

Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Fusidik Asid ve Diğer β -Laktam Dışı Antibiyotiklere Duyarlılığı

Sensitivity of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strains to Fusidic Acid and Other Non- β -lactam Antibiotics

Mehmet Veysel Coşkun¹ , Yavuz Alper² , M. Hamidullah Uyanık² , Halil Yazgı² 

¹Gümüşhane Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Gümüşhane, Türkiye
²Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmayla mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarında fusidik asidle birlikte diğer β -laktam dışı antibiyotiklerden linezolid, kinupristin/dalfopristin, kloramfenikol, rifampisin, levofloksasin ve siprofloksasin duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Ocak 2011-Aralık 2014 arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 84 MRSA suşu çalışmaya dahil edilmiştir. İzole edilen suşlar konvansiyonel yöntemlerle (Gram boyaması, katalaz ve koagülaz testleri) *S. aureus* olarak tanımlanmıştır. Suşların metisilin direnci, sefoksitin (10 μ g) diski kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) *Staphylococcus* spp. için vankomisin zon çapı sınır değerleri içermediği için, suşların vankomisine duyarlılığının belirlenmesinde minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri Etest® yöntemiyle araştırılmıştır. Suşların diğer β -laktam dışı antibiyotiklere *in vitro* duyarlılığını araştırmak için fusidik asid (10 μ g), linezolid (10 μ g), kinupristin/dalfopristin (15 μ g), kloramfenikol (30 μ g), rifampisin (5 μ g), siprofloksasin (5 μ g) ve levofloksasin (5 μ g) diskleriyle Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Etest® yöntemiyle elde edilen vankomisin MİK değerleri ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle test edilen antibiyotiklerin zon çapları, EUCAST önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır.

Bulgular: 84 MRSA suşunun %56'sı yara, %32.1'i kan ve %11.9'u idrar örneklerinden izole edilen suşlardı. En fazla MRSA suşu izole edilen servisler sırasıyla Dahiliye (%17.9), Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım (%16.6), Beyin Cerrahisi (%14.3), Ortopedi ve Travmatoloji (%11.9) ve Pedyatri Servisi (%11.9) şeklinde idi. Vankomisin için elde edilen MİK_{min-max}, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri

Abstract

Objective: This study was aimed to investigate the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from various clinical specimens against fusidic acid and other non β -lactam antibiotics including linezolid, quinupristin/dalfopristin, chloramphenicol, rifampin, levofloxacin and ciprofloxacin.

Methods: 84 MRSA strains isolated from various clinical specimens between January 2011 and December 2014 were included in the study. Strains isolated from laboratory specimens were identified as *S. aureus* by conventional methods (Gram stain, catalase and coagulase tests). The methicillin resistance of the strains was determined by disk diffusion method using cefoxitin (10 μ g) disk. As there are no zone diameter breakpoints of vancomycin for *Staphylococcus* spp. by European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), minimal inhibitor concentration (MIC) values were investigated with the Etest®. *In vitro* susceptibility of MRSA strains to other non β -lactam antibiotics was tested by Kirby-Bauer disk diffusion method using fusidic acid (10 μ g), linezolid (10 μ g), quinupristin/dalfopristin (15 μ g), chloramphenicol (30 μ g), rifampin (5 μ g), ciprofloxacin (5 μ g) and levofloxacin (5 μ g) disks. The MIC values of vancomycin tested by Etest® and zone diameters of the antibiotics tested by Kirby-Bauer disk diffusion method were interpreted according to EUCAST criteria.

Results: The distribution of 84 MRSA strains by clinical specimens was 56% wound, 32.1% blood and 11.9% urine. The services that the strains were mostly isolated were Internal Medicine (17.9%), Anesthesia and Reanimation Intensive Care (16.6%), Neurosurgery (14.3%), Orthopedics and Traumatology (11.9%), and Paediatrics (11.9%). MIC_{min-max}, MIC₅₀ and MIC₉₀ val-

ORCID iDs of the authors: M.V.C. 0000-0002-6626-9518; Y.A. 0000-0002-2069-8261; M.H.U. 0000-0002-0759-9832; H.Y. 0000-0003-3795-5487

Cite this article as: Coşkun MV, Alper Y, Uyanık MH, Yazgı H. [Sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains to fusidic acid and other non- β -lactam antibiotics]. *Klimik Derg.* 2019; 32(1): 52-6. Turkish.

