

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

GRAM POZİTİF KOKLARIN İN VİTRO KİNOPRİSTİN / DALFOPRİSTİN
DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI VE DİĞER BAZI ANTİBİYOTİKLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. VEYSEL DOĞANAY

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. AHMET KİZİRGİL

ELAZIĞ / 2005

DEKANLIK ONAYI

.....
DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartlarına uygun bulunmuştur.

.....
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez, tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Ahmet KIZIRGİL
Danışman

.....

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda büyük desteğini ve yardımını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a, Prof. Dr. Zülal Aşçı TORAMAN, Prof. Dr. Adnan SEYREK, danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ahmet KİZİRGİL, Yrd. Doç. Dr. Yasemin BULUT ve Uzm. Dr. Yusuf YAKUPOĞULLARI' na teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız ve her zaman yardımlarını esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimim ve tez çalışmalarım sırasında yardımcı olan teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1 Kinopristin/dalfopristin	8
4.1.1 Etki mekanizması	8
4.1.2 Farmakokinetik özellik	10
4.1.3 Etki spektrumu	10
4.1.4 Direnç gelişimi	12
4.1.5 Yan etkiler	13
4.1.6 Klinik kullanım	13
4.1.7 Doz ve uygulama	14
4.2 Gram pozitif koklar	14
5. GEREÇ VE YÖNTEM	17
5.1 Örneklerin alınması ve işlenmesi	17
5.1.1 Kullanılan besiyerleri	19
5.2 Bakteri türlerinin tanımlanması	20
5.2.1 Bakteri türlerinin tanımlanmasında kullanılan testler ve yorumları	20
5.2.1.1 Katalaz testi	20
5.2.1.2 Koagülaz testi (Tüp yöntemi)	20
5.2.1.3 Streptokok grup tayini	21
5.2.1.4 PYR (L-pyrolidonyl-beta-naphthamide hydrolyse) testi	21
5.2.1.5 Optokin duyarlılık testi	21
5.2.1.6 %6.5'lik NaCl Agarda üreme ve Eskülin Hidrolizi	22
5.2.2 Stafilokok türlerinin tanımlanması	23
5.2.3 Streptokok türlerinin tanımlanması	23
5.3 Antibiyotik duyarlılık testleri	24
5.3.1 Muller-Hinton agar	24

	<u>sayfa no</u>
5.3.2 Kullanılan antibiyotik diskleri	24
5.3.3 Kullanılan E-Test şeritleri	25
5.3.4 Disk diffüzyon testinin yapılışı	25
5.3.5 E-test yöntemi	28
6. BULGULAR	29
7. TARTIŞMA	34
8. KAYNAKLAR	47
9. ÖZGEÇMİŞ	60

TABLULAR LİSTESİ

		<u>Sayfa No</u>
Tablo 1	Çalışmaya alınan bakterilerin soyutlandığı klinik örneklerin dağılımı	18
Tablo 2	Stafilokok suşlarının antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları	26
Tablo 3	Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları	26
Tablo 4	<i>Streptococcus pneumonia</i> suşlarının antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları	27
Tablo 5	Diğer streptokok suşlarının antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları	27
Tablo 6	E-test Yönteminde kullanılan antibiyotikler ve duyarlılık sınırları	28
Tablo 7	Klinik örneklerden izole edilen bakterilerin dağılımı	29
Tablo 8	Stafilokok suşlarının metisilin duyarlılıklarına göre dağılımı	30
Tablo 9	Metisiline duyarlı stafilokok suşlarının antibiyotik duyarlılık yüzdeleri	30
Tablo 10	Metisiline dirençli stafilokok suşlarının antibiyotik duyarlılık yüzdeleri	31
Tablo 11	Streptokok türlerinin antibiyotik duyarlılık sonuçları (%)	32
Tablo 12	Streptokokların glikopeptid ve kinopristin/dalfopristin duyarlılık Sonuçları (%)	32
Tablo 13	Stafilokok suşlarına karşı kinopristin/dalfopristinin invitro etkinliği	38
Tablo 14	Streptokok suşlarına karşı kinopristin/dalfopristinin invitro etkinliği	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

		<u>Sayfa No</u>
Şekil 1	Kinopristinin kimyasal yapısı	9
Şekil 2	Dalfopristinin kimyasal yapısı	9
Şekil 3	Kinopristin/dalfopristin kimyasal yapısı	10

1. ÖZET

Günümüzde enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibakteriyel ilaçların tür ve sayısında artışlar olmasına rağmen, son yıllarda, birden fazla sayıda ilaca dirençli stafilokok, enterokok ve diğer bazı Gram pozitif kokların neden olduğu enfeksiyonların sıklığında artış olmuştur. Bu mikroorganizmalar, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı sıklıkla direnç geliştirmekte ve neden oldukları enfeksiyonların tedavisinde sorunlarla karşılaşmaktadır.

Türkiye’de henüz kullanıma girmemiş olan kinopristin/dalfopristin, streptogramin grubundan parenteral uygulanabilen ilk antibiyotiktir. Her iki komponent de bakteriyel ribozomun 50S alt birimine geri dönüşümsüz bağlanarak etki gösterir.

