

Hastane İnfeksiyonlarından İzole Edilen MRSA Suşlarında Siprofloksasin ve Çoklu Antibiyotik Direnci

Dr. Mustafa ÖZYURT*, Dr. Ali ALBAY*,
Dr. Şinasi Taner YILDIRAN*, Dr. M. Ali SARAÇLI*,
Dr. Özgül KISA*, Dr. Hüseyin GÜN*

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bu çalışmada retrospektif olarak incelemeye alınan hastane infeksiyonu etkeni 415 *Staphylococcus aureus* izolatının 291'inde (%70) metisilin direnci belirlenmiştir. Bu dirençli izolatlarda ayrıca çeşitli antibiyotiklere ayrı ayrı ve çoklu direnç de araştırılmıştır. En düşük direnç netilmisinde (%11) ve en yüksek direnç sırasıyla tetrasiklin (%92), gentamisin (%91) ve tobramisin (%90)'de gözlenmiştir. Siprofloksasine direnç %67 oranında bulunmuştur. Suşların %66'sı gentamisin, tobramisin ve amikasin, %51'i bu aminoglikozidlerle birlikte siprofloksasine ve %14'ü siprofloksasin ve TMP-SMX'e dirençli bulunmuştur. Bunlardan metisilin ve siprofloksasine dirençli 64 *Staphylococcus aureus* izolatında makrodilüsyon ile araştırılan siprofloksasin duyarlılığı MIC₅₀ 8 µg/mL, MIC₉₀ 16 µg/mL olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, Metisilin Direnci, İn vitro Siprofloksasin Direnci, Çoklu Antibiyotik Direnci

SUMMARY

Ciprofloxacin and Multiantibiotic Resistance in MRSA Strains Isolated From Nosocomial Infections

In this study, 291 (70%) out of 415 *Staphylococcus au-*

reus isolates recovered as nosocomial infection pathogens were found to be resistant to methicillin. In these methicillin-resistant isolates, multi-drug and mono-drug resistance to various antibiotics were also investigated. The lowest resistance rate (11%) was observed for netilmicin, the highest (92%) was for tetracycline, and followed by gentamicin (91%) and tobramycin (90%). Ciprofloxacin resistance was found to be 67%. The 66 percent of strains were found to be resistant to gentamicin, tobramycin, and amikacin, 51 percent were resistant to these mentioned aminoglycosides plus ciprofloxacin and 14 percent were resistant to ciprofloxacin plus TMP-SMX of these, in 64 *Staphylococcus aureus* isolates which were resistant to methicillin and ciprofloxacin. Macrodilution method was used to determine MIC₅₀ and MIC₉₀ values for ciprofloxacin and they were found as 8 µg/mL and 16 µg/mL, respectively.

Key Words: *Staphylococcus aureus*, Methicillin Resistance, In vitro Ciprofloxacin Resistance, Multi-drug Resistance.

GİRİŞ

Stafilokoklar, hem immünitesi normal hem de immünyetmezliği olan hastalarda nozokomiyal ve toplum kökenli infeksiyonların başlıca nedenidir. Bu etkenler, ilk kez 1950'lerin sonları ile 1960'ların başlarında hospitalize hastalarda, önemli ölçüde mortalite ve morbiditeden sorumlu nozokomiyal patojen olarak izole edilmiştir (1,2). Penisillin-G'nin bulunması ile stafilokok infeksiyonları bir süre kontrol altına alınabilmiş fakat 1950'li yıllarda bu ve diğer bazı antibiyotik-

lere karşı da direnç gelişmesi sonucu stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde yeniden problemler ortaya çıkmıştır (3). Daha sonraları 1961 yılında metisilin kullanıma girmesiyle stafilokoklarda direnç sorununun çözüldüğü sanılırken, kısa bir süre sonra bu antibiyotige karşı da dirençli suşlar ortaya çıkmaya başlamıştır (4).

Stafilokoklardaki metisilin direnci bütün beta-laktam antibiyotikleri kapsayan intrinsik bir direnç olup, bu direncin biyokimyasal karşılığı penisilin bağlayan protein 2'dir (PBP-2'). Bu dirence bağlı olarak MRSA'ların büyük bir kısmında yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanların bir çoğuna da yüksek oranlarda direnç görülmektedir (1,2,4-7).

