

Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda linezolid direnci ve antibiyotik duyarlılıkları

Linezolid resistance and antimicrobial susceptibility in staphylococci isolated from clinical specimens

Ayşegül Dokutan¹, Demet Haciseyitoğlu¹, Yasemin Çağ², Elvin Pazar Yıldırım³, Ayşe Batirel², Serdar Özer², Nevriye Gönüllü³

¹Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul-Türkiye

²Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Geliş Tarihi: 24.06.2016

Kabul Tarihi: 01.09.2016

DOI: 10.21601/ortadogutipdergisi.293147

Öz

Amaç: Bu çalışmada, hastanemizde klinik örneklerde üreyen bazı stafilokoklarda linezolide direnç tespit edilmesi üzerine, linezolide ve diğer antibiyotiklere direnç durumunu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ocak 2014-31 Mart 2015 tarihleri arasında, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında, yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 883 stafilokok suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların antibiyotiklere duyarlılıkları geleneksel yöntemlere ilaveten VITEK2 Otomatize Sistemi (bioMérieux, Fransa) çalışılmıştır. Linezolide dirençli olduğu saptanan suşlar antibiyotik gradient test (Etest, bioMérieux, Fransa) ile doğrulanmıştır.

Bulgular: Sekiz yüz seksen üç stafilokok suşunun 183'ü S.aureus (%20,7) ve 700'ü koagülaz negatif stafilokok (KNS) (%79,3) olarak tanımlanmıştır. Bu suşların %14,1'i yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kökenli olup %79,7'ü kan örneklerinden izole edilmiştir. Yüzseksenüç S.aureus suşunun %34'ü ve 700 KNS suşunun %79'u metisiline dirençli olarak bulunmuştur. YBÜ'nde yatan hastaların örneklerinde üreyen 125 KNS suşu arasından kanda üreyen 3 suşta (%2,4) linezolid direnci saptanmıştır. Bu suşlardan 2 tanesi metisiline dirençli S. epidermidis, 1 tanesi metisiline dirençli S. hominis olarak tanımlanmıştır.

Sonuç: Ülkemizde 2005 yılından beri kullanımda olan bu antibiyotiğe direnç düşük gibi görünse de direncin artma ihtimali mevcuttur. Bu nedenle, uzun süreli kullanımlarda ve klinik yanıt elde edilmediği durumlarda direnç takibinin yapılması uygun olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Staphylococcus aureus, koagülaz negatif stafilokok (KNS), linezolid, direnç

Abstract

Aim: Having detected linezolid resistance in a number of staphylococcal strains isolated from clinical specimens in our hospital, in this study, we aimed to investigate the resistance profile of staphylococci to linezolid and other antimicrobial drugs.

Materials and Methods: A total of 883 staphylococcal strains isolated in the Clinical Microbiology Laboratory taken from various clinical specimens from hospitalized patients in Kartal Dr. Lutfi Kırdar Training and Research Hospital from 1 January 2014 to 31 March 2015 were included in our study. Antimicrobial susceptibilities of these isolates were tested by VITEK2 Automatized System (bioMérieux, France) in addition to conventional methods. The detection of the strains identified as linezolid-resistant was confirmed by Antibiotic Gradient Test (E-Test, bioMérieux, France).

Results: Out of the 883 staphylococcal isolates, 183 (20.7%) and 700 (79.3%) were identified as *S.aureus* and coagulase-negative staphylococci (CNS), respectively. Among them, 14.1% were isolated from intensive care unit (ICU) patients, 79.9% were isolated from blood specimens. Thirty-four per cent of 183 *S.aureus* isolates and 79% of 700 CNS isolates were found to be methicillin-resistant. Among 125 CNS blood isolates from ICU patients, three (2.4%) isolates were resistant to linezolid. While two of these isolates were methicillin-resistant *S.epidermidis*, the third isolate was methicillin-resistant *S. hominis*.

