

Yatan Hastalardan İzole Edilen MRSA Suşlarında Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolid Antibiyotiklerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonu Değerlerinin E-Test Yöntemi ile Araştırılması

Investigation of the Minimal Inhibitory Concentration Values of Vancomycin, Teicoplanin and Linezolid among MRSA Isolated from Inpatients by E-test Method

Tuğrul HOŞBUL¹, Bayhan BEKTÖRE¹, Barış YALÇIN¹, Burak SELEK¹, Mustafa ÖZYURT¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Giriş: MRSA halen hastane kökenli enfeksiyonlardan en sık sorumlu tutulan patojenlerden biridir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) nedenli enfeksiyonların morbidite ve mortalitesini önlemeye yönelik çalışmalar uzun süredir devam etmektedir. Bu patojenin etken olduğu olguların tedavisinde en önemli ve en sık karşılaşılan sorun, çoklu antibiyotik direnci ve tedavi seçeneklerindeki kısıtlılıktır. Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptidler ile linezolid başlıca tercih edilen ajanlardır. Çalışmamızda hastanemizin dört yıllık dönemine ait MRSA suşlarının vankomisin, teikoplanin ve linezolid antibiyotiklere ait minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin ülkemiz verileriyle karşılaştırmalı olarak analiz edilmesi ve MRSA'nın etken olduğu enfeksiyonlarda uygulanacak tedavi yaklaşımına yardımcı olunması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Ocak 2006-Aralık 2009 tarihleri arasında hastanemizde yatan hastalara ait klinik örneklerden soyutlanan, tekrar içermeyen 138 MRSA izolatının vankomisin, teikoplanin ve linezolidde duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre E-test yöntemiyle belirlenmiştir.

Bulgular: Hastanemizde yatan hastalardan enfeksiyon etkeni olarak soyutlanan MRSA izolatlarında vankomisine, teikoplanine ve linezolidde direnç saptanmamıştır. İzolatların MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla vankomisin için 1.5 µg/mL ve 2 µg/mL, teikoplanin için 2 µg/mL ve 4 µg/mL, linezolid için 0.75 µg/mL ve 1 µg/mL olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamız verileri ülkemiz verileriyle uyumlu bulunmuştur. Bulgularımız MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptid antibiyotiklerin dışında linezolidin de tedavide güvenli bir seçenek olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, Linezolid, Minimum inhibitör konsantrasyonu, Teikoplanin, Vankomisin

SUMMARY

Investigation of the Minimal Inhibitory Concentration Values of Vancomycin, Teicoplanin and Linezolid among MRSA Isolated from Inpatients by E-test Method

Tuğrul HOŞBUL¹, Bayhan BEKTÖRE¹, Barış YALÇIN¹, Burak SELEK¹, Mustafa ÖZYURT¹

¹ Department of Medical Microbiology, Gulhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital, Istanbul, Turkey

Introduction: Although studies aimed at the prevention of mortality and morbidity in MRSA infections have been ongoing for years, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) remains one of the most important pathogens leading to nosocomial infections. In the treatment of cases infected by MRSA, the most important and most common issue is multi-drug resistance and the limited therapy options. Today, in the therapy of MRSA infections, glycopeptide antibiotics such as vancomycin and teicoplanin and linezolid are the major therapeutic agents of choice. The aim of this study was to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) values of vancomycin, teicoplanin and linezolid against MRSA strains isolated in our institution over a four year period, to compare with the results from our country, and to contribute to the therapeutic options in MRSA infections.

Materials and Methods: Between January 2006 and December 2009, vancomycin, teicoplanin and linezolid susceptibilities of 138 nonduplicate MRSA strains isolated from inpatients were determined by E-test method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines.

Results: Resistance to vancomycin, teicoplanin and linezolid was not detected in MRSA strains isolated from inpatients in our hospital. MIC₅₀ and MIC₉₀ values for vancomycin, teicoplanin and linezolid were found 1.5 µg/mL and 2 µg/mL, 2 µg/mL and 4 µg/mL, and 0.75 µg/mL and 1 µg/mL, respectively.

Conclusion: Our data are consistent with the data from our country. Our results indicate that linezolid could be used as a safe therapeutic option in addition to glycopeptides in the treatment of MRSA infections.