Suşların spesifik direnç paternleri, hastaneler arasında farklılık gösterebilmekle birlikte, direnç gelişebilen antibiyotikler arasında makrolidler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ve kinolonlar sayılabilmektedir (1,8,9).

MRSA'lar nozokomiyal infeksiyon nedeni olarak izole edildiklerinde etkenin eradikasyonundaki güçlüklerin yanısıra çoklu antibiyotik direnci göstererek önemli tedavi sorunlarına ve yüksek tedavi maliyetlerine yol açabilmektedir (1,3,4,8,10).

1980'lerin ortalarında piyasaya çıkan kinolonlar başlangıçta stafilokoklara oldukça etkili iken kullanımları yaygınlaştıkça, özellikle MRSA ve aynı zamanda metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)'larda çok hızlı direnç geliştiği gözlenmiştir. MRSA infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin alternatifi olarak siprofloksasinin kullanıldığı bir hastanede 18 aylık bir süre içerisinde siprofloksasine başlangıçta hiç direnç yok iken bu süre sonunda bakterilerin %78'inin dirençli hale geldiği bildirilmiştir (7). Bugün için florokinolonlara karşı MRSA'larda %50-90 arasında değişebilen oranlardaki bir dirençten söz edilmektedir (11). MRSA'lardaki siprofloksasin direnci için minimal inhibisyon konsantrasyonu (MIC) $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ olarak kabul edilmektedir (12,13).

Kinolonlara karşı bakteriyel direnç; kromozomal mutasyon sonucu geçirgenlikte azalma veya DNA-giraz enziminde yapısal değişiklik şeklinde gelişir. Bunun dışında klinik izolatlarda, plazmid kaynaklı florokinolon direncine henüz rastlanmamıştır (7,11,14,15). Klinik olarak kinolonlara

direnç gelişimi için, *S. aureus* suşlarındaki gyr A geninde lokalize olmuş 84 ve 85 aminoasit kodonlarında oluşabilecek tek mutasyonun yeterli olduğu ifade edilmektedir (15,16).

Özellikle immünsüpresif ve yoğun bakım hastalarında gelişen infeksiyonlar morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Sıklıkla tedavi esnasında infeksiyon veya kolonizasyondan sorumlu patojenlerde çeşitli antibiyotiklere direnç gelişimi özellikle bu grup hastalar için her zaman endişe verici olmuştur (17).

Biz de bu çalışmada özellikle değişik yoğun bakım üniteleri ve kliniklerde yatmakta olan hastalardan hastane infeksiyonu etkeni olarak izole ettiğimiz metisilin dirençli *S. aureus*'larda diğer antibiyotiklere karşı gelişen direnci de retrospektif olarak araştırmayı istedik. Ayrıca siprofloksasin direnci görülen MRSA izolatlarında gelişen bu direnci makrodilüsyon yöntemi kullanarak kantitatif olarak araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Ocak 95 - Mart 96 döneminde hastanemizin özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve değişik servislerinde yatmakta olan ve hastane infeksiyonu düşünülen hastalardan alınarak kliniğimiz bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerden etken olarak izole edilmiş 415 *S. aureus* suşuna ait antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelendi. National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile gerçekleştirilen bu çalışmaya metisilin, vankomisin, siprofloksasin, kloramfenikol, eritromisin, TMP-SMX, tetrasiklin, amikasin, gentamisin, tobramisin ve netilmisine ait sonuçlar dahil edildi (18). Bunlardan randomize olarak seçilen ve ID 32 Staph (Bio merieux, France) ile biyotiplendirmesi tekrarlanıp disk difüzyon yöntemi ile siprofloksasine dirençli olduğu saptanan 64 MRSA suşu, çalışmamızın ikinci kısmında kullanıldı. Söz konusu suşlarda NCCLS kriterlerine uygun olarak final ilaç konsantrasyonu 32 - 0.25 $\mu\text{g/mL}$ arasında olacak şekilde makrodilüsyon yöntemi ile siprofloksasin direnci kantitatif olarak çalışıldı. Siprofloksasin, hammadde olarak Bayer firmasınca sağlandı. Değerlendirmelerde; $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ MIC değerine sahip izolatlar duyarlı, 0.5 -2 $\mu\text{g/mL}$ orta duyarlı ve $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ dirençli olarak yorumlandı (19,20). Çalışmada kontrol suşu olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 kullanıldı.