XXXVII. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi (16-20 Kasım 2016, Antalya)*'nde bildirilmiştir.
Presented at the XXXVIIth Turkish Microbiology Congress (16-20 November 2016, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Mehmet Veysel Coşkun, Gümüşhane Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Gümüşhane, Türkiye
E-posta/E-mail: coskun.veysel@gmail.com

(Geliş / Received: 21 Mart / March 2018; Kabul / Accepted: 1 Kasım / November 2018)

DOI: 10.5152/kd.2019.12

sırasıyla 0.75 µg/ml-1.5 µg/ml, 1 µg/ml ve 1.5 µg/ml olarak tespit edildi. Suşların tamamı vankomisin, linezolid ve kinupristin/dalfopristine duyarlı olarak saptandı. Antimikrobiyal duyarlılık oranları kloramfenikol için %96.4 ve fusidik asid için %76.2 olarak tespit edilmişken bu oran rifampisin, levofloksasin ve siprofloksasin için sırasıyla %20.2, %19 ve %16.6 olarak tespit edildi.

Sonuçlar: MRSA infeksiyonlarının tedavisinde her ne kadar glikopeptidler ilk seçenek olarak kullanılmaktaysa da direnç gelişiminin önlenmesi amacıyla uygun indikasyonlarda fusidik asidin de antibiyotik duyarlılığı test edilerek tedavide alternatif olarak kullanılabilceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Klimik Dergisi 2019; 32(1): 52-6.

Anahtar Sözcükler: β-laktam dışı antibiyotikler, fusidik asid, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

ues of vancomycin were determined as 0.75 µg/mL-1.5 µg/mL, 1 µg/mL and 1.5 µg/mL, respectively. All strains were sensitive to vancomycin, linezolid and quinupristin/dalfopristin. Antimicrobial susceptibility rates were found to be 96.4% for chloramphenicol and 76.2% for fusidic acid, which were 20.2%, 19% and 16.6% for rifampin, levofloxacin and ciprofloxacin, respectively.

Conclusions: Although glycopeptides are the first choice in the treatment of MRSA infections, it should be taken into consideration that fusidic acid may be used as an alternative treatment, according to antimicrobial susceptibility testing results in appropriate indications to prevent resistance development.

Klimik Dergisi 2019; 32(1): 52-6.

Key Words: Non-β-lactam antibiotics, fusidic acid, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Giriş

Penisilinaz üreten *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı 1960'larda penisilinaza dayanıklı yarı sentetik penisilinler (metisilin, nafsilin, oksasilin) geliştirilmiştir; ancak bu antibiyotiklerin kullanıma girmelerinden çok kısa bir süre sonra da metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izole edilmiştir (1-3). Halen tüm dünyada hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı olarak ortaya çıkan MRSA infeksiyonları, sınırlı sayıda antibiyotikle tedavi edilebilmektedir. Günümüzde MRSA suşlarına etkili olan ilk β-laktam antibiyotikler olan 5. kuşak sefalosporinler (seftobiprol, seftarolin) ise henüz ülkemizde bulunmamaktadır (4,5). Son zamanlarda özellikle hastane kaynaklı MRSA kökenlerinde vankomisin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinde artış gözlenmiş olması ve vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA) ve vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) suşlarının izole edilmeye başlanması, MRSA infeksiyonlarında alternatif tedavilerin önemini artırmıştır (6,7).