Conclusion: Although the rate of resistance to linezolid, an antibiotic used clinically in our country since 2005, appears to be low, it has a potential to increase. Therefore, investigation into resistance is suggested, particularly in case of long-term linezolid use and unresponsiveness to treatment.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, coagulase negative staphylococci (CNS), linezolid, resistance

Giriş

Dünyada çoğul dirençli stafilokok enfeksiyonlarının görülme sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle metisilin direnci stafilokokları bütün β -laktam antibiyotiklere karşı dirençli kılmakta ve tedavi seçeneklerini de kısıtlamaktadır. Antibakteriyel tedavilerdeki çok önemli gelişmelere karşın, bu suşlarla oluşan enfeksiyonların tedavisi güçleşmekte, salgınlar olabilmekte, hastaların hastanede yatış süreleri uzamakta ve bu durum ciddi maliyetlere sebep olmaktadır. Tüm bu sebeplerden tedavide yeni antibiyotiklerin kullanımı zorunlu hale gelmiştir [1].

Son yıllarda kullanıma giren oksazolidinon grubundan tamamen sentetik yapıda olan linezolid, ribozomun 50S alt ünitesine bağlanarak protein sentezinin başlamasını engelleyerek etki eder. Linezolid, bakteriyostatik etkili bir ilaç olmasına rağmen dokulara dağılımının ve santral sinir sistemine geçişinin iyi olması, zamana bağlı olarak bakterisidal aktivite göstermesi nedeniyle de büyük avantajlar sağlamaktadır [2-6]. Stafilokoklarda linezolid direnç mekanizması genellikle 23S ribozomun V. bölgesinde meydana gelen nokta mutasyonları sonucunda gelişir. Bu durum daha sık olarak 23S rRNA'da bulunan 2576 pozisyonundaki aminoasitte görülmekte olup sonuçta linezolid hedef bölgeye bağlanamamakta ve etki gösterememektedir [7]. Yine plazmid kaynaklı CFR (kloramfenikol-florfenikol direnci) geninin kazanılması ile de direnç gelişebilmektedir [8].

Bu çalışmada hastanemizde klinik örneklerde üreyen stafilokok cinsi bakterilerde linezolid dirençli bazı suşların tespit edilmesi üzerine, linezolid ve diğer antibiyotiklere direnç durumunu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Kartal Dr. Lutfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 1 Ocak 2014-31 Mart 2015 tarihleri arasında yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen 883 stafilokok suşu çalışmaya dahil edildi. Bir hastanın birden fazla örneğinde üreme olması durumunda ilk ve tek izolat çalışmaya alındı. Bakterilerin tanımlanmalarında bakteri morfolojisi, Gram boyama, katalaz ve koagülaz testi ile birlikte VITEK2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sisteminden yararlanıldı. Metisilin direncine sefoksitin ve oksasiline minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlendirilerek karar verildi. Gentamisin, siprofloksasin, trimetoprim/sulfametoksazol, moksifloksasin, eritromisin, klindamisin, vankomisin, teikoplanin, tetrasiklin, rifampisin, fusidik asit ve linezolid duyarlılıkları otomatize sistem ile çalışıldı. Otomatize sistemde linezolid dirençli bulunan stafilokokların linezolid, vankomisin, teikoplanin ve tigesikline MİK değerlerini belirlemek için antibiyotik gradiyent test (ETest, AB BioMérieux/Fransa) kullanıldı. Antimikrobiyal gradiyent test için bu suşların 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyonları hazırlanıp Mueller-Hinton agaraya yayıldıktan sonra üzerine test stripleri yerleştirildi ve 16-20 saatlik inkübasyon süresi sonunda bakterilerin %90'ının inhibe edildiği elips şeklindeki inhibisyon alanının sribi kestiği konsantrasyon değeri MİK değeri olarak belirlendi. Tigesiklin dışındaki antibiyotiklerin sınır değerlerinin yorumlanmasında "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" 2014 kriterleri esas alındı [9]. Tigesiklin için Food and Drug Administration önerileri kullanıldı [10]. $p \leq 0.5$ ise duyarlı kabul edildi.