Key Words: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Linezolid, Minimum inhibition concentration, Teicoplanin, Vancomycin

GİRİŞ

Staphylococcus aureus gerek toplumsal gerekse sağlık hizmetleriyle ilişkili infeksiyonlardan en sık izole edilen patojenlerden birisidir. Uzun süredir metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'un neden olduğu hastane infeksiyonlarını önlemeye yönelik infeksiyon kontrol önlemleri yürütülse de; MRSA, halen günümüzde hastane kökenli infeksiyonlara bağlı mortalite ve morbiditeden en çok sorumlu tutulan ajanlardan biri olarak bildirilmektedir^[1,2].

Klinik kullanıma 1960 yılında giren metisilin ve daha sonra diğer penisilinaze dirençli penisilinlerin kullanımını takiben günümüzde özellikle metisilin başta olmak üzere birçok antimikrobiyale karşı giderek artan çoklu ilaç direnci stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Glikopeptidler uzun yıllar MRSA nedeni infeksiyonlarda tek tedavi seçeneği olmuştur^[3,4]. Vankomisine ve teikoplanine orta düzeyde dirençli *S. aureus* (VISA) suşu ilk olarak 1996 yılında, vankomisine dirençli ilk klinik *S. aureus* (VRSA) suşu ise 2002 yılında bildirilmiştir^[5-7].

Ciddi MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir diğer tedavi ajanı olan linezolid "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından 2000 yılında kullanım onayı alan ilk oksazolidinon grubu antibiyotiktir^[8,9]. Metisiline dirençli ve duyarlı stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar, penisiline dirençli streptokoklar gibi etkenlere karşı güçlü gram-pozitif etkinliği olan linezolide ait bilinen direnç mekanizması bulunmamakta, direnç gelişimi daha çok nokta mutasyonları şeklinde olmaktadır^[8,10]. Linezolid direnci dünya genelinde aciliyet göstermemekle birlikte ilk linezolide dirençli *S. aureus* insan izolatı 2001 yılında bildirilmiştir^[11]. Bunu izleyen yıllarda da sporadik olarak linezolide dirençli *S. aureus* suşları bildirilmektedir^[12-14].

Bu çalışmada, MRSA infeksiyonlarında başlıca tedavi ajanı olan vankomisin, teikoplanin ve linezolidin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin belirlenmesi suretiyle hastanemiz klinik örneklerinden soyutlanan MRSA izolatlarına bahse konu antibiyotiklerin in vitro etkinliğinin saptanması, hastanemizde gelişen direnç yöneliminin izlenerek MRSA'nın

etken olduğu infeksiyonlarda uygulanacak tedavi yaklaşımına yardımcı olunması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma kapsamına Ocak 2006-Aralık 2009 tarihleri arasında hastanemizde yatan hastalara ait klinik örneklerden soyutlanan ve infeksiyon etkeni olarak değerlendirilmiş 138 MRSA suşu dahil edilmiştir. Aynı hastaya ait tekrar edilen örnekler çalışma dışı bırakılmıştır. Suşların tanımlanması konvansiyonel yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla %5'lik koyun kanlı agarda üreyen kolonilerden morfolojik olarak uyumlu, gram-pozitif kok görünümünde, katalaz pozitif, DNaz ve tüp koagülaz testi pozitif suşlar *S. aureus* olarak tanımlanmıştır. Tüm suşlarda "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre sefoksitin diski kullanılarak metisilin direnci araştırılmıştır^[15]. Vankomisin, teikoplanin ve linezolid MİK değerleri E-test yöntemiyle belirlenmiştir. Mueller-Hinton agara 0.5 McFarland yoğunluğunda bakteri yayılarak E-test stripleri (AB Biodisk, İsveç) yerleştirilmiş, 24 saatlik inkübasyon sonrası MİK değerleri CLSI kriterlerine göre saptanmıştır^[15]. *S. aureus* ATCC 29213 kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda suşların %29 (40/138)'u 2006, %21.7 (30/138)'si 2007, %25.4 (35/138)'ü 2008, %23.9 (33/138)'u 2009 yıllarına ait örneklerden oluş-

