araştırma yapmadık. Dolayısıyla hastanemizdeki yüksek seftarolin direncini araştırmak için daha ileri düzeyde çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

6 SONUÇ

Antibiyotik MİK değerinin altındaki tedavi dozları, mutant bakterilerin oluşumunda önemli bir faktör olmakla birlikte tedavi başarısızlığına yol açmaktadır. MRSA ve MRKNS etkenlerine bağlı enfeksiyonların tedavisinde antibiyotiklere karşı gelişen direncin kontrol altında tutulabilmesi için ilaçların MİK değerlerinin klinisyene bildirilmesi ve buna göre tedavinin planlanması gerekmektedir.

İnvitro olarak vankomisine duyarlı olan ancak tedavi başarısızlığı gösteren MRSA enfeksiyonlarında VISA/hVISA akla gelmeli ve bu yönde ileri tetkikler yapılmalıdır.

Seftarolin, ülkemizde kullanılan bir ilaç olmamasına rağmen çalışmamızda yüksek direnç oranı dikkat çekicidir. Bu durum, diğer beta laktam antibiyotiklerin yoğun kullanımına bağlıdır. Dolayısıyla enfeksiyon hastalıklarının tedavisi planlanırken antibiyogram sonuçları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

MRKNS enfeksiyonlarında tigesiklindeki ortalama MİK değerinin yüksekliği, izlenmesi gereken bir durumdur.

Hastanemize ait bu ilk antibiyotik MİK verileri, bundan sonra yapılacak olan çalışmalar için önemli olmakla birlikte temel oluşturacaktır.

7 KAYNAKLAR

1. Peacock SJ. Staphylococcus. In Borriello SP, Murray PR, Funke G. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th Ed. Hodder Arnold, London, United Kingdom. 2005: 771-832
2. Cengiz A.T. Staphylococcus. Ustaçelebi Ő. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı. Güneş Kitabevi, Ankara; 1999: 339-346
3. Garipin M, Őeker E. İnsanlarda Ve Hayvanlarda Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) İnfeksiyonlar. Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi. 2013; 11(1): 44-60
4. Güler İ, Kılıç H, Atalay M.A, Perçin D, Erçal B.D. Metisilin dirençli Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Dicle Tıp Dergisi 2011; 38(4): 466-470
5. Huebner J and Goldmann D. A. Coagulase-Negative staphylococci: Role as Pathogens. Annu. Rev. Med. 1999. 50:223-36
6. Yiğit N, Aktaş A. E, Doğruman Al-E, Ayyıldız A. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Koagülaz Negatif Stafilokokların Tiplendirilmesi ve Metisilin Direnci. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2008; 65(2): 61-66
7. Waldvogel FA. Staphylococcus aureus (including staphylococcal toxic shock). In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th. ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; 2070-92
8. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları Kitabı. Barıő Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir. 1999; 194
9. Tünger A. Staphylococcus aureus: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, nal S. Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 2004; 9-68
10. Gülay Z. Hücre duvar sentezini etkileyen antibakteriyeller. ANKEM derg. 2003; 17 (No.3): 192-204
11. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Medical Bacteriology: Taxonomy, Morphology, Physiology and Virulence. Colar Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 6th ed. Philadelphia, Lippincott; 167-210
12. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM, Exotoxins of Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Rev. 2000; 13:16-34

13. Boyle-Vavra S., Daum R.S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantón–Valentine leukocidin Laboratory Investigation. 2007; 87, 3–9
14. Murray P. R., Baron E.J., Jorgensen J. H., Landry M., L., Pfaller M. A.. Çeviri editörü: Başustaoğlu A. Klinik Mikrobiyoloji. Atlas kitapçılık, Ankara; 2007: 393
15. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları 01.01.2015 /Sürüm: 1.1 / B-TP-12 ve B-TP-10 / Test Prosedürleri / Bakteriyoloji
16. Peacock S. *Staphylococcus aureus*. In: Gillespie S.H., Hawkey P.M. Principles and Practice of Clinical Bacteriology John Wiley & Sons, England, Second Edition. 2005;73-98
17. Livemore D. M. β -lactamases in laboratory and resistance. Clin Microb Rev. 1995; 8: 557-84
18. Hasbek M, Hakgüden Y, Kaya S, Bakıcı M. Z. Stafilokoklarda Metisilin Direncinin Farklı Yöntemlerle Belirlenmesi ve Çoğul Antibiyotik Direnci. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi. 2002; 24 (4): 179 –184
19. Sancak B. *Staphylococcus aureus*'ta Metisilin ve Vankomisin Direnci. Hacettepe Tıp Dergisi. 2007; 38: 127-134
20. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2007; 13:222-35
21. Gülmez D. Antimikrobiyal Direnci Belirlemede Fenotipik Yöntemler Veya Klasik Yöntemler. ANKEM Derg. 2014; 28(Ek2): 221-228
22. Hiramatsu K, Katayama Y, Matsuo M, Sasaki T, Morimoto Y, Sekiguchi A, Baba T. Multi-drug-resistant *Staphylococcus aureus* and future chemotherapy. J Infect Chemother. 2014; 20(10): 593-601
23. Arman D. Vankomisin ve Diğer Glikopeptid Antibiyotikler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. NobelTıp Kitabevleri, İstanbul; 2002: 252-257
24. Aygün G. Antibiyotikler II. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No: 31. 2002; 39-54