Bu çalışmada Haziran 2004 - Mart 2005 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı’na gönderilen örneklerden soyutlanan 300 Gram pozitif kokun invitro kinopristin/dalfopristin ve diğer yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı. Klasik bakteriyolojik yöntemler kullanılarak tür düzeyinde tanımlanan 41 *Staphylococcus aureus*, 52 *Staphylococcus epidermidis*, 17 *Staphylococcus saprophyticus*, 16 *Staphylococcus hominis*, 5 *Staphylococcus haemolyticus*, 3 *Staphylococcus warneri*, 2 *Staphylococcus schleiferi*, 5 *Staphylococcus caprae*, 44 *Enterococcus faecalis*, 22 *Enterococcus faecium*, 5 *Enterococcus avium*, 3 *Enterococcus hirae*, 27 *Streptococcus* spp., 16 D grubu Streptokok, 6 A grubu Streptokok, 6 B grubu Streptokok ve 3 *Streptococcus pneumoniae* suşu çalışmaya alındı. Bu suşların antibiyotik duyarlılıkları disk diffüzyon yöntemiyle araştırıldı.

Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşlarının tamamı, *E. faecalis* suşlarının %14'ü ve *E. faecium* suşlarının %73'ü kinopristin/dalfopristine duyarlı bulundu. Yapılan duyarlılık testinde stafilokok suşlarının metisilin duyarlılığı %66.1, eritromisin duyarlılığı %62.2, siprofloksasin duyarlılığı %66.3, klindamisin duyarlılığı %89.1, rifampisin duyarlılığı %94.8 olarak; streptokok suşlarının eritromisin duyarlılığı %65.3, siprofloksasin duyarlılığı %45.9, kloramfenikol ve gentamisin duyarlılıkları sırasıyla %84.6, %85.2 olarak saptanmıştır.

Yapılan bu çalışma ile henüz ülkemizde kullanıma girmemiş, ancak yakın bir gelecekte enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde sık başvurulması muhtemel bir antibiyotik olan kinopristin/dalfopristin kombinasyonunun stafilokok ve streptokok suşlarına karşı etkinliğinin test edilmesi amaçlandı. Çalışmaya alınan bakterilerin diğer bir çok antibiyotiğe duyarlılıkları eş zamanlı saptanarak bu yeni ilacın etkinliğinin, halen kullanımda olan diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması sonucunda klinik uygulamalarda tedaviyi yönlendirici sonuçların elde edileceğini tahmin etmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kinopristin/dalfopristin, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., KNS, disk diffüzyon.

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF IN VITRO SUSCEPTIBILITY OF GRAM POSITIVE COCCI TO QUINOPRISTON/DALFOPRISTIN AND COMPARING THE ACTIVITY OF THIS DRUG WITH SOME OF OTHER ANTIBIOTICS'

Although there is a rapid development in the antibacterial therapy during the recent years, the prevalence of the infections caused by multi-drug-resistant staphylococci, enterococci and some other clinical important Gram-positive cocci has been increased. These organisms are often found as resistant to many widely used antibiotics and some therapeutic problems have been emerged in the infections of these organisms.

Quinopristin/dalfopristin which is not in use in Turkey yet, is the first parenterally usable streptogramin antibiotic. The drug acts via irreversible binding the both components to subunit of 50S bacterial ribosome.

In this study, we aimed to investigate in vitro activity of quinopristin/dalfopristin and the other widely used antibiotics 300 Gram-positives cocci which were isolated from clinical samples in Clinic Microbiology Laboratory of Firat University Medical School between June 2004 - March 2005. Of these strains 41 were identified as *Staphylococcus aureus*, 52 were *Staphylococcus epidermidis*, 17 were *Staphylococcus saprophyticus*, 16 were *Staphylococcus hominis*, 5 were *Staphylococcus haemolyticus*, 3 were *Staphylococcus warneri*, 2 were *Staphylococcus schleiferi*, 5 were *Staphylococcus caprae*; 44 were identified as *Enterococcus faecalis*, 22 were *Enterococcus faecium*, 5 were *Enterococcus avium* and 3 were *Enterococcus hirae*; 27 were identified as *Streptococcus* spp., 16 were Group D Streptococci, 6 were Group A streptococci, 6 were Group B streptococci and 3 were *pneumococci*.

In the disc diffusion antibiogram, 100% of *S. aureus* and CoNS strains, 14% of *E. faecalis* strains 73% of *E. faecium* strains were detected as susceptible to quinopristin/dalfopristin.

In the susceptibility test, 66.1% of staphylococci strains found as susceptible to methicillin, 62.2% to erythromycin, 66.3% to ciprofloxacin, 89.1% to clindamycin, 94.8% to rifampin; 65.3% of streptococci strains found as susceptible to erythromycin, 45.9% to ciprofloxacin, 84.6%, 85.2% to chloramphenicol and gentamycin, orderly.

In this study, we aimed to investigate the efficacy of quinopristin/dalfopristin combination which is not in use in Turkey yet but probably in near future will be one of the most often used antibiotics to infections diseases, to staphylococci and streptococci. By the way of measuring the efficacy a group of other antibiotics to the aim of comparing the activity of this new drugs with the others, we supposed to reach clinically usable data which is very helpful to drive rate of the therapy.

Key Words: Quinopristin/dalfopristin, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., CoNS, disk