BULGULAR

Retrospektif incelemeye alınan 415 *S. aureus* suşunun 291'inin (%70) MRSA ve 124'ünün (%30) MSSA olduğu görüldü. Bu suşların çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumu Tablo 1'de verilmiştir. MRSA ve MSSA izolatlarının hiçbirisinde vankomisine direnç saptanmadı. Tablo verilerine göre MRSA'larda en az direnç sırasıyla netilmisin (%11), TMP-SMX (%24) ve kloramfenikolde

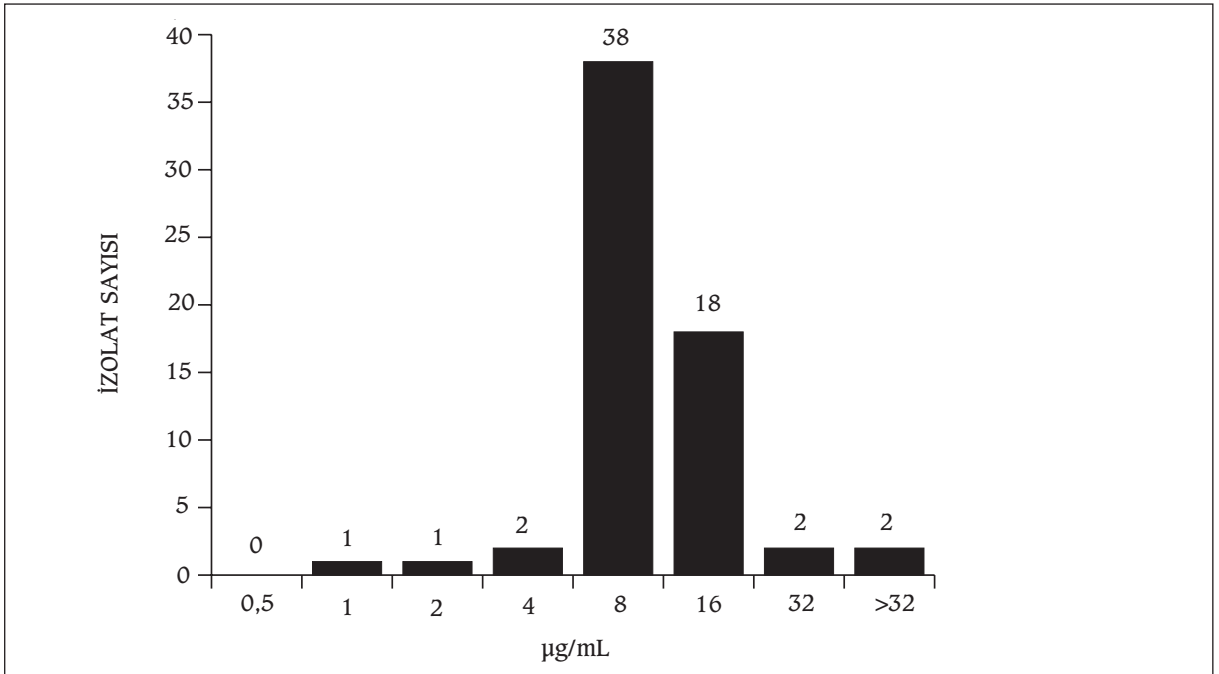
(%25) izlenirken; eritromisine %50, siprofloksasine %67, amikasinine %70, tobramisine %90, gentamisine %91 ve tetrasikline %92 oranında direnç bulunmuştur. MSSA'larda siprofloksasin direnci %18 olarak saptanmıştır. Çoklu antibiyotik direnci gösteren MRSA izolatlarının direnç profilleri ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre aminoglikozidlere (gentamisin, tobramisin ve amikasinin her üçüne de) dirençli bulunan izolat sayı-

Tablo 1. MRSA İzolatlarında Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumu.

Antibiyotik	Direnç(%)	Antibiyotik	Direnç (%)
Vankomisin	0	Siprofloksasin	67
Netilmisin	11	Amikasin	70
TMP-SMX	24	Tobramisin	90
Kloramfenikol	25	Gentamisin	91
Eritromisin	50	Tetrasiklin	92

Tablo 2. MRSA İzolatlarında (n: 291) Çoklu Direnç Durumu.