25. Somer A, Gür D, Yalçın I, Salman N, Öngen B, Gürler N. Çocukluk Çağında Ciddi Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonlarının Tedavisinde Teikoplanin Kullanımı. ANKEM Derg 2005; 19(1): 9-13
26. Öncül O. Vankomisin Ve Teikoplanin Hikayesi. Ankem Derg 2010; 24(Ek 2): 101-109
27. Ünal S. Glikopeptid Antibiyotikler: Bugünü, Yarını. Aknem Derg. 1999; 3: 278-280
28. Eyraud A, Tattevin P, Chabelskaya S, Felden B. A small RNA controls a protein regulator involved in antibiotic resistance in *S. aureus* .<http://nar.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/19/nar.gku149>
29. Ağalar C, Göçmen J. S, Kılıç D, Kaygusuz S, Karabıçak Ç. Üçüncü basamak bir referans hastanesinde izole edilen metisilin dirençli stafilokok suşlarında duyarlılık. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2012; 3 (1): 71-74
30. Gould IM. Clinical activity of anti-Gram-positive agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2011; 66(4): 17-21
31. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. Clin Microbiol Rev 2010; 23(1): 99-139
32. 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(3): 519-23
33. Tabak F. 2010'da Daptomisin. ANKEM Derg. 2010; 24(Ek 2): 110-113
34. Özaras R, Tabak F. Daptomisin. Klimik Dergisi. 2010; 23(2): 35-38
35. Aktaş G, Derbentli Ş. Daptomisinin VRE ve MRSA Suşlarına İn Vitro Etkinliği. Mikrobiyol Bul. 2014; 48(1): 123-128
36. Bozkurt G.Y, Kutlu H, Arslan A, Memikoğlu O. Yeni Bir Antibakteriyel Ajan: Daptomisin. Journal Of Ankara University Faculty of Medicine. 2010; 63(3)

37. Cha R, Grucz RG Jr, Rybak MJ. Daptomycin dose-effect relationship against resistant gram-positive organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47(5): 1598-1603
38. Safdar N, Andes D, Craig W. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(1): 63-68
39. Sezer B. E, Arman D. Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarında Daptomisin Kullanımı. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2012; 10(1): 1-8
40. Sümer Ş. Daptomisin; Siklik Lipopeptid Antibiyotiklerin İlk ve Tek Üyesi. *Selçuk Tıp Derg*. 2012; 28(3): 205-208
41. Bradley J. S. Which antibiotic for resistant Gram positives, and why?. *Journal of Infection*. 2014; 68: 63-75
42. Erdinç F.Ş. Sefalotinden, seftobiprole, seftaroline. *Ankem Derg* 2013; 27(Ek 2):124-126
43. Çalangu S. Parenteral sefalosporinler (1986-2010). *Ankem Derg* 2010; 24(Ek 2): 14-18
44. Girish C, Balakrishnan S. Ceftaroline fosamil: A novel anti-Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2011; 2(3)
45. Werth B. J, Steed M. E, Kaatz G. W, Rybak M. J. Evaluation of Ceftaroline Activity against Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* and Vancomycin Intermediate Methicillin Resistant *S. aureus* Strains in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model: Exploring the “Seesaw Effect”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013; 57(6). 2664 –2668
46. Bhalodi A. A, Crandon J. L, Biek D, Nicolau D. P. Efficacy of Ceftaroline Fosamil in a Staphylococcal Murine Pneumonia Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012; 56(12): 6160 – 6165
47. Biek D, Critchley IA, Riccobene TA, Thye DA. Ceftaroline fosamil: A novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(4): 9-16
48. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 4, (2014). <http://www.eucast.org>. Erişim tarihi: 01. 02. 2014

