

## YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARINDA FOSFOMİSİN TROMETAMOL DUYARLILIĞININ *IN VITRO* ARAŞTIRILMASI

*IN VITRO* INVESTIGATION OF FOSFOMYCIN TROMETHAMINE SUSCEPTIBILITY OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS RECOVERED FROM BLOOD CULTURES OF INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

Figen KOÇ<sup>1</sup>, Alpay AZAP<sup>2</sup>, Osman MEMİKOĞLU<sup>2</sup>, Jülide Sedef GÖÇMEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Anahtar Sözcükler:** Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, fosfomisin trometamin, *in vitro* duyarlılık, kan kültürü

**Keywords:** Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, fosfomycin tromethamin, *in vitro* susceptibility, hemoculture

Geliş: 02 Mart 2009

Kabul: 16 Mart 2009

### ÖZET

Metisiline dirençli stafilokoklar (MRSA) ile oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotik sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada Fosfomisin Trometamol (FT)'ün Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) tedavisinde alternatif bir ilaç olma potansiyeli araştırılmıştır. Hastanede yatan hastalardan izole edilmiş 170 MRSA suşunun Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle FT duyarlılığı araştırıldı. Ayrıca bu suşların metisilin (oksasilin) ve sefoksitin direnci ile bazı antibiyotiklere duyarlılıkları da incelendi. Yapılan tüm testlerde ATCC 25923 *S. aureus* ve ATCC 33591 MRSA suşları referans suşlar olarak kullanıldı. Suşların 107 tanesinin (%63) FT'e duyarlı olduğu görülmüştür. Fusidik asit (%96,5), trimetoprim sülfometoksazol (%98,8) ve kloramfenikol (%97,1) de bu suşlara yüksek oranda etkili bulunmuştur. Vankomisin duyarlılığı ise beklendiği şekilde % 100 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, %63 etkili bulduğumuz FT'nin, diğer tedavi ajanlarının yetersiz kaldığı durumlarda MRSA suşlarıyla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

### SUMMARY

There are limited options in the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The purpose of this study was to evaluate the role of fosfomycin trometamole (FT) as an alternative agent in MRSA infections. The susceptibility of 170 nosocomial MRSA strains to FT was determined by Kirby-Bauer disk diffusion method. Susceptibilities to oxacillin, cefoxitine, and some other antimicrobial agents were also determined. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and ATCC 33591 (MRSA) were used as quality control strains. Susceptibilities for FT, fusidic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole and chloramphenicol were 63%, 96.5%, 98.8% and 97.1%, respectively. All strains were susceptible to vancomycin. It is concluded that FT could be an alternative treatment agent for MRSA infections especially in case of treatment failures with other antimicrobial agents.

### GİRİŞ

Stafilokoklar insanda hastalık etkeni olarak sık rastlanan, virulansı yüksek bakterilerdendir. Antibiyotiklerin tedaviye yer almalarını izleyerek ortaya çıkan fenomen ise

dirençtir. Penisilinin tedaviye girdiği 1945'den itibaren *Staphylococcus aureus* suşlarında beta-laktamaza bağlı penisilin direnci hızla artmıştır. Günümüzde ise bu direnç % 95'in üstündedir. Bindokuzyüztümüş yılında penisilinaza