Bu çalışmayla, mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarında vankomisin MİK değerlerinin belirlenmesi ve MRSA kaynaklı infeksiyonların tedavisinde alternatif olarak kullanılabilcek fusidik asid, linezolid, kinupristin/dalfopristin, kloramfenikol, rifampisin, levofloksasin ve siprofloksasin duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 84 MRSA suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı hastadan alınan farklı örnekler ya da tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakılmıştır. Laboratuvara gönderilen örneklerden izole edilen suşlar konvansiyonel yöntemlerle (Gram boyaması, katalaz ve koagülaz testleri) *S. aureus* olarak tanımlanmıştır. Suşların metisilin direncini saptamak için sefoksitin (30 µg) diski (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) kullanılmıştır. MRSA olarak tanımlanan suşlar, çalışma zamanına kadar -80°C'de boncuklu tüplerde saklanmıştır. Çalışma zamanında %5 koyun kanlı agarda 35°C'de 24 saatlik inkübasyon sonrası canlandırılan suşlar tekrar tiplendirilmiş ve metisilin direnci konvansiyonel yöntemlerle doğrulanmıştır. Daha sonra izolatların kanlı agardaki kolonilerinden serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland standardı bulanıklığında hazırlanan süspansiyonlarından Mueller-Hinton agarı (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD)'na her suş için iki adet olacak

şekilde ekimler yapılmıştır. Besiyerlerinin birine fusidik asid (10 µg), linezolid (10 µg), kinupristin/dalfopristin (15 µg), kloramfenikol (30 µg), rifampisin (5 µg), siprofloksasin (5 µg) ve levofloksasin (10 µg) diskleri (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) yerleştirilirken, diğerine vankomisin Etest® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) şeridi konularak plaklar 35°C'de bir gece inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında antibiyotik disklerinin zon çaplarıyla vankomisin inhibisyon zonu Etest® şeridini kestiği noktadaki MİK değerleri kaydedilmiş; elde edilen zon çapları ve MİK değerleri EUCAST (8)'ın *Staphylococcus* spp. için önerdiği sınır değerler kullanılarak yorumlanmıştır. Çalışmada kontrol suşları olarak *S. aureus* ATCC® 43300 ve ATCC® 29213 kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 84 MRSA suşunun 47'si yara, 27'si kan ve 10'u idrar örneklerinden izole edilen suşlardır. Suşların 15'i Dahiliye Servisi, 14'ü Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi, 12'si Beyin Cerrahisi Servisi, 10'u Ortopedi ve Travmatoloji Servisi, 10'u Pediatri Servisi ve 23'ü diğer servislerden gönderilen örneklerden izole edilen suşlardır. Suşların izole edildikleri örneklerle ve servislere göre dağılımı Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Suşların tamamı linezolid, vankomisin ve kinupristin/dalfopristine duyarlı olarak saptanmıştır. MRSA suşlarında vankomisin için elde edilen MİK_{min-max}, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.75 µg/ml-1.5 µg/ml, 1 µg/ml ve 1.5 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık oranları kloramfenikol için %96.4 ve fusidik asid için %76.2 olarak görülürken, bu oran rifampisin, levofloksasin ve siprofloksasin için sırasıyla %20.2, %19 ve %16.6 olarak saptanmıştır. MRSA suşlarının β-laktam dışı antibiyotiklere duyarlılığı Tablo 3'te özetlenmiştir.

İrdeleme

Glikopeptidler MRSA infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotiklerdir. Bu nedenle keşfedildiği 1958'den bu yana çok yaygın kullanılan glikopeptid grubu antibiyotiklerden özellikle vankomisine karşı zamanla MİK değerleri yükselmeye başlamış, sonrasında 1996'da Japonya'da VISA ve 2002'de de ABD'de VRSA suşları izole edilmiştir (6,7). Ülkemizde VISA ve VRSA suşlarına henüz rastlanmamış olsa da yapılan çalışmalarla saptanan artmış vankomisin MİK değerleri ve buna bağlı başarısız klinik sonuçlar önemli bir problem

Tablo 1. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Kliniklere Göre Dağılımı