49. Saravolatz S. N, Martin H, Pawlak J, Johnson L. B, L. D. Saravolatz. Ceftaroline-Heteroresistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; 58(6): 3133–3136
50. Long S. W, Olsen R. J, Mehta S. C, Palzkill T, Cernoch P. L, Perez K. K, Musick W. L, Rosato A. E, Musser J. M. PBP2a Mutations Causing High-Level Ceftaroline Resistance in Clinical Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014; 58(11): 6668-6674
51. Fernandez R, Paz LI, Rosato RR, Rosato A. E. Ceftaroline is active against heteroresistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains despite associated mutational mechanisms and intermediate levels of resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(10): 5736-46
52. Aksoy D. Y, Unal S. New antimicrobial agents for the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008; 14(5): 411-420
53. Çalık N, Akova M. Tigesiklin. *ANKEM Derg*. 2007; 21(Ek 2): 29-33
54. Ünlü M, Vardar-Ünlü G, Yağmuroğlu A, Yıldırım D. Klinik Örneklerden Soyutlanan *Staphylococcus aureus* Suşlarına Tigesiklin Etkinliği. *ANKEM Derg* 2009; 23(1): 13-16
55. Taşova Y. Tetrasiklinden Tigesikline. *ANKEM Derg*. 2010; 24(Ek 2): 36-44
56. Çelebi S. Çocuklarda Linezolid Kullanımı. *Çocuk Enf Derg*. 2007; 1: 68-69
57. Korten V. Linezolid. *ANKEM Derg*. 2004; 18 (Ek 2): 178-180
58. Joel J, Graham SM, Peckham-Cooper A, Korres N, Tsouchnica H, Tsiridis E. Clinical results of linezolid in arthroplasty and trauma MRSA related infections. *World J Orthop*. 2014 Apr 18; 5(2): 151-157
59. Usluer G. Linezolid. *ANKEM Derg*. 2010; 24(Ek 2): 114-118
60. Yılmaz S, Diktaş H. New Antibiotics in Development Against Multidrug-Resistant Bacteria. *J Clin Anal Med*. 2013; 4(3): 249-252
61. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve Antibiyotik Direnci. *Mikrobiyol Bul*. 2011; 45(3): 565-576
62. Ulusoy S. Streptograminler (Kinopristin/dalfopristin). *ANKEM Derg*. 2004; 18 (Ek 2):174-177
63. Ünal S. MRSA problemi. *ANKEM Derg* 2009; 23(Ek 2): 11-12

64. Ünal S. Gram pozitif İnfeksiyonların Tedavisinde Yeni Ajanlar. ANKEM Derg 2008; 22(Ek 2): 297-306
65. Öksüz L. Gürler N. Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Son Yıllarda Kullanıma Giren Antibiyotiklere İn-vitro Duyarlılık Sonuçları. ANKEM Derg 2009; 23(2): 71-77
66. Wootton M, MacGowan A. P, Walsh T. R, Howe R. A. A Multicenter Study Evaluating the Current Strategies for Isolating Staphylococcus aureus Strains with Reduced Susceptibility to Glycopeptides. Journal Of Clinical Microbiology. 2007; 45(2): 329-32
67. Aydogdu S, Karamese M, Altoparlak U. Evaluation of the Activities of Antimicrobial Agents on Multi-drug Resistant Gram Positive Bacteria Isolated from Intensive Care Units. SOJ Microbiol Infect Dis.2014; 2(1): 1-5
68. Hal S. J. van, Fowler V. G. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Clin Infect Dis. 2013; 56(12): 1779–1788
69. Prakash V, Lewis II J. S, Jorgensen J. H. Vancomycin MICs for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates Differ Based upon the Susceptibility Test Method Used Antimicrob. Agents Chemother. 2008; 52(12): 4528
70. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastri E, Wenzel RP. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the superbug. Int J Infect Dis. 2010; 14(4): 7-11
71. Korten V., Çok İlaça Dirençli Gram Pozitif Bakteriler (MRSA ve VRE): Tedavi Ve Kontrol. ANKEM Derg. 2013; 27(Ek 2):57-62
72. Doğanay V, Kizirgil A. Kinopristin/ Dalfopristin ve Diğer Sekiz Antimikrobiyal Ajanın Gram Pozitif Koklar Üzerine in Vitro Etkinliği. F.Ü. Sağ. Bil. Derg. 2007; 21 (3): 129 – 132
73. Yavuz M. T, Behçet M, Öztürk C. E, Özaydın Ç, Kaya D. Staphylococcus aureus suşlarının kinopristin / dalfopristin'e duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2006; 36 (4) : 190-194
74. Yula E, Özer T.T, Deveci Ö, Tekin A, Yanık K, Durmaz S. In Vitro Activity Of Quinopristin-dalfopristin, Methicillin and Vancomycin Against Staphylococcus