dayanıklı semisentetik bir penisilin olan metisilin kullanıma girmesiyle birlikte bir yıl içinde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları Avrupa'da saptanmaya başlamıştır. İlk 'epidemik MRSA' suşu 1980'de İngiltere'de tanımlanmış ve ardından farklı coğrafik bölgelerden de bildirilmeye başlanmıştır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* tüm dünyada hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (1). Metisilin direncine sahip ve beta-laktamaz enzimi üreten stafilocok suşları ile oluşan infeksiyonların tedavisi son yıllarda giderek artan bir şekilde önemli sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Bu tip infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler oldukça sınırlı sayıdadır. Metisiline dirençli stafilocok suşları tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli olup, ayrıca beta-laktam dışı antibiyotiklerin çoğuna da dirençli olduklarından bu etkenlerle oluşan ağır infeksiyonların tedavisinde tek seçenek glikopeptit antibiyotiklerdir (2). Teikoplaninin serum düzeyleri ile klinik etkinliği arasındaki korelasyon tüm MRSA infeksiyonları için yeterince incelenmediğinden, özellikle ciddi MRSA infeksiyonlarında tercih edilen antimikrobiyal ajan vankomisin (3). Yaygın olarak kullanılan glikopeptitlerin, önlem alınmadığı takdirde yakın bir gelecekte etkisiz olabileceği ve stafilocok suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinin büyük sorunlar doğurabileceği ortadadır (4). Ayrıca vankomisin kullanımı vankomisine dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu ve/veya infeksiyonu için bir risk faktörü olarak sayılmaktadır (5). Stafilokoksik infeksiyonlarda, daha etkili tedavi seçenekleri oluşturabilmek için, çeşitli antibiyotik kombinasyonları *in vitro* test edilmektedir (3).

Fosfomisin trometamol gram-pozitif ve gram-negatif mikro-organizmalara *in vitro* olarak bakterisidal aktivite gösteren bir antibakteriyal ajandır (6). Fosfomisin *Streptomyces*'ler tarafından üretilen bir fosfo-enolpiruvat analogu olup hücre duvarındaki peptidoglikanı için gerekli bir yapıtaşı olan N-asetil muramik asitin oluşmasını sağlayan enolpiruvat transferazı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek etkisini gösterir (7, 8). Oral fosfomisin üriner infeksiyon ve gastro-enteritte kullanılır. Ancak paranteral yüksek dozda fosfomisin diğer ilaçlarla kombine edilerek şiddetli hastane infeksiyonlarında, dirençli stafilocok, enterokok gibi problem patojenlerin ve immun sistemi baskılanmış hastaların tedavisinde diğer ilaçlarla birlikte uygulanır (9).

Biz çalışmamızda MRSA suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığını *in vitro* araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan infeksiyon etkeni olarak izole edilmiş stafilocok suşlarından rutin laboratuvarında MRSA olarak tanınmış 170 tanesi çalışmaya alındı. Suşlar %5 koyun kanlı agar da canlandırıldı. Canlandırılan suşların MRSA olup olmadıkları katalaz ve koagülaz enzimi varlığı, mannitole etkisi, disk difüzyon yöntemi ile metisilin (oksasilin) ve sefoksitin direnci ve oksasilin tuz agar tarama testleri yoluyla araştırıldı.

Disk difüzyon yönteminde % 4 NaCl içeren Mueller-Hinton (BioLab) besiyerlerinde 1 µg oksasilin (Oxoid) diski ve 30 µg sefoksitin (Oxoid) diski kullanıldı. Oksasilin tuz agar tarama testi için % 4 NaCl ve 6 µg/ml oksasilin içeren Mueller-Hinton agar (BioLab) besiyeri hazırlandı. Bu besiyerinde bir koloni ve üstündeki üreme varlığında o suş dirençli kabul edildi.

Ayrıca Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle tüm suşların fosfomisin trometamol (200 µg), fusidik asit (10 µg), vankomisin (30 µg), eritromisin (15 µg), klaritromisin (15 µg), klindamisin (2 µg), rifampisin (5 µg), trimetoprim sülfometoksazol (25 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), gentamisin (10 µg) ve moksalaktam (30 µg) duyarlılıkları Oxoid diskleri ile incelendi.

Çalışma yöntemleri ATCC 25923 *S. aureus* ve ATCC 33591 MRSA referans suşları ile test edildi.

İstatistiksel değerlendirme için chi-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 170 suşun da MRSA olduğu yapılan katalaz, koagülaz ve mannitol tuz agar da üreme, oksasilin tuz agar tarama, oksasilin ve sefoksitin disk difüzyon testleriyle doğrulandı. Oksasilin direncini belirlemede oksasilin ve sefoksitin diskleri arasında uyum %100 olarak bulundu. Suşların diğer antibiyotiklere olan duyarlılık sayı ve yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu 170 suşun 107 tanesinin (%63) fosfomisin trometamole duyarlı olduğu saptandı. Ayrıca tüm suşlar vankomisine duyarlıyken fusidik asit (96.5), trimetoprim-sülfometoksazol (%98.8) ve kloramfenikol (%97.1) de yüksek oranda etkili bulunmuştur.

Metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının 157 tanesinin klindamisine dirençli olduğu, bunlardan 52 tanesinin de indüklenebilir klindamisin direnci gösterdiği saptanmıştır. Bu 52 suşun antibiyotiklere duyarlılık sayı ve yüzdeleri Tablo 2'de, klindamisin direncinin indüklenebilir olup

**Tablo 1.** Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemine göre metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılık sayısı ve yüzdeleri

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli		Orta duyarlı	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Fosfomisin Trometamol	107	63	63	37		
Fusidik Asit	164	96.5	6	4.5		
Vankomisin	170	100				
Eritromisin	8	4.7	162	95.3		
Klaritromisin	8	4.7	162	95.3		
Klindamisin	13	7.6	105/52*	61.8/30.6*		
Rifampisin	1	0.6	169	99.4		
Trimetoprim- Sülfametoksazol	168	98.8	1	0.6	1	0.6
Siprofloksasin			170	100		
Tetrasiklin	1	0.6	169	99.4		
Kloramfenikol	165	97.1	3	1.8	2	1.2
Gentamisin	2	1.2	168	98.8		
Moksalaktam			170	100		

\*: Direnç/indüklenebilir direnç

**Tablo 2.** İndüklenebilir klindamisin dirençli olan 52 suşdaki diğer antibiyotiklere karşı duyarlılık sayısı ve yüzdeleri

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Fosfomisin trometamol	27	51.9	25	48.1
Fusidik asit	49	94.2	3	5.8
Vankomisin	52	100		
Eritromisin			52	100
Klaritromisin			52	100
Rifampisin			52	100
Trimetoprim- Sülfametoksazol	52	100		
Siprofloksasin			52	100
Tetrasiklin			52	100
Kloramfenikol	52	100		
Gentamisin	1	1.9	51	98.1
Moksalaktam			52	100

olmaması ile fosfomisin trometamol duyarlılığı arasındaki ilişki Tablo 3'te gösterilmiştir. İndüklenebilir klindamisin dirençli grupta fosfomisin trometamol direnci diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p = 0.043$ ).

**Tablo 3.** Klindamisin direncinin indüklenebilir olup olmaması ile fosfomisin trometamol duyarlılığı arasındaki ilişki

	Fosfomisine dirençli N (%)
İndüklenebilir klindamisin dirençli (N=52)	25 (%48)*
Klindamisine dirençli (N=105)	33 (%31.4)

\*: Dirençli gruba göre anlamlı yüksek ( $p = 0.043$ )

## TARTIŞMA

*Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin ortaya çıkışı ve diğer bazı antibiyotiklere direnci de beraberinde getirmesi bu mikro-organizmanın neden olduğu infeksiyonların tedavisini ve kontrolünü güçleştirmektedir (10, 11). Çalışmamızda vankomisin duyarlılığı %100 olarak saptanmıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan vankomisin, normalde stafilocok suşlarına diğer  $\beta$ -laktam antibiyotiklere göre daha az etkilidir, yan etkileri daha fazladır ve daha pahalıdır (12). Bu nedenlerle, metisiline dirençli stafilocokların özellikle MRSA suşlarının etken olduğu infeksiyonların

tedavisinde glikopeptitlere alternatif olabilecek bir antibiyotik arayışı gündeme gelmiştir. Bu durumdan ötürü, FT'nin alternatif ajanlardan biri olup olamayacağını araştırmak istedik.

Fosfomisin, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olur; peptidoglikan sentezinin ilk basamağını kataliz eden, sitoplazmik bir enzim olan enolpiruvat transferazı inhibe eder (13). Fosfomisin trometamin bir fosfonik asit bileşimidir. *Staphylococcus aureus* ve koagülaz-negatif stafilokok suşlarının %70'den daha fazlasına karşı etkili olduğu bildirilmektedir (14).