Antibiyotikler	Dirençli izolat sayısı	Yüzde (%)
Gentamisin + Tobramisin + Amikasin	192	66
Gentamisin + Tobramisin + Amikasin + Siprofloksasin	148	51
Siprofloksasin + TMP-SMX	41	14



Şekil 1. 64 MRSA İzolatına Ait Siprofloksasin MIC Dağılımları

sı 192 (%66) iken aminoglikozidler ve siprofloksasine dirençli izolat sayısı 148 (%51), siprofloksasin ve TMP-SMX'e birlikte direnç gösteren izolat sayısı ise 41 (%14) olarak saptanmıştır. Siprofloksasine dirençli 64 MRSA'da kantitatif olarak belirlenen MIC dağılımı ise Şekil 1'de verilmiştir. Buna göre MIC₅₀ değeri 8 µg/mL iken, MIC₉₀ 16 µg/mL olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Genellikle hastanelerde ciddi infeksiyonlardan sorumlu olan stafilokoklar metisiline dirençli olanlardır. Bu organizmalarda eski veya yeni çeşitli antimikrobiklere karşı hızla gelişen direnç, klinik uygulamalarda önemli sorunları da beraberinde getirmektedir (1,3-5). Özellikle hastane ortamında gelişen stafilokok infeksiyonlarının ampirik tedavisinde vankomisin ve teikoplaninin üstünlüğü bilinmektedir. Bu antibiyotiklerin aynı zamanda pahalı olmaları ve yan etkilerinin bulunmasından dolayı, ciddi infeksiyonlar dışında tedavide alternatif antibiyotiklerin olması her zaman için arzu edilir (4,5,13). Bu nedenle TMP-SMX, tetrasiklinler, rifampisin, bazı kinolonlar ve aminoglikozidler tedavide alternatif olarak kullanılmaktadır (21-23).

S. aureus izolatları içerisinde MRSA oranı bizim çalışmamızda ortalama %70 olarak saptanmıştır. Bu değer, literatürdeki verilerin bir çoğunun oldukça üzerinde olup bildirilen oranlar %12 ile %63.5 arasında değişmektedir (3,4,6,23-26).

Florokinolonlar özellikle aminoglikozidlerin tolere edilemediği MRSA infeksiyonlu hastalarda yaygın bir kullanım alanına sahip olup, tedavi sırasında bu antibiyotiklere direnç gelişimi sık karşılaşılan bir sorundur. *S. aureus*'ta dört farklı kinolon direnci mekanizması bildirilmiş olup siprofloksasine dirençli MRSA'larda diğer kinolonlara da çapraz direnç görüldüğü rapor edilmiştir (21). Çeşitli araştırmacıların çalışmalarında MRSA'larda bildirilen kinolon direnci, çalışmanın yapıldığı yıla, hastaların yatan veya ayakta hasta olmalarına ve yatan hastaların buldukları servislere bağlı olarak oldukça değişkenlik gösterebildiğinden, %5.3 ile %96 arasında değişen oranlar rapor edilmiştir (2,3,4,9,12,13,15, 21,23,27-30). MRSA'lara en etkili kinolonun %80 ile siprofloksasin olduğu bildirilmiş olmasına rağmen son yıllarda yaygın kullanım sonucu bu antibiyotige farklı oranlarda direnç bildirilmektedir (2). Büyükbaba ve arkadaşları, çeşitli araştırmalardan elde ettiği veriler doğrultusunda ül-

kemizdeki siprofloksasin direncinin %20-68 arasında olduğunu bildirirken kendi çalışmalarında bu direnç oranını %86.9 gibi oldukça yüksek olarak bulmuşlardır (21). Biz çalışmamızda %67'lik siprofloksasin direnci saptarken, Koç ve arkadaşları %63, Blumberg ve arkadaşları %91, Songur ve arkadaşları %93, Arman ve arkadaşları %96'lık siprofloksasin direnci bildirmişlerdir (2,13,23,30). Bu yüksek oranlar MRSA'lar da siprofloksasin direncinin genellikle birliktelik gösterdiğini veya kontrolsüz kullanımlarda kısa bir süre içerisinde patojenin direnç kazanabileceğini ortaya koymaktadır.