- strains Isolated From Clinical Samples. Journal of Health Sciences. 21(1) 45-49, 2012
75. Çelik C, Bakıcı M. Z, Gözel M. G, Engin A, Kaya H. Kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiyal direnç paterni. Genel Tıp Derg. 2013; 23: 109-113
76. Ertem G. T, Öztürk B, Hatipoğlu Ç. A, İpekkan K, Erdem F, Adiloğlu A. K, Tülek N. Stafilocok ve Enterokok İzolatlarının Linezolid, Daptomisin, Teikoplanin ve Fusidik Aside İn Vitro Duyarlılığı. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2013;33(6)
77. Elsahn AF, Yildiz EH, Jungkind DL, Abdalla YF, Erdurmus M, Cremona FA, Rapuano CJ, Hammersmith KM, Cohen EJ. In vitro susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* corneal isolates to antibiotics. Cornea. 2010 Dec;29(12):1470
78. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2011; 25(2): 84-88
79. Doğan M, Feyzioğlu B, Baykan M. On Yıllık Dönemde *S.aureus* Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumundaki Değişim. Abant Med J. 2014; 3(3): 237-241
80. Yanık K, Yılmaz H, Tanrıverdi Caycı Y, Karadag A, Esen S, Gunaydın M. Glycopeptides And Linezolid MIC Changes In *Staphylococcus aureus* And Coagulase Negative *Staphylococci* Isolates From 2008-2011. Acta Medica Mediterranea. 2014; 30: 995
81. Çelik C, Bakıcı M. Z, Gözel M. G, Engin A, Kaya H. Kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiyal direnç paterni. Genel Tıp Derg. 2013; 23: 109-113
82. Kuşcu F, Öztürk D.B, Gürbüz Y, Tütüncü E. E, Şencan İ, Gül S. Metisiline Dirençli Stafilocoklarda Azalmış Vankomisin Duyarlılığının Araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2011; 45(2): 248-257
83. Richter S. S, Diekema D.J, Heilmann K. P, Dohrn C. L, Crispell E. K, Riahi F, McDanel J. S, Satola S. W, Doern G. V. Activities of Vancomycin, Ceftaroline, and Mupirocin against *Staphylococcus aureus* Isolates Collected in a 2011

- National Surveillance Study in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; 58(2): 740-745
84. Celikbilek N, Ozdem B, Gürelık FC, Güvenman S, Güner HR, Açıkğöz ZC. In vitro susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates to vancomycin, teicoplanin, linezolid and daptomycin. *Mikrobiyol Bul*. 2011; 45(3): 512-8
85. Hancı H, Uyanık M. H, Bilici D, Albayrak A, Ayyıldız A. Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafılokok Suşlarında Daptomisin Etkinliğinin Araştırılması. *ANKEM Derg*. 2013; 27(2): 64-69
86. Sader H. S., Flamm R. K., Jones R. N. 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: 3178–3181
87. Werth B. J, Steed M. E, Kaatz G. W, Rybak M. J. Evaluation of Ceftaroline Activity against Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* and Vancomycin Intermediate Methicillin-Resistant *S. aureus* Strains in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model: Exploring the “Seesaw Effect”. 2013; 57(6): 2664-2668
88. Kaya S. Toplumdan Kazanılmış Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Enfeksiyonlarının Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2008; 28(6): 956-61
89. Adaleti R, Nakipoğlu Y, Ceran N Tasdemir C, Kaya F, Tasdemir S. Prevalence of phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates to macrolide, lincosamide, streptogramin B, ketolid and linezolid antibiotics in Turkey. *Braz J Infect Dis*. 2010; 14(1): 11-14
90. Khalid A, Umsan J, Faiz U, Kaleem F, Hassan A, Omair M. In-vitro susceptibility of linezolid against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital in Pakistan. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2013; 3 (4): 203-206
91. Al F., D, Akca G, Akyan B, Sipahi A. B, Çağlar K. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarında Kinupristin/dalfopristin, Linezolit Duyarlılıkları Ve Makrolit-linkozamit-streptogramin B Direnci. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2008; 22 (3): 153-163