Bulgular

Hastanemiz merkez mikrobiyoloji laboratuvarında yatan hastalardan izole edilen 883 stafilocok suşunun 125 tanesi (%14,1) anestezi ve reanimasyon acil kliniğinde yoğun bakımda yatmakta olan hastalara aitti. Tüm suşların servislere göre dağılımı Tablo 1’de görülmektedir. Tüm suşların 704’ü (%79,7) kan örneklerinden izole edilmiş olup izolatların örneklere göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmektedir.

Klinikler	Sayı (%)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği	259 (29,3)
Anestezi ve Reanimasyon Acil Kliniği	125 (14,1)
Göğüs Hastalıkları Kliniği	122 (13,8)
İç Hastalıkları Kliniği	87 (10)
Yanık ve Yara Tedavi Merkezi	81 (9,2)
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği	49 (5,5)
Nöroloji Kliniği	28 (3,2)
Ortopedi ve Travmaloloji Kliniği	24 (2,7)
Üroloji Kliniği	21 (2,4)
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği	20 (2,3)
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği	16 (1,8)
Beyin Cerrahi Kliniği	12 (1,4)
Tıbbi Onkoloji Kliniği	11 (1,2)
Genel Cerrahi Kliniği	6 (0,7)
Nefroloji Kliniği	5 (0,6)
Kulak Burun Boğaz Kliniği	4 (0,5)
Organ Nakli Cerrahi Kliniği	3 (0,3)
Radyasyon Onkolojisi Kliniği	3 (0,3)
Göğüs Cerrahisi Kliniği	3 (0,3)
Göz Hastalıkları Kliniği	2 (0,2)
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği	2 (0,2)
Genel Toplam	883 (100)

Örnekler	n (%)
Kan	704 (79,7)
Yara	126 (14,4)
Kateter Ucu	21 (2,4)
İdrar	11 (1,2)
BOS	9 (1)
Balgam	3 (0,3)
Trakeal Aspirat	2 (0,2)
Diğer	7 (0,8)
Genel Toplam	883 (100)

İzole edilen stafilocok suşlarının 183’ü (%20,7) *S. aureus* ve 700’ü (%79,3) koagülaz negatif stafilokok (KNS) olarak tanımlanmıştır. KNS izolatlarının tür düzeyine göre dağılımı Tablo 3’de izlenmektedir. Yüz seksen üç *S. aureus* suşunun 63’ü (%34) ve 700 KNS suşunun 554’ü (%79) metisiline dirençli (MR) olarak bulunmuştur. Suşların tamamı vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Suşların diğer antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 4’te görülmektedir.

Bakteri adı	n (%)
<i>Staphylococcus hominis</i> ssp <i>hominis</i>	329 (47)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	221 (31,6)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	98 (14)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	15 (2,1)
<i>Staphylococcus capitis</i>	11 (1,7)
<i>Staphylococcus warneri</i>	8 (1,1)
<i>Staphylococcus auricularis</i>	5 (0,7)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	4 (0,6)
<i>Staphylococcus intermedius</i>	4 (0,6)
<i>Staphylococcus cohnii</i> ssp <i>urealyticus</i>	2 (0,3)
<i>Staphylococcus chromogenes</i>	1 (0,1)
<i>Staphylococcus caprae</i>	1 (0,1)
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>	1 (0,1)
Genel Toplam	700 (100)