TMP-SMX direnci bu çalışmada %24 olarak bulunmuş olup, Büyükbaba ve arkadaşları %4.9, Koç ve arkadaşları %5.6, Songur ve arkadaşları %6, Arman ve arkadaşları %10, Öztürk ve arkadaşları %20, Peterson ve arkadaşları ise %50'lik direnç oranları bildirmişlerdir (2,3,21,23,28,30). Trimetoprim karşı kazanılan dirençte en sık gözlenen mekanizma plazmid veya transpozonlarda bulunan genler tarafından yeni, trimetoprim dirençli bir dihidrofolat redüktaz enziminin sentezlenmesidir. Bunun yanı sıra dihidrofolat redüktazın aşırı sentezine ya da permeabilitede azalmaya yol açan kromozomal mutasyonlara bağlı olarak da %2-10 oranında direnç gelişebileceği bildirilmektedir (21). TMP-SMX'in vankomisin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada MRSA infeksiyonlarında alternatif olarak başarı ile kullanılabilmesi vurgulanmıştır (30). Bu incelemede, MRSA'larda düşük oranda saptadığımız TMP-SMX direncinin pratikte önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Aminoglikozid direncinde en sık karşılaşılan mekanizma, genellikle plazmid kontrolünde olan, aminoglikozidleri modifiye eden enzimlerin varlığıdır. Bu enzimlerin sentezinden sorumlu olan genler çoğu kez transpozonlarla da taşınabilmekte ve bu nedenle aynı zamanda farklı grup antibiyotiklere de direnç gelişebilmektedir. Stafilokoklarda gentamisin direnci APH (2'')+ AAC (6') enziminin üretimine bağlı olarak oluşmaktadır. Bu enzim, tedavide kullanılan aminoglikozidlerin tümünü inaktive eder. Ancak netilmisin, amikasin ve tobramisin bu enzim ile daha az modifiye olduklarından in vitro duyarlılık testlerinde duyarlı bulunur. Oysa gentamisine dirençli tüm stafilokoklar, netilmisin, amikasin ve tobramisine de dirençli kabul edilir (21,29). Çalışmaya dahil ettiğimiz aminoglikozidlerden, gentamisine %91, tobramisine %90, amikasine

%70 ve netilmisine %11 oranlarında direnç saptanmıştır. MRSA'larda aminoglikozidlerin in vitro etkilerine yönelik çalışma yapan araştırmacılar Gürler ve arkadaşları, gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisine sırasıyla %76, %54, %33 ve %14 oranlarında direnç bildirmişlerdir (29). Benzer çalışmaların birinde gentamisin, amikasin ve netilmisin direnci sırasıyla; %71, %46, %4, diğerinde; %93.1, %63.2 ve %25.9 oranlarında rapor edilmiştir (28,31). Sadece gentamisin direnci olarak, Büyükbaba ve arkadaşları %88.5, Blanch ve arkadaşları %87, Koç ve arkadaşları %74, Öztürk ve arkadaşları ise %54 oranında direnç bildirmişlerdir (2,3,21,27). Bu verilerin ışığında gerek bu çalışmada gerekse diğer araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda diğer aminoglikozidlere göre netilmisine dikkati çekecek kadar yüksek oranda duyarlılık gözlenmiştir. Bunda, aminoglikozid direncinden sorumlu enzimin netilmisin üzerindeki modifiye edici etkisinin daha düşük düzeylerde gerçekleşmiş olabileceği ihtimali yanısıra bu grup antibiyotiklere ait kliniklerdeki kullanım politikalarının da rolü olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda 291 MRSA izolatının 145'inde (%50) saptadığımız eritromisin direncine karşılık, Blanch ve arkadaşları %88, Birengel ve arkadaşları %55.9, Öztürk ve arkadaşları %50 ve Arman ve arkadaşları %20 oranında direnç bildirirken Gürler ve arkadaşları stafilokokların genelinde %44'lük bir direnç rapor etmişlerdir (3,26,27,30,31).

MRSA'larda biz kloramfenikole karşı %25 oranında direnç saptarken, Savaş ve arkadaşları %26, Shanson %34, Gürler ve arkadaşları ise %18'lik direnç bildirmişlerdir (6,26,32).