92. Efe Ş, Sınırtaş M, Özakin C. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Ve Vankomisine Dirençli Enterokok Suşlarının İn Vitro Linezolid Duyarlılığı. *Mikrobiyol Bul.* 2009; 43: 639-643
93. Hoşbul T, Bozdoğan B, Haznedaroğlu T, Özyurt M. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Heterojen Makrolid Direnci: Direnç Mekanizmasının ve Klonalitenin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2013; 47(2): 211-222
94. Hai Y. Y, Bin T. X, Xia T. X, Yan S. Y, Liang M. F, Mei Y. X, Ji L. F, Zhong Z. J. Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus* sp. To Quinupristin-dalfopristin in China. *Biomed Environ Sci.* 2014; 27(5): 388-390
95. Kali A, Stephen S, Umadevi S, Kumar S. Detection of quinupristin/dalfopristin resistance in methicilline-resistant *Staphylococcus aureus* in South India. *Indian J Pathol Microbiol.* 2013; 5: 73-74
96. Zorgani A, Elahmer O, Ziglam H, Ghenghesh K. S. In-vitro activity of tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from wounds of burn patients in Tripoli-Libya. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases (JIMD).* 2012; 2 (3): 109-112
97. Opuş A, Keşli R, Kurtoğlu M. G, Güzelant A, Uysal E. B. Metisiline dirençli stafilocok suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2012; 69(3): 121-126
98. Ayepola O. O, Olasupo N. A, Egwari L. O, Schaumburg F. Antibiotic susceptibility pattern and biofilm formation in coagulase negative staphylococci. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8(12): 1643-1645
99. Mishra S, M, Basukala P, Basukala O, Parajuli K, Pokhrel B. M, Rijal B. P. Detection of Biofilm Production and Antibiotic Resistance Pattern in Clinical Isolates from Indwelling Medical Devices. 2014. DOI 10.1007/s00284-014-0694-5
100. Mariana NS, Salman SA, Neela V, Zamberi S. Evaluation of modified Congo red agar for detection of biofilm produced by clinical isolates of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*. *Afr J Microbiol Res.* 2009. 3(6):330-338
101. Manso D. M, Prado D. del, Perez A. O, Cobo M. M, Barrena E. G, Ampuero J. C, Esteban J. In vitro susceptibility to antibiotics of staphylococci in biofilms

- isolated from orthopaedic infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013; 521–523
102. Mengeloğlu F. Z, Taş T, Koçoğlu E, Çiçek A. Ç, Yanık K, Güneş H, Çiftçi İ. H, Durmaz S, Bucak Ö, Güçkan R, Terzi H. A, Yavuz M. Z. Seftarolinin MRSA İzolatlarına İn Vitro Etkinliği: Çok Merkezli Bir Çalışma. *Mikrobiyol Bul*. 2013; 47(4): 677-683
 103. Farrell D. J, Castanheira M, Mendes R.E, Sader H. S, Jones R. N. 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 (3): 206-214
 104. Flamm R. K, Sader H. S, Jones R. N. Ceftaroline activity tested against contemporary Latin American bacterial pathogens 2011. *Braz j infect dis*. 2014 4; 18(2): 187–195
 105. Flamm R. K, Jones R N, Sader H. S. In vitro activity of ceftaroline tested against isolates from the Asia-Pacific region and South Africa (2011). *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2. 2014; 183–189
 106. Kaushik D, Rathi S, Jain A. Ceftaroline: a comprehensive update. *International Journal of Antimicrobial Agents* 37. 2011; 389–395
 107. Saravolatz S. N, Martin H, Pawlak J, Johnson L. B, L. D. Saravolatz. Ceftaroline-Heteroresistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; 58(6): 3133–3136
 108. Mendes R. E, Tsakris A, Sader H. S, Jones R. N, Biek D, McGhee P, Appelbaum P. C, Kosowska-Shick K. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* displaying increased MICs of ceftaroline. *J. Antimicrob. Chemother*. 2012; 67: 1321–1324
 109. Long S. W, Olsen R. J, Mehta S. C, Palzkill T, Cernoch P. L, Perez K. K, Musick W. L, Rosato A. E, Musser J. M. PBP2a Mutations Causing High-Level Ceftaroline Resistance in Clinical Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014; 58(11): 6668-6674
 110. Fernandez R, Paz LI, Rosato RR, Rosato A. E. Ceftaroline is active against heteroresistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains

despite associated mutational mechanisms and intermediate levels of resistance.
Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(10): 5736-46

111. Espedido B. A, Jensen S. O, Van Hal S. J. Ceftaroline fosamil salvage therapy: an option for reduced-vancomycin-susceptible MRSA bacteraemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014. 10.1093/jac/dku455