Biz çalışmamızda fosfomisin trometamol duyarlılığını %63 (107 suş) bulduk. Vogt ve ark. (15) ise fosfomisin serum bakterisidal aktivitesinin teikoplaninkine eşdeğer olduğunu saptamışlardır. Ulaşabildiğimiz yayınlarda fosfomisin trometamolün diğer antibiyotiklerle kombine kullanımı minimal inhibisyon konsantrasyonu (MIK) ile araştırılmıştır (16, 17).

*Staphylococcus aureus* ile yapılan çalışmalarda fosfomisin duyarlılığı Niebuhr ve ark. (18) tarafından %88, Mastouri ve ark. (19) tarafından %93 bulunmuştur. Cartolona ve ark. (20) ise, izole edilen 31 Azalmış Glikopeptit Duyarlı *S. aureus* (GISA) suşununun 24 (%77) tanesinde gentamisin, rifampisin, fosfomisin veya fusidik aside direnç saptamışlardır. Bir başka çalışmada (21); fosfomisin duyarlılığı %91 olarak bulunmuş; imipenem, panipenem, ampisilin, sefotiam, sefmatozol, flomoksef sodyum, sulbaktam/sefoperazon, arbekasin, vankomisin, minosiklin, ofloksasin tedavisi fosfomisin ile kombine edildiğinde ilaçların etkinliğinin arttığı görülmüştür.

Fusidik asit; bakteriyostatik etkili olmakla birlikte yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösteren, özellikle gram-pozitif bakterilere etkili olan bir antibiyotiktir. Antibakteriyel etkisini bakteri hücresinde protein sentezini engelleyerek gösterir, fakat bu etkiyi, makrolit ve tetrasiklin grubu antibiyotiklerin tersine, bakteri ribozomlarına bağlanmaksızın polipeptit zincir uzamasını engelleyerek gerçekleştirir. Ribozomlar üzerinde aminoasitler tRNA'dan proteinlere amino-asit transferini gerçekleştiren guanozin difosfatı inhibe eder. Bu inhibisyon da guanozin trifosfat hidrolizini azaltarak gram-pozitif bakteri (*S. aureus*) yüzeyindeki protein A miktarını azaltır ve bakteriyi fagositoza duyarlı hale getirir (22). Fusidik asidin bu özelliği metisiline dirençli stafilokoklara karşı etkin olmasına neden olmaktadır (23). Bu spesifik etki mekanizması sayesinde diğer antibiyotik grupları ile arasında çapraz direnç görülme olasılığının çok düşük

olduğu bildirilmektedir (24-26). Ülkemizde fusidik asitin parenteral formu bulunmamaktadır, oral formu 1998 yılında kullanılmaya başlanmış ve bu tarihten itibaren birçok merkezde bu konu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda fusidik aside karşı MRSA suşlarında sırasıyla %3.5 (27), %13.6 (28) direnç saptanmıştır. Çalışmamızda direnci %4.5 olarak bulduk. Yıllar içinde fusidik aside karşı direncin çok büyük bir değişikliğe uğramadığı görülmektedir. Metisiline dirençli *S. aureus* suşlarına karşı fusidik asidin *in vitro* duyarlılık oranı yüksek olarak saptanmıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* izole edilen hastaların büyük bir kısmının yoğun bakım hastası olduğu düşünülürse, ülkemizde parenteral formunun bulunmaması nedeniyle fusidik asidin rutin kullanımı mümkün görünmemektedir.

Çalışmamızda duyarlılık oranını (%97.1) olarak saptadığımız kloramfenikol, bakterinin ribozomal 50S altbirimine reverzibl olarak bağlanarak protein sentezini peptidil transferaz kademesinde inhibe eder; aminoasitlerin peptide bağlanmasını önler, bu nedenle gram-pozitif ve gram-negatif mikro-organizmaların büyük çoğunluğuna etkilidir. Fakat yüksek dozlarda özellikle mitokondrilerin ribozomlarına bağlanır ve burada da protein sentezini inhibe eder. Bu nedenle, ancak hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlarda kullanılabilir.