muştur. Suşların %29.7 (41/138)'si yara yeri, %27.5 (38/138)'i kan, %13 (18/138)'ü balgam, %9.4 (13/138)'ü endotrakeal aspirat, %8 (11/138)'i santral venöz kateter, %5.8 (8/138)'i apse, %3.6 (5/138)'si doku biyopsisi ve %2.9 (4/138)'u idrar örneklerinden soyutlanmıştır. Suşların %52.9 (73/138)'u cerrahi bilimlerde, %47.1 (65/138)'i dahili bilimlerde yatan hastalardan izole edilmiştir. Çalışmamızda vankomisine, teikoplanine ve/veya linezolide dirençli MRSA izolatu saptanmamıştır. İzolatların MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla vankomisin için 1.5 µg/mL ve 2 µg/mL, teikoplanin için 2 µg/mL ve 4 µg/mL, linezolid için 0.75 µg/mL ve 1 µg/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Yıllar bazında ayrı ayrı yapılan incelemede 2008 yılına ait teikoplanin MİK₉₀ değerinde iki kat artış (8 µg/mL) gözlenmiştir. Sadece 2008 yılına ait kan kültüründen soyutlanan bir izolatta teikoplanine yükselmiş MİK değeri (12 µg/mL) saptanmıştır. Bu izolatu vankomisin ve linezolid MİK değerleri sırasıyla 3 µg/mL ve 0.5 µg/mL olarak saptanmıştır.

İzolatların vankomisin, teikoplanin ve linezolid antibiyotiklere ait MİK değeri dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Özellikle son yıllarda MRSA izolatlarında antimikrobiyallerin yaygın ve uygun olmayan klinik kullanımı nedeniyle çoklu antimikrobiyal direnç oranlarında artış söz konusudur^[3,4,16]. MRSA infeksiyonlarının

Tablo 1. Antibiyotiklere ait MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri

Antibiyotikler	MİK ₅₀ (µg/mL)	MİK ₉₀ (µg/mL)	MİK aralığı (µg/mL)
Vankomisin	1.5	2	0.5-3
Teikoplanin	2	4	0.5-12
Linezolid	0.75	1	0.38-1.5

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

Tablo 2. MİK değerlerine göre izolat dağılımları

Antibiyotikler	MİK değerleri (µg/mL)										
	0.38	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8	12
Vankomisin	-	3	7	36	54	29	9	-	-	-	-
Teikoplanin	-	7	10	18	18	42	25	9	5	3	1
Linezolid	2	26	58	43	9	-	-	-	-	-	-

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

tedavisinde vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptidler en sık tercih edilen antibiyotiklerdir. Bu antibiyotiklerle özellikle gram-pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde uzun yıllar başarılı klinik sonuçlar alınmıştır. Ne var ki 1990'lı yılların sonundan başlamak üzere çeşitli hasta grupları ve klinik taramalarda vankomisin ve teikoplanine azalmış duyarlılıkta veya dirençli *S. aureus* izolatları bildirilmiştir^[17-19]. Yine 1997 yılında Hiramatsu ve arkadaşları heterojen VISA (hVISA) olarak adlandırılan yeni bir vankomisine direnç tipi tanımlamışlardır. CLSI kriterlerine göre vankomisine duyarlı bulunan ancak en az 10^4 - 10^5 'te bir sıklıkta olmak üzere, MİK değeri > 2 µg/mL olan bir subpopülasyon içeren suşlar hVISA olarak tanımlanmaktadır. CLSI tarafından belirlenen direnç sınır değerlerine göre VISA ve VRSA izolatları tanımlanabilirken, hVISA izolatları tanımlanamamaktadır. Bu durum glikopeptid kullanımı esnasında yetersiz klinik iyileşmeyle ilişkilendirilebilir^[6,20].

Ülkemizde *S. aureus* suşlarında glikopeptid grubu antibiyotiklerin etkinliğinin araştırıldığı pek çok çalışma yürütülmüştür. Azap ve arkadaşları toplam 310 klinik stafilocok suşu ile gerçekleştirdikleri çalışmada yer alan 76 metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve 77 MRSA suşunun tamamını agar dilüsyon ile vankomisin ve teikoplanine duyarlı olarak bulmuşlardır^[21]. MRSA suşları için vankomisin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini 1 µg/mL ve 2 µg/mL, teikoplanin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerinin her ikisini de 2 µg/mL olarak saptamışlardır. Güleröğlu ve arkadaşlarının 145 metisiline dirençli stafilocok ile yaptıkları çalışmada yer alan 80 MRSA suşunda E-test ile vankomisin MİK aralığı 0.5-4 µg/mL olarak bulunmuş ve vankomisine dirençli suş saptanmamıştır. Teikoplanin MİK aralığı ise 0.125-32 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Bir MRSA suşunun teikoplanin MİK değeri 32 µg/mL, beş MRSA suşunun MİK değeri 16 µg/mL olarak bildirilmiştir^[22]. Derbentli'nin ülkemiz 2003-2004 yılları sonuçlarını derlediği yazısında MRSA izolatlarının %0.3'ünde vankomisine, %0.8'inde teikoplanine azalmış duyarlılık bildirilmiştir^[23]. Sancak ve arkadaşları 256 MRSA suşunu içeren çalışmalarında vankomisin MİK aralığını ≤ 0.125 -4 µg/mL olarak tespit etmişler ve vankomisine azalmış duyarlılıkta suş saptamamışlardır. Ancak 46 suşu hVISA olarak değerlendirmişlerdir^[24]. Son yıllarda stafilocok türlerinde giderek artan oranda glikopeptid direncinin bildi-