Çalışmamızda MRSA'lara en yüksek direnç %92 ile tetrasikline karşı bulunmuştur. Öztürk ve arkadaşları %69 oranında direnç bildirirken, Peterson ve arkadaşları %62 ve Gürler ve arkadaşları %59'luk direnç rapor etmişlerdir (3,26,28). Tetrasikline karşı saptadığımız bu yüksek orandaki dirençten, söz konusu antibiyotik hastanede yaygın kullanımının sorumlu olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda 291 MRSA izolatında, aynı anda aminoglikozidlerden gentamisin, tobramisin ve amikasinin üçüne birden %66, bu aminoglikozidler ile birlikte siprofloksasine %51 ve siprofloksasin ile TMP-SMX'e aynı anda %14 oranlarında çoklu direnç belirlenmiştir. Tripoidi ve arka-

daşları yaptıkları çalışmalarda MRSA'larda %17 oranında çoklu direnç bildirirken Shanson çalışmasında MRSA'larda %40'tan fazla çoklu dirençten söz etmektedir (6,24). Aynı şekilde Büyükbaba ve arkadaşları, 61 MRSA'nın 55'inde (%90) gentamisin ve siprofloksasin direncinin birlikte olduğunu gözlemlemişlerdir (21). Arman ve arkadaşları 136 MRSA suşunun %90'ını TMP-SMX'e duyarlı bulurlarken bu duyarlı suşların %39'unda amikasin, eritromisin, klindamisin, siprofloksasin ve rifampisine çoklu direnç saptamışlardır (30). Bu veriler MRSA'lardaki çoklu direncin ne kadar ciddi boyutlarda olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Çalışmaya aldığımız MRSA ve MSSA suşlarından oluşan toplam 415 izolatta vankomisin direnci görülmemiştir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, siprofloksasine dirençli 64 MRSA izolatının antibiyotiplendirme ve biyotiplendirmeleri yeniden çalışıldıktan sonra dirençli izolatların MIC değerleri araştırıldı. Bu izolatlarda makrodilüsyon yöntemiyle saptadığımız MIC₅₀ değeri 8 µg/mL, MIC₉₀ değeri 16 µg/mL olarak bulundu. Benzer çalışmalarda bulunan MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerlerini; Klietmann ve arkadaşları 0.25 µg/mL - 0.5 µg/mL, Shalit ve arkadaşları her iki MIC değerini 8 µg/mL, Blumberg ve arkadaşları ise 32 µg/mL - 64 µg/mL olarak saptamışlardır (12,13,33). Literatürlerle kıyaslandığında saptadığımız MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerlerimizin, bazı çalışmalarda bildirilenlerden çok daha yüksek olmasının muhtemel sebepleri arasında, çalışmaların gerçekleştirildiği yıllarda siprofloksasin direncinin yaygın olmaması ve zamana bağlı olarak direncin hızla artması olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, çalışmada kullandığımız suşları, daha önceden disk difüzyon ile dirençli olduğunu saptadığımız suşlar arasından seçmiş olmamız da önemli olabilir. Ayrıca bu yüksek direnç, *S. aureus*'larda siprofloksasin ve metisilin direncinin birliktelik gösterebildiğinin bir kanıtı olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, *S. aureus*'ların neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonların empirik tedavisi için hastane izolatlarının antibiyotik direnç paternlerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle MRSA ile kolonize veya infekte hastaların mümkün olduğunca çabuk belirlenmesi, hem enfeksiyonun kontrolü için hem de hastaya uygun tedavinin erkenden başlanmasında gereklidir. Hastanede gelişen stafilokok enfeksiyonlarında metisi-