Yetkin ve ark. (29)'nın yaptığı çalışmada MRSA'da trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığını %94 ve kloramfenikol duyarlılığını %87 olarak bulmuşlardır. Bu bulgular, bizim bulgularımızla uyumlu görünmektedir. Her iki ilacın da yüksek duyarlılık oranlarının nedeni, MRSA tedavisinde sıkça tercih edilmemeleri olabilir.

Makrolit grubu antibiyotiklere direnç fenotipleri makrolit, linkozamit ve streptogramin-B (MLSB) ve M olmak üzere başlıca iki çeşittir. M fenotipinde bir membran proteini ile 14-15 üyeli makrolitler hücre dışına pompalanabilmekte ve bu dirençten linkozamit ve streptograminler etkilenmemektedir (30-31). MLSB fenotipinin yapısal (konstitütif, cMLSB) ve indüklenebilir (iMLSB) olmak üzere iki tipi daha vardır (2, 4, 32). İMLSB direncine sahip suşlar tedavide önemlidir, çünkü hastaya uygulanan eritromisin tedavisi bakteride enzim indüksiyonuna neden olarak makrolit ve linkozamitlere direnç gelişimine yol açar. İMLSB direncinin ayrıca üç alt tipi (iMLSB-A, iMLSB-B, iMLSB-C) vardır ve bu alt tipler üç farklı makrolid diski (eritromisin, klindamisin ve josamisin) kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile belirlenebilirler. Biz de çalışmamızda eritromisin, klaritromisin, klindamisin disklerini

kullanarak disk difüzyon yöntemiyle iMLSB direncini araştırdık. Sonuçta klindamisin dirençli 157 suşun 52 (%33,2) tanesinde indüklenebilir direnç saptadık. İndüklenebilir klindamisin direnci bulunan 52 suşun 25 tanesi (%48.1) geri kalan 105 suşun 33 tanesi (%31.4) fosfomisin trometamole dirençliydi ( $p= 0.043$ ) (Tablo 3). Bu bulgu indüklenebilir klindamisin direnci varlığında FT direnci görülme olasılığının da arttığını göstermektedir. İki ilaç direnci arasındaki bu ilişkinin mekanizmasını açıklayamıyoruz. Ancak bu durum MRSA suşlarında vankomisine bir seçenek olarak düşünebileceğimiz

fosfomisin trometamolün rutin kullanımında göz önünde bulundurulmalıdır.

Metisiline dirençli *S. aureus* tedavisinde zorluklar yaşanan, toplum ve hastane kökenli infeksiyonlara neden olmaktadır. Hafif seyirli infeksiyonların tedavisinde FT başka antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılabilir (32-34). Çalışmamız sonucunda, %63'lük duyarlılık oranına sahip olan FT'nin, duyarlı MRSA suşlarıyla gelişen infeksiyonların tedavisinde yararlı bir alternatif ajan olabileceğini düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. **Hartstein AI, Mulligan ME.** Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 290-306
2. **Center for Disease Control and Prevention.** Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in the United States. *MMWR* 1997; 46(35) : 813- 15.
3. **Çokça F, Arman D, Altay G.** Vankomisin ile rifampisin, amikasin, siprofloksasin ve imipenem kombinasyonlarının *Staphylococcus aureus* suşlarına *in vitro* sinerjik etkisi. *KLİMİK Derg* 1998; 11: 109-11.
4. **Wenzel RP, Edmond MB.** Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Infection control considerations. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 245-9
5. **Şehnaz A, Şardan YÇ.** Vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008; 39: 89-95.
6. **Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukadar C.** Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 848-52.
7. **Grif K, Dierich MP, Faller KP, Migliali P, Allerberger P.** *In vitro* activity of fosfomycin in combination with various of antistaphylococcal substances. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 48:209-17.
8. **Çelik İ, Cihangiroğlu M, Çabalak M, Sevim E, Akbulut A, Kılıç SS.** Hastane kaynaklı koagülaz negatif stafilokoklarda fosfomisin duyarlılığı ile metisilin direnci ve slaym yapımı ilişkisi. *ANKEM Derg* 2005; 19:139-43.
9. **Gobernado M.** Fosfomycin. *Rev Esp Quimioter* 2003; 16: 15-40.
10. **Waldvogel FA.** *Staphylococcus aureus*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2069-89
11. **Öztürk F, Öngüt G, Demirbakan H ve ark.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında fusidik asit duyarlılığının sıvı mikrodifüzyon yöntemi ile araştırılması. *ANKEM Derg* 2005; 19: 135.
12. **Dündar V.** Metisiline Dirençli Stafilokok infeksiyonları. *KLİMİK Derg* 2000; 13 (Özel Sayı): 26-27.
13. **Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD.** A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuri) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 39-47
14. **Willke-Topçu A.** Kinolonlar. Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*, Cilt 1'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2002: 271-4.
15. **Vogt K, Rauhut A, Trautmann M, Hahn H.** Comparison of fosfomycin and teicoplanin in serum bactericidal activity against staphylococci. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 894-7.
16. **Nakazawa H, Kikuchi Y, Honda T, Isago T, Nozaki M.** Enhancement of antimicrobial effects of various antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by combination with fosfomycin. *J Infect Chemother* 2003; 9: 304-9.
17. **Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T.** Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp Dermatol* 2008;17: 953-7.
18. **Mastouri M, Nour M, Ben Nejma M, Bouallegue O, Hammami M, Khedher M.** Antibiotics resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: detection of the first glycopeptides low sensibility strains in Tunisia. *Pathol Biol (Paris)* 2006; 54:33-6.