rilmeye başlanması; stafilocok infeksiyonlarındaki son seçenek antibiyotikler arasında olan vankomisin ve teikoplanin kullanımının kısıtlanmasının önemine bir kez daha dikkatleri çekmiştir. MRSA nedeniyle gelişen infeksiyonlardaki klinik yanıtı değerlendiren bir çalışmada vankomisin MİK değeri ≥ 2 µg/mL olan izolatlardaki klinik yanıt (%62), MİK değeri < 2 µg/mL olanlarla elde edilenden yanıtın (%85) daha düşük olarak raporlanmıştır^[25]. Bu verilerin yanı sıra vankomisine ve teikoplanine ait in vitro duyarlılık sonuçlarıyla klinik sonuçlar arasında tam bir korelasyonun olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır^[26-28].

S. aureus suşlarının çoklu antimikrobiyal dirençli olması, son olarak da glikopeptidlere karşı direnç gelişimi bu bakteri grubunun oluşturduğu infeksiyonların tedavisi için etkin yeni antimikrobiyallere gereksinimi gündeme getirmiştir. Oksazolidinonlar vankomisine dirençli enterokok ve MRSA başta olmak üzere dirençli gram-pozitif etkenlere karşı son yıllarda klinik kullanıma girmiştir. Linezolid ilk ve klinik kullanımı olan tek oksazolidinondur. FDA tarafından MRSA'nın etken olduğu cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarıyla toplum ve hastane kökenli pnömonilerde kullanımı onaylanmıştır. Glikopeptidlere dirençli *S. aureus* suşlarına karşı etkinliği bulunmaktadır^[9,10,12]. Linezolid direncinin daha çok özgül nokta mutasyonlarına bağlı olarak gelişmesi, diğer antibiyotiklerle çapraz direnç gelişiminin olmaması, oral kullanımıyla %100'e varan biyoyararlanım eldesi gibi vankomisine üstün özellikleri mevcuttur^[8,10].

Ülkemizde *S. aureus* suşlarında MİK değerlerine göre linezolidin etkinliğini araştıran çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Kanan ve arkadaşları 170 gram-pozitif kokla yaptıkları çalışmalarındaki 60 *S. aureus* suşunun tamamını mikrodilüsyon yöntemiyle vankomisin, teikoplanin ve linezolide duyarlı olarak bulmuşlardır^[29]. Arslan ve arkadaşları E-test yöntemiyle 80 MRSA suşunda E test yöntemiyle linezolid direnci tespit etmemişler ve MİK₅₀ ile MİK₉₀ değerlerini sırasıyla 0.5 µg/mL ve 1 µg/mL olarak saptamışlardır^[30]. Tünger ve arkadaşları E-test yöntemiyle yaptıkları çalışmada 127'si MRSA olmak üzere 332 dirençli gram-pozitif bakterinin tamamını linezolide duyarlı olarak raporlamışlardır. MRSA suşlarında linezolid MİK aralığını 0.5-4 µg/mL olarak saptamışlardır^[31]. Yurt dışında gerçekleştirilen kapsamlı bir çalışmada Stefani ve arkadaşları linezolid aktivitesini mik-

rodilüsyon yöntemiyle araştırmışlar; 426'sı MRSA, 200'ü *Enterococcus faecalis* ve 27'si *Enterococcus faecium* olmak üzere toplam 862 gram-pozitif bakteri izolatının tamamının linezolide duyarlı olduğunu bildirmişlerdir^[32]. Leader 2009 süveyans programı kapsamında sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle 3257 *S. aureus* izolatının sadece beşinde linezolid direnci bildirilmiştir^[12]. Dirençli suşlardaki MİK aralığı 8-16 µg/mL olarak bulunmuştur. Günümüzde sporadik olarak da olsa linezolide dirençli *S. aureus* izolatlarına bağlı infeksiyonlar veya salgınlar bildirilmektedir^[11-14].

Mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından söz konusu antibiyotiklere ait duyarlılık testlerinin belirlenen standartlar çerçevesinde yürütülmesi ve raporlanması oldukça önemlidir. CLSI tarafından antibiyotik duyarlılığının saptanmasında önerilen referans yöntem sıvı mikrodilüsyondur. MİK değerleri bu yöntemin yanı sıra agar dilüsyon, E-test ve ticari otomatize sistemler tarafından da belirlenebilir^[15,33]. Ancak sıvı mikrodilüsyonla saptanan değerlerin E-test ve otomatize sistemlerce bir kat daha yüksek olarak saptanabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur^[33]. Bu durum duyarlılık, orta duyarlılık ve direnç MİK değerleri birbirine oldukça yakın olan vankomisin için laboratuvar raporlarında tutarsızlığa neden olabilir. CLSI 2009 yılında glikopeptid antibiyotiklerin duyarlılıklarının belirlenmesinde birtakım düzenlemeler yapmıştır. Buna göre teikoplanin MİK değerlerine yönelik yeterince çalışma bulunmaması, linezolid direncinin büyük ölçüde sporadik olarak görülmesi sebebiyle teikoplanin ve linezolid direncinin belirlenmesinde disk difüzyon yöntemi kullanılabilirliği, disk difüzyon yönteminin vankomisin duyarlılık ve direnç durumlarını tam olarak ayırt edememesi sebebiyle vankomisin için yalnızca MİK değerlerini saptayan testlerin kullanılması koşul olarak belirtilmiştir. Günümüzde CLSI'nın yeni direnç sınır değerlerine göre vankomisin MİK değeri ≤ 2 µg/mL olan izolatlar duyarlı, 4-8 µg/mL olan izolatlar VISA, ≥ 16 µg/mL olan izolatlar VRSA olarak kabul edilmektedir^[15]. Bir diğer dikkat edilmesi gereken nokta da, halen hVISA suşlarını belirleyen pratik ve kabul edilebilir laboratuvar yöntemlerinin uygulamada bulunmaması sebebiyle bu suşların direnç gelişimindeki olası etkilerinin ortadan kaldırılamamış olmasıdır.

Özetle; pnömoni, endokardit, menenjit ve osteomyelit gibi invaziv *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidler halen en seçkin ilaçtır. Özellikle vankomisine yan etki gelişimi ya da direnç söz konusu olduğunda aralarında linezolidin de bulunduğu klindamisin, kinupristin-dalfopristin, tetrasiklin, rifampin, trimetoprim-sülfametoksazol, daptomisin gibi alternatif tedavi ajanları tercih edilebilir^[3,8,20,33]. Teikoplaninin; günde bir kez uygulanabilmesi, kas içi uygulamaya müsait olması, daha uzun yarılanma ömrü ve daha kısa infüzyon süresine sahip olması gibi vankomisine üstün olan özellikleri nedeniyle özellikle ayaktan hasta tedavisinde önemli bir yeri bulunmaktadır^[17]. Uygun cerrahi debridman yapılmış; protez, kateter gibi olası infeksiyon odağının çıkartıldığı olgularda klinik veya mikrobiyolojik iyileşme gözlenmediği takdirde vankomisin MİK değerine bakılmaksızın tedavide alternatif ajanlar düşünülmelidir. Glikopeptid kullanımının yedinci gününde klinik iyileşme gözlenmeyen olgularda MİK değerlerinin tekrar test edilmesi uygun olacaktır. Vankomisin MİK değeri > 2 µg/mL olan izolatların tedavisinde ise infeksiyon kaynağı ve bölgesi, olgunun özellikleri gibi etkenlere göre değişmekle birlikte alternatif ajanların kullanımı doğru olacaktır^[8,17,33].