lin direnci yanında çoklu antibiyotik direnci diğer hastanelerin olduğu gibi hastanemizin de önemli bir sorunu olarak görülmektedir. Bu sorun özellikle immünsüpresif hastaların bulunduğu klinikler ve yoğun bakım üniteleri için daha ciddi boyutlarda gerçekleşmektedir. Günümüzde özellikle MRSA'ya bağlı stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde, siprofloksasine karşı son yıllarda giderek artan bir direnç gelişiminin gözlenmesinin yanısıra MRSA'larda gentamisin direncinin sıklıkla kinolon direnci ile birlikte bulunması bizim çalışmamızda da ilerisi için endişe verici olarak görülmüştür. Bu çalışmada siprofloksasine %67 ve gentamisine %91 oranında direncin bulunması bu endişemizin temelini oluşturmuştur. Bu nedenle birçok çalışmada rapor edilen aksine çalışmamızda, MRSA infeksiyonlarının tedavisinde siprofloksasinin vankomisine alternatif olamayacağı ortaya çıkmıştır. Siprofloksasinin bu infeksiyonların tedavisinde kullanılması halinde direnç gelişimini önlemek için uygun bir antibiyotik ile kombine edilmesi mutlaka tercih edilmelidir. Bununla birlikte etkili bir tedavi için bu bakterilerin antibiyotik direnç paternlerindeki değişimler klinik mikrobiyoloji laboratuvarı ile koordine edilerek yakından izlenmelidir. Ayrıca bu çalışmada en etkili antibiyotiklerin netilmisin ve TMP-SMX olduğu saptanmıştır. Ancak netilmisin, gentamisine direnç halinde tek başına tedavide kullanımı uygun olmadığından TMP-SMX'ün, ciddi infeksiyonlar hariç MRSA'ların neden olduğu diğer infeksiyonlarda vankomisine alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kloss W, Lambe JR. Staphylococcus. In: Balows A, Hausler WJ, Herman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds). Manual of Clinical Microbiology. Fifth edition, American Society for Microbiology, Washington DC, 1991:222-37.
2. Koç AN, Evrensel N, Kaymakçı G, Sümerkan B. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci, meropenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık. *Ankem Derg* 1996;10:433-7.
3. Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yatan hastalardan izole edilen stafilokokların antimikrobik maddelere duyarlılığı. *Ankem Derg* 1996;10:48-51.
4. Keskin K, Koşan E, Kocabeyoğlu Ö, Fidan A, Birinci İ. Klinik örneklerden izole edilen metisiline duyarlı ve dirençli stafilokokların değişik antibiyotiklere dirençlilik oranları. *Ankem Derg* 1995;4:327-31.
5. Akalın HE. Antimikrobiyal direnç; Bugünü ve yarını. *Ankem Derg* 1995;9:205-8.
6. Shanson DC. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*, in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. In: Caffeekey MT (ed). Clinical management and laboratory aspects; Dublin, Ireland, 1992;11-20.
7. Özinel MA. Gram olumlu bakteri infeksiyonlarında florokinolon ve glikopeptidler. *Ankem Derg* 1997;11:251-5.
8. Fritz H. Kayser. Methicillin and glycopeptide resistance in staphylococci: a new threat? *Curr Opin Infect Dis* 1995;8 (Suppl.1): 7-11.
9. Maple P, Hamilton MJ, Brumfitt W. Ciprofloxacin resistance in methicillin and gentamicin resistant staphylococcus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;6:22-4
10. Graninger W, Wenisch C, Hasenhüdl M. Treatment of staphylococcal infections. *Curr Opin Infect Dis* 1995;8 (Suppl. 1):20-8.
11. Neu HC. Pharmacological properties of ciprofloxacin. in; Ciprofloxacin monograph, Bayer AG, 1992;1-18.
12. Shalit I, Berger SA, Gorea A, Frimerman H. Wide spread quinolone resistance among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a general hospital. *Antimicrob Agents Chemother* Apr. 1989;5:93-4.
13. Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth K. Rapid Development of ciprofloxacin resistance in methicillin susceptible and resistant *S.aureus*. *J Infect Dis* 1991;163:1279-85.
14. Cooksey RC. Mechanisms of resistance to antimicrobial agents. In: Balows A, Hausler WJ, Herman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds). Manual of Clinical Microbiology. Fifth edition, American Society for Microbiology, Washington DC, 1991;1099-104.
15. Aydın MD, Büyükbaba Ö, Anđ Ö. İdrar yolu infeksiyonu etkeni *Enterobacteriaceae* suşlarında kinolon duyarlılığı. *Ankem Derg* 1996;10:19-23.
16. Fasching CE, Tenover FC, Slama TG, et al. gyrA mutations in ciprofloxacin resistant, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* from Indiana, Minnesota and Tennessee. *J Infect Dis* 1991;164: 976-9.
17. Kenneth VI R, Bodey GP. Infections in cancer patients: Uses of ciprofloxacin. In: Ciprofloxacin in Hematology and Oncology, Gemmell CG. (ed). Raven Health Care Communications, Raven Press Ltd, New York, 1993;15-25.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS document sixth informational supplement. M100-S6 M2-A5, Vol.15, December, 1995.
19. Sahn DF, Washington II JA. Antibacterial susceptibility tests: Dilution methods. In: Balows A, Hausler WJ, Herman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds). Manual of Clinical Microbiology. Fifth edition. American Society for Microbiology, Washington DC, 1991;1105-16.