Antibiyotikler*	<i>S. aureus</i> (n=183)		KNS (n=700)	
	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
CN	166 (91)	17 (9)	477 (68)	223 (32)
CIP	138 (75)	45 (25)	352 (50)	348 (50)
SXT	163 (89)	20 (11)	537 (77)	163 (23)
MXF	161 (88)	22 (12)	430 (61)	270 (39)
ERY	149 (81)	34 (19)	172 (25)	528 (75)
CLI	153 (84)	30 (16)	394 (56)	306 (44)
VA	183 (100)	0	700 (100)	0
TEC	183 (100)	0	700 (100)	0
TET	145 (79)	38 (21)	218 (31)	482 (69)
RA	13 (7)	170 (93)	29 (4)	671 (96)
FA	176 (96)	7 (4)	300 (43)	400 (57)
LZD	183 (100)	0	697(99.6)	3 (0,4)

*CN: gentamisin, CIP: siprofloksasin, SXT: trimetoprim/sulfametoksazol, MXF: moksifloksasin, ERY: eritromisin, CLI: klindamisin, VA: vankomisin, TEC: teikoplanin, TET: tetrasiklin, RA: rifampisin, FA: fusidik asit, LZD: linezolid.

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastaların örneklerinde üreyen 125 KNS suşu arasında kanda üreyen 3 suşta (%2,4) linezolid direnci olduğu görülmüştür. Linezolide dirençli stafilocok üremeleri olan bu 3 hastanın YBÜ yatış tanıları sırasıyla pnömoni, sol üst ekstremite dolaşım bozukluğu ve pulmoner embolidir. Hastalarda üreme görüldüğünde bir hasta 41, diğer iki hasta 22 günden beri YBÜ'nde yatmaktaydı ve sırasıyla 14, 22 ve 24 gün süre ile linezolid kullanım öyküleri mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri ve izolatların antibiyotik MİK değerleri Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri ve izolatların antibiyotik MİK değerleri

	1. Olgu	2. Olgu	3. Olgu
Üreme tarihi	29.08.2014	15.08.2014	20.02.2015
Örnek	Kan	Kan	Kan
Etken	S.epidermidis	S.hominis	S.epidermidis
Yattığı Klinik	YBÜ	YBÜ	YBÜ
Yaş (Yıl)	82	34	54
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın
Altta yatan hastalıklar	Alzheimer	İV ilaç bağımlılığı	DM, meme Ca
Üreme zamanı (YBÜ günü)	41	22	22
CVP kateteri	Evet	Evet	Evet
Linezolid dozu (mg/gün)	16800/14	26400/22	28800/24
30 günlük yaşam	Hayır	Evet	Evet
Linezolid MIC değeri (µg/ml)	32	48	64
Teicoplanin (µg/ml)	8	≥0,5	≥0,5
Vankomisin (µg/ml)	1	1	1
Tigesiklin (µg/ml)	0,25	≥0,12	≥0,12
Moksifloksasin (µg/ml)	1	4	4
Klindamisin (µg/ml)	≥8	2	2
Eritromisin (µg/ml)	0,5	0,5	0,5
Siprofloksasin (µg/ml)	4	≥8	≥8
Gentamisin (µg/ml)	≥16	8	4
Trimetoprim/sulfametoksazol (µg/ml)	20	≥10	≥10

Tartışma

Metisiline duyarlı stafilocoklarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde β-laktam grubu antibiyotikler kullanılırken, metisiline dirençli stafilocoklar 5.kuşak sefalosporinler hariç tüm beta-laktam grubu ilaçlara dirençlidir. Son zamanlarda bu suşlarda β-laktam dışı antibiyotiklere de direnç gelişimi artmış olup, özellikle MRSA enfeksiyonlarında morbidite

ve mortalite oranı da yükselmiştir. MRSA ve MRKNS suşlarının neden olduğu hastane enfeksiyonlarının tedavisinde uzun süreden beri glikopeptid grubundan vankomisin ve teikoplanin ilk ve tek seçenek olarak kullanılmaktadır. Bu durum son yıllarda vankomisin ve teikoplanine karşı orta duyarlı ve hatta dirençli izolatların bildirilmesiyle sonuçlanmıştır [11]. Yeni bir antibiyotik olan linezolid özellikle vankomisine orta dirençli ve dirençli stafilocokların neden olduğu hastane enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif olarak görülmektedir. Fakat son yıllarda linezolide karşı da direnç gelişimi gözlenmeye başlamış olup daha önce uzun süreli linezolid kullanımıyla direnç gelişiminin paralel olduğu da saptanmıştır [12,13].