Sonuç olarak, hastanemizde yatan hastalardan infeksiyon etkeni olarak soyutlanan MRSA izolatlarında vankomisine, teikoplanine ve linezolide direnç saptanmamıştır. Sadece bir izolatta teikoplanin için yükselmiş MİK değeri (12 µg/mL) saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler ülkemiz verileriyle uyumlu bulunmuştur. Ülkemizde özellikle teikoplanin ve linezolid MİK değerlerinin araştırıldığı çalışmaların sayısının azlığı dikkat çekmektedir. Vankomisin, teikoplanin ve linezolidde ait ülkemiz verilerinin etkin ve dinamik olarak izlenmesinde ve yorumlanmasında laboratuvar çalışmalarının yanı sıra klinik ile koordineli olarak yürütülen çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bulgularımız ışığında MRSA infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotiklerin dışında nispeten yeni bir antibiyotik olan linezolidin de etkili bir antimikrobiyal ajan olduğu görülmüştür. MRSA nedenli infeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotiğin seçimi amacıyla yıllara göre direnç gelişiminin takip edilmesinin, klinisyenlerin tedavide akılcı antibiyotik kullanımlarını yönlendirebilmede önemli olduğu inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Cardo D, Horan T, Andrus M, Dembinski M, Edwards J, Peavy G, et al. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
2. Kleven RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298(Suppl 15):S1763-S1771.
3. Durai R, Philip CH, Hoque H. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: an update. *AORN Journal* 2010;91(Suppl 5):S599-S606.
4. Kaya S. Toplumdan kazanılmış metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(Suppl 6):S956-S61.
5. CDSC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States. *MMWR* 2002;51(Suppl 26):S565-S7.
6. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Suppl 1):S135-S136.
7. Tünger A. *Staphylococcus aureus*: Mikrobiyoloji, patogenezi ve epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (editörler). *Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:9-22.
8. Bradley JS. Newer antistaphylococcal agents. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:71-7.
9. French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(Suppl 2):ii45-53.
10. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138:135-42.
11. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.
12. Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Helio SS, Jones RN. LEADER Program Results for 2009: an activity and spectrum analysis of linezolid using 6,414 clinical isolates from 56 medical centers in the United State. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3684-90.
13. Garcia MS, Torre MA, Morales G, Pelaez B, Tolon MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010;303(Suppl 22):S2260-4.
14. Mendes RE, Deshpande LM, Castanheira M, DiPersio J, Saubolle MA, Jones RN. First report of cfr-mediated resistance to linezolid in human *Staphylococcal* clinical isolates recovered in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2244-6.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Nineteenth Informational Supplement*. CLSI/NCCLS document M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2009.
16. Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, Hacek DM, Thomson RB, Kaul KL, et al. Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in three affiliated hospitals. *Ann Intern Med* 2008;148:409-18.
17. Öncül O. Vankomisin ve teikoplanin öyküsü. *ANKEM* 2010;24(Suppl 2):S101-9.
18. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis* 2007;45(Suppl 3):S171-6.
19. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006;44:3883-6.
20. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(Suppl 3):S65-76.
21. Azap ÖK, Timurkaynak F, Oruç E, Togan T, Arslan H. Hastane enfeksiyonlarından izole edilen stafilokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin minimum inhibitör konsantrasyonlarının yedi yıl öncesi ile karşılaştırılması. *J Hosp Infect* 2006;10:196-200.
22. Güleroğlu S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş. Metisiline dirençli stafilokoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *ANKEM* 2002;16(Suppl 4):S457-S62.
23. Derbentli F. Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *ANKEM* 2005;19(Suppl 2):S54-S60.
24. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Çolakoğlu Ş, Hascelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:S19-23.
25. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis* 2010;14(Suppl 4):S7-S11.
26. Hanaki H, Hososaka Y, Yanagisawa C, Otsuka Y, Nagasawa Z, Nakae T, et al. Occurrence of vancomycin-intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Infect Chemother* 2007;13(Suppl 2):S118-S21.
27. Nannini E, Murray BE, Arias CA. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:516-21.
28. Gould IM. Is vancomycin redundant for serious staphylococcal infection. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(Suppl 2):S55-S7.
29. Kanan B, Akşit F, Kiremitçi A. Gram-pozitif koklara karşı linezolidin in vitro aktivitesinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006;36:S25-S30.
30. Arslan U, Yüksekaya Ş, Işık F, Tuncer İ. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının linezolid ve tigesikline in vitro duyarlılığı. *ANKEM* 2006;20(Suppl 4):S210-S3.
31. Tunger A, Aydemir S, Uluç S, Cilli F. In vitro activity of linezolid & quinupristin/dalfopristin against gram-positive cocci. *Indian J Med Res* 2004;120:546-52.

32. Stefani S, Mezzatesta ML, Tempera G, Debbra E, Schito AM, Nicoletti G, et al. Comparative activity of linezolid against staphylococci and enterococci isolated in Italy. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(Suppl 6):S368-S72.
33. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:18-55.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Tuğrul HOŞBUL
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi
Üsküdar, İstanbul -Türkiye
E-posta: tugrulhosbul@mynet.com