Servis	Sayı	(%)
İç Hastalıkları	15	(17.9)
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	14	(16.6)
Beyin Cerrahisi	12	(14.3)
Pediyatri	10	(11.9)
Ortopedi ve Travmatoloji	10	(11.9)
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	6	(7.1)
Genel Cerrahi	5	(5.9)
Nöroloji	5	(5.9)
Göğüs Cerrahisi	3	(3.6)
Kardiyoloji	2	(2.4)
Üroloji	1	(1.1)
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	1	(1.1)
Toplam	84	(100)

Tablo 2. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Klinik Örneklerle Göre Dağılımı

Klinik Örnekler	Sayı	(%)
Yara	47	(56)
Kan	27	(32.1)
İdrar	10	(11.9)
Toplam	84	(100)

Tablo 3. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının β -laktam Dışı Antibiyotik Duyarlılığı

Antibiyotik	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Kloramfenikol	81	(96.4)	3	(3.4)
Fusidik asid	64	(76.2)	20	(23.8)
Rifampisin	17	(20.2)	67	(79.8)
Levofloksasin	16	(19)	68	(81)
Siprofloksasin	14	(16.6)	70	(83.4)
Vankomisin	84	(100)	-	-
Linezolid	84	(100)	-	-
Kinupristin/dalfopristin	84	(100)	-	-

haline gelmiştir (9). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA suşlarında vankomisin MIC_{50} ve MIC_{90} değerleri 1 μ g/ml ve 1.5 μ g/ml olarak gösterilmiştir (9-11). Bizim çalışmamızda da vankomisine dirençli suşa rastlanmamakla birlikte vankomisin MIC değerleri 0.75-1.5 μ g/ml arasında kaydedilmiş, MIC_{50} ve MIC_{90} değerleri sırasıyla 1 μ g/ml ve 1.5 μ g/ml şeklinde önceki çalışmalara benzer olarak belirlenmiştir. MRSA suşlarında vankomisine karşı artmış MIC değerleri bu suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde alternatif olarak kullanılabilirliklerinin önemini vurgulamaktadır.

Fusidik asid özellikle oral ve topikal kullanıma avantajlarıyla bu kapsamda kullanılabilir bir antibiyotiktir (12,13). ABD'de 2016 yılında yapılan bir çalışmada 848 MRSA suşunun tamamının fusidik aside duyarlı olduğu gözlenirken (12), bu oran Tayvan'da yine 2016 yılında 1417 MRSA suşuyla yapılan bir başka çalışmada %89.3 olarak bulunmuştur (14). Ülkemizde 2014 yılında metisilin direnci belirtilmeksizin 136 *S. aureus* suşuyla yapılan bir çalışmada bu oran %81.3 olarak bulunurken (15), 2015 yılında 139 MRSA suşuyla yapılan bir başka çalışmada %90.2 olarak tespit edilmiştir (16). Ülkemizde 1999-2015 yılları arasında yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA suşlarındaki fusidik asid duyarlılığı %73-%99.2 arasında değişmektedir (17,18).

Bölgemizden izole edilen MRSA suşlarında fusidik asid duyarlılığıyla ilgili 2003 ve 2008 yıllarında yapılmış iki farklı çalışmada, MRSA suşlarında fusidik asid duyarlılığı, sırasıyla %92.4 ve %78.5 olarak tespit edilmiştir (19,20). Bizim çalışmamızda ise bu oran %76.2 olarak gözlenmiştir. Bölgemizden izole edilen MRSA suşlarında zamanla fusidik asid direnç oranlarının artmış olduğu görülmekteyse de gerek yurtiçi ve yurtdışında yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, gerekse bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, MRSA infeksiyonlarının tedavisinde uygun indikasyonlarda fusidik asidin halen önemli bir alternatif olduğunu göstermektedir.