Dünyada linezolid direnci ile ilgili ilk raporu 2001 yılında Tsiodras ve ark. sunmuşlardır. Bu çalışmaya göre; 85 yaşında periton diyalizi hastasında MRSA'ya bağlı peritonit tablosu gelişmiş ve dört hafta süreyle linezolid kullanılmış, daha sonra yapılan kültürlerde linezolide dirençli ilk MRSA izolatı izole edilmiş olup, linezolid MİK değeri > 32 µg/ml olarak belirlenmiştir [13]. Bender ve ark. Ocak 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında 8 Alman hastanesinde salgına sebep olduğundan şüphelendikleri 36 linezolide dirençli S.epidermidis suşunun 6 tanesinde direncin cfr geni kaynaklı olduğunu saptamışlardır [14]. Madrid'teki YBÜ'nde linezolide dirençli S. aureus salgını saptanmış olup, salgının uzun süreli linezolid kullanımı ile nozokomiyal bulaşa bağlı olduğu ve linezolid direncinin cfr geni kaynaklı olduğu sonucuna varılmıştır [12]. Japonya'da 2006-2008 yılları arasında toplam 6 hastaneden gelen klinik izolatlardan üretilen 11 MRSA suşunda G2576T mutasyonuna bağlı linezolid direnci bulunmuştur [15]. Jones ve ark.'nın 2007 de 23 ülkenin katıldığı çok merkezli çalışmada linezolid direnci S.aureus için %0,03, KNS için %0,28 olarak bildirilmiştir [16]. Seral ve ark. Mart 2008-Ağustos 2009 yılları arasında İspanya'da yoğun bakımda yatan hastalardan üretilen, katater enfeksiyonu ile ilişkili MRKNS suşlarında %21,1 oranında linezolid direnci rapor etmişlerdir [17]. Birleşik Devletler'de 2006 yılında yapılan çok merkezli çalışmada linezolid direnci S.aureus'ta %0,1, KNS de %1,6 olarak rapor edilmiştir [18]. Suudi Arabistan'da Baddour ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 512 MRSA suşunun %4,9'unu linezolide dirençli belirlemişlerdir [19].

Türkiye'de stafilocoklarda linezolid direncini araştıran çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Ertem ve ark. 2008-2009 yılları arasında hastane kaynaklı 120 stafilocok suşunda linezolid direnci bildirmemişlerdir [20]. Ağalar ve ark. metisiline dirençli 276 stafilocok suşunda linezolid direncini %3 olarak belirlemişlerdir [21]. Efe ve ark. 100 MRSA suşunda yaptıkları çalışmada linezolide

direnç saptamamıştır [1]. Cesur ve ark. Türkiye’de yedi ildeki hastanelerin YBÜ’inde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen 260 MRSA suşunun hiçbirinde linezolid, vankomisin ve teikoplanin direnci bildirmemişlerdir [22].

Sunduğumuz çalışmada 700 KNS suşu arasında aynı zamanda metisiline de dirençli olan 3 suşta (%0,034) linezolid direnci saptadık. İzole edilen *S. aureus* suşlarında ise linezolid direnci saptamadık. Olgularımızda hastaların yoğun bakıma yatışlarının 41. ve 22. günlerinde üreme olması, uzun süre antibiyotik kullanımına ilaveten 14, 22 ve 24 gün linezolid kullanımı sonrasında direnç gelişmesi literatürle uyumlu bulunmuştur. Ancak çalışmamızın sınırlayıcı yanı linezolid direncinin genotipik yöntemlerle doğrulanamamış olmasıdır.