19. **Cartolano GL, Cheron M, Benabid D, Leneveu M, Boisivon A.** Association of Hospital Bacteriologists, Virologists and Hygiene Professionals. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with reduced susceptibility to glycopeptides (GISA) in 63 French general hospitals. *Clin Microbiol Infect* **2004**; 10: 448-51.
20. **Wilke-Topçu A, Gergin Gündüş S.** Fusidik asit. Wilke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Cilt 1'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **2002**: 260-4.
21. **Keşli R, Cander S, Çelebi S.** Stafilokok suşlarında fusidik asit direnci. *Kocatepe Tıp Dergisi* **2004**; 5: 33-6.
22. **Engöz G, Yıldırım F, Kart Yaşar K, Şengöz A, Nazlıcan Ö.** Stafilokok suşlarının fusidik asit ve çeşitli antibiyotiklere direnci. *ANKEM Derg* **2004**; 18: 105-8.
23. **Stratton CW.** Mechanism of action for antimicrobial agents: General principles and mechanisms for selected classes of antibiotics. In: Lorian V, ed. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, **1996**: 595-603
24. **Mandell LA.** Fusidik acid. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2000**: 306-7
25. **Şalcıoğlu M, Bal Ç, Anğ Ö.** Stafilokoklarda fusidik asit duyarlılığı. XXVII. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi (1998, Antalya) Kongre Özet Kitabı*nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **1998**: 12-165.
26. **Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmiöğlu S, Güzelant A, Bilgiç A.** Kan kültürlerinden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokok izolatlarının fusidik asite *in-vitro* duyarlılıkları. *İnfek Derg* **1998**; 12: 467-70.
27. **Yetkin G, Kuzucu Ç, Bayraktar M, Iraz M.** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Yoğun Bakımlarda yatan hastalarda ve hastane personelinde *Staphylococcus aureus* ve MRSA taşıyıcılığı. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2006**; 13: 91-3.
28. **Erdoğan H, Özgen B, Öksüz L, Gürler N, Töreci K.** A grubu beta-hemolitik streptokoklarda antibiyotik direnci ve makrolid direnç fenotipinin saptanması. *ANKEM Derg* **2003**; 17: 85-7.
29. **Leblebicioğlu H.** Telitromisin. *ANKEM Derg* **2004**; 18 (Ek 2): 170-3.
30. **Georges B, Brown L, Mazerolles M, et al.** Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Emergence of resistance to fusidik acid or fosfomycin during treatment with continuous infusion of vancomycin. *Presse Med* **1997**; 26: 502-6.

## İLETİŞİM

Prof. Dr. Jülide Sedef GÖÇMEN  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
KIRIKKALE  
e-posta: jsedef@yahoo.com