Linezolid, özellikle MRSA kaynaklı cilt ve yumuşak doku, toplum kökenli ve hastane kökenli pnömoni infeksiyonlarının tedavisinde farklı etki mekanizmasıyla, vankomisin direncinin artmasını engelleme amacıyla kullanılabilir bir diğer antibiyotiktir. Her ne kadar günümüzde çeşitli çalışmalarda linezolid dirençli MRSA suşları gösterilmişse de (21-23), ülkemizde yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda linezolid dirençli MRSA suşlarına rastlanmamıştır (11,24,25).

Semisentetik streptogramin türevleri olan kinupristin/dalfopristin difüzyon yoluyla bakteri hücrelerine girip, sinerjistik etkiyle protein sentezinin hem erken hem de geç fazlarını durdurur (26). Linezolid benzer şekilde literatürde düşük oranda kinupristin/dalfopristin direncine rastlanmış olsa da (27,28), ülkemizde klinik kullanımı olmayan kinupristin/dalfopristin direncine rastlanmamıştır (29). Bizim çalışmamızda da bütün suşlar kinupristin/dalfopristine duyarlı olarak gözlenmiştir. Kinupristin/dalfopristin her ne kadar makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnci riski taşıması, birtakım yan etkilere sahip olması ve ülkemizde halen klinik kullanımı olmaması gibi dezavantajları yüzünden MRSA infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilmese de, MRSA'ya karşı bakterisid etkinlik gösterme avantajıyla bir diğer önemli alternatif ajandır.

Kinolonlar, geniş antibakteriyel spektrumları, gastrointestinal sistemden iyi emilmeleri, iyi doku dağılımları ve düşük yan etki potansiyelleri nedeniyle sıklıkla kullanılan antibiyotik grubudur. Ancak kinolonların MRSA suşlarına etkinliği düşüktür. Ülkemizde 2003 yılında Küçükateş ve Gültekin (30), 71 MRSA suşunda siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılığını sırasıyla %14 ve %32.4 olarak tespit etmişken; 2006 yılında Yakupoğulları ve arkadaşları (31), 67 MRSA suşu için bu oranları sırasıyla %42 ve %45 şeklinde tespit etmişlerdir. Bölgemizde 2002 yılında Altıparlak ve arkadaşları (32)'nin yaptığı bir çalışmada 42 MRSA suşunda siprofloksasin ve levofloksa-