Sonuç olarak; linezolid direncinin artma ihtimali ve salgınlara yol açma potansiyeli nedeniyle, uzun süreli kullanımlarda ve klinik yanıt elde edilmediği durumlarda linezolid direncinin araştırılması ve izlenmesi uygun olacaktır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Efe Ş, Sımrtaş M, Özakin C. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli enterokok suşlarının in vitro Linezolid duyarlılığı. *Mikrobiyol Bul.* 2009; 43: 639-43.
2. Mendes RE, Deshpande LM, Jones RN. Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist Updat.* 2014; 17(1-2):1-12.
3. Küçükbayrak A, Özdemir D. İki yeni protein sentez inhibitörü: Linezolid ve streptograminler (Kinopristin/Dalfoprustin). *İnfeksiyon Derg.* 2006; 20(2): 145-51.
4. Hancock RE. Mechanism of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(4): 209-18.
5. Bozdoğan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2004; 23:113-9.
6. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet.* 2001; 358(9297):1975-82.
7. Altun U H, Sancak B. *Staphylococcus aureus*’un Tedavisinde Yeni Antibiyotikler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2010; 40 (2): 63-74.
8. Cui L, Wang Y, Li Y, et al. (2013) Cfr-Mediated Linezolid-Resistance among Methicillin-Resistant Coagulase-Negative *Staphylococci* from Infections of Humans. *PLoS ONE* 8(2): e57096. doi:10.1371/journal.pone.0057096.
9. CLSI. Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standarts Institute; 2014.
10. George A. Pankey. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56: 470-80.

11. 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: 135-46.
12. Garcia MS, Torre MA, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistance *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. *JAMA* 2010; 303(22): 2260-4.
13. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2001; 358(9277):207-8.
14. Bender J, Strommenger B, Steglich M, et al. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from German hospitals and characterization of two cfr-carrying plasmids. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1630-8.
15. Ikeda-Dantsuji Y, Hanaki H, Sakai F ,et al. Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 2006 through 2008 at six hospitals in Japan. *J Infect Chemother.* 2011; 17:45-51.
16. Jones RN, Kohno S, Ono Y, Ross JE, Yanagihara K. ZAAPS International Surveillance Program (2007) for linezolid resistance: results from 5591 Gram-positive clinical isolates in 23 countries. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 64(2):191-201.
17. Seral C, Sáenz Y, Algarate S, et al. Nosocomial outbreak of methicillin- and linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with catheter-related infections in intensive care unit patients. *International Journal of Medical Microbiology.* 2011; 301(4):354-8.
18. Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Ross JE. LEADER surveillance Program results for 2006: an activity and spectrum analysis of Linezolid using clinical isolates from the United States(50 medical centers). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 59:309-17.
19. Baddour MM, Abuelkheir MM, Fatani AJ. Trends in antibiotic susceptibility patterns and epidemiology of MRSA isolates from several hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006; 5: 30.
20. Ertem T G, Öztürk B, Hatipoğlu A Ç, et al. Staflok ve Enterokok İzolatlarının Linezolid, Daptomisin, Teikoplanin ve Fusidik Aside İn Vitro Duyarlılığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2013; 33(6):1381-7.
21. Ağalar C, Göçmen J S, Kılıç D, Kaygusuz S, Karabıçak Ç. Üçüncü basamak bir referans hastanesinde izole edilen metisilin dirençli stafilocok suşlarında duyarlılık. *JCEI /2012; 3(1):71-4.*
22. Cesur S, Irmak H, Şimşek H, ve ark. Türkiye’de Yedi İldeki Hastanelerin Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen MRSA Suşlarında VISA-VRSA Araştırılması ve Antibiyotik Duyarlılık Durumlarının Saptanması. *Mikrobiyol Bul.* 2012; 46(3): 352-8.

Sorumlu Yazar: Demet Hacıseyitoğlu

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

Kartal, İstanbul-Türkiye, Tel: 0(216) 4413900 E-mail:
demet634@gmail.com