20. Sanders CC, Sanders WE Jr, Thomas KS. Fluoroquinolone resistance in staphylococci: New challenges. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14 (Suppl 1):6-11.
21. Büyükbaba Ö, Nakipoğlu Y, Katrancı H, Derbentli Ş, Gürler N. *S.aureus* suşlarında çeşitli antibiyotiklere ve klorheksidine direnç. Ankem Derg 1998;12:70-6.
22. Turnidge J, Grayson ML. Optimum treatment of staphylococcal infections. Drugs 1993;45:353.
23. Songur M, Gülay Z, Yüce A, Yuluğ N. *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarının sağaltımında vankomisine alternatif seçim. Tümbay E, İnci R, Hilmi-oğlu S (edt), 3. Antimikrobik kemoterapi günleri: Klinik-Laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, Konferans - Simpozyum metinleri ve serbest bildiri özetleri, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:31,Sayfa 324, Poster No:10, 16-22 Mayıs 1997, Kuşadası.
24. Tripodi MF, Attanasio V, Adinolfi LE, Florio A, Cione P, Cuccurullo S, Utili R, Ruggiero G. Prevalence of antibiotic resistance among clinical isolates of methicillin resistant staphylococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:148-52.
25. Voss A, Milatovic D, Wallrauch SC, Rosdahl V, Braveny J. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:50-5.
26. Gürler N, Öngen B, Atilla Y, Kaygusuz A, Öksüz L, Töreci K. Gram pozitif koklarda seçimsiz duyarlılık deneylerinde saptanan direnç oranları. "10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi" Program ve poster özetleri, Ankem Derg 1995; 9:09, Poster No:7
27. Blanch DS, Lugeon C, Wenger A, Siegrist HH, Francioli P. Quantitative antibiogram typing using inhibition zone diameters compared with ribotyping for epidemiological typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1994;32:2505-9.
28. Peterson LR, Quick JN, Jensen B, et al. Emergence of ciprofloxacin resistance in nosocomial methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Arch Intern Med 1990;150:2151-5.
29. Gürler N, Kaygusuz A, Karayay S, Töreci K. Methicillin-Resistant Staphylococci isolated from pus since 1992 and aminoglycoside and quinolone resistance in these strains. Ankem Derg 1997;11:9-13.
30. Arman D, Tural D. Yara örneklerinden izole edilen MRSA suşlarının trimetoprim-sulfametoksazole ve bazı antibiyotiklere invitro duyarlılıkları. Ankem Derg 1996;10:428-32.
31. Birengel S, Kurt H, Boşça A, Balık İ, Tekeli E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilkokların metisilin direncine göre çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. İnfek Derg 1994;8:121-5.
32. Savaş L, Çetmeli C, Ağaç E, Dinç A, Özdemir A, Türkönmez B, Şimşek, F. Klinik örneklerden izole edilen koagülaz pozitif stafilkokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumları. Tümbay E, İnci R, Hilmi-oğlu S (edt), 3. Antimikrobik kemoterapi günleri: Klinik-Laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:31,Sayfa 323, Poster No:9, 16-22 Mayıs 1997, Kuşadası.
33. Klietmann W, Focht J, Nösner K. Comparative in vitro activity of ciprofloxacin against aerobic and anaerobic bacteria from clinical isolates. Arzneim-Forsch/ Drug Res 1987;6:37.

YAZIŞMA ADRESİ:

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖZYURT

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Mikrobiyoloji ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Etlik-ANKARA

9. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ve İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ 3-8 EKİM 1999 - ANTALYA

KONGRE SEKRETERLİĞİ:

KLİMİK 99

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı 26040 ESKİŞEHİR

Tel: 0.222.239 29 79 (7055, 7072, 7053) Tel-Faks: 0.222.239 95 77

E-mail: klimik99@ogu.edu.tr