sin duyarlılığı %67.7 olarak gözlenmişken, bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %16.6 ve %19 şeklinde görülmüştür. Bölgemizden izole edilen MRSA suşlarında zamanla kinolon direncinde belirgin bir artış saptanmıştır. Bu durumun, hem geniş spektrumu hem de oral kullanım kolaylığı nedeniyle kinolonların çok yaygın kullanılmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızdan elde edilen veriler dikkate alındığında, MRSA suşlarında vankomisin MİK değerleri duyarlılık sınır değerine yakın olarak tespit edilmiştir. Vankomisin MİK değerlerindeki bu artış, MRSA infeksiyonlarının tedavisinde oldukça etkili olan bu antibiyotiğe karşı MRSA suşlarında zamanla artacak bir direnç potansiyelini barındırmaktadır. Bu direnç sorununun giderilmesi amacıyla, MRSA kaynaklı infeksiyonların tedavisinde alternatif antibiyotik kullanımı büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, uygun indikasyonlarda, antibiyotik duyarlılığı test edilmek koşuluyla, MRSA infeksiyonlarının tedavisinde linezolid ve kinupristin/dalfopristinle birlikte fusidik asit de bir alternatif olarak düşünülebilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Carroll KC, Morse SA, Mietzner T, Miller S, eds. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. 27th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016.
- Procop GW, Church DL, Hall GS, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2017.
- Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2003; 111(9): 1265-73. [CrossRef]
- Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. *Med Clin North Am*. 2011; 95(4): 743-60. [CrossRef]
- 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(Suppl. 4): iv9-16.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*--Pennsylvania, 2002. *JAMA*. 2002; 288(17): 2116. [CrossRef]
- Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(2): 327-32. [CrossRef]
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2014; version 4.0, valid from 2014-01-01 [Internet]. Basel: EUCAST [erişim 20 Mart 2018]. http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.
- Cesur S, İrmak H, Şimşek H, et al. Türkiye'de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarında VISA-VRSA araştırılması ve antibiyotik duyarlılık durumlarının saptanması. *Mikrobiyol Bül*. 2012; 46(3): 352-8.
- Sancak B, Ercis S, Menemenlioglu D, Colakoglu S, Haşçelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56(3): 519-23. [CrossRef]
- Celikbilek N, Ozdem B, Gurelik FC, Guvenman S, Guner HR, Acikgoz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül*. 2011; 45(3): 512-8.
- Farrell DJ, Mendes RE, Castanheira M, Jones RN. Activity of fusidic acid tested against staphylococci isolated from patients in U.S. medical centers in 2014. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(6): 3827-31. [CrossRef]
- Whitby M. Fusidic acid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 1999; 12(Suppl. 2): S67-71.
- Wang JT, Huang IW, Chang SC, et al. Increasing resistance to fusidic acid among clinical isolates of MRSA. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(2): 616-18. [CrossRef]
- Cetin F, Mumcuoglu I, Aksoy A, Gurkan Y, Aksu N. Microorganisms isolated from blood cultures and their antimicrobial susceptibilities. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2014; 71(2): 67-74. [CrossRef]
- Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, et al. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotik direnci. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2015; 6(Suppl. 6): 859-63.
- Azap A, Hander A, Özkan S ve ark. Fusidik asidin *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı in-vitro etkinliği. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2005; 58(1): 39-41.
- Nergiz Ş, Atmaca S, Özekinç T, Tekin A. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* strains in an interval of ten years (2001-2011). *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2012; 32(6): 1668-72. [CrossRef]
- Yazgı H, Ertek M, Aktaş O. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik aside duyarlılıklarının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg*. 2003; 33(1): 12-5.
- Yiğit N, Aktaş AE, Doğruman AI F. Klinik örneklerden izole edilen stafilocokların metisilin, fusidik asit ve mupirosin direnci. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2008; 65(1): 17-23.
- Antonelli A, D'Andrea MM, Galano A, et al. Linezolid-resistant cfr-positive MRSA, Italy. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(8): 2349-51. [CrossRef]
- Quiles-Melero I, Garcia-Perea A, de Pablos M, Gómez-Gil R, Mingorance J. Resistance to linezolid in a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* clinical isolate without previous exposure to oxazolidinones. *Int J Med Microbiol*. 2012; 302(3): 145-7. [CrossRef]
- Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001; 358(9277): 207-8. [CrossRef]
- Yıldız Ö, Çoban AY, Şener A, et al. Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 12 hospitals in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014; 13: 44. [CrossRef]
- Zencir M, Arı A, Yılmaz N, et al. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı, hastaların klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *Ankem Derg*. 2016; 30(1): 18-23.
- Johnson AP, Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin, a new addition to the antimicrobial arsenal. *Lancet*. 1999; 354(9195): 2012-3. [CrossRef]
- Malbruny B, Canu A, Bozdoğan B, et al. Resistance to quinupristin-dalfopristin due to mutation of L22 ribosomal protein in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(7): 2200-7. [CrossRef]
- Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, et al. Quinupristin-dalfopristin resistance among Gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44(12): 3374-80. [CrossRef]
- Çıkman A, Aydın M, Gülhan B, et al. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotik direnci ve azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması: çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bül*. 2015; 49(2): 240-8. [CrossRef]

30. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Haseki Tıp Bülteni*. 2016;54(2): 97-102. [\[CrossRef\]](#)
31. Yakupoğulları Y, Gündüz A, Özcan M, Doğukan M, Seyrek A, Yılmaz M. Staphylococcus aureus suşlarının siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin duyarlılıkları. *Fırat Tıp Dergisi*. 2006; 11(1): 45-7.
32. Altoparlak Ü, Uslu H, Kireççi E, Aktaş F. Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci. *Ankem Derg.* 2002; 16(1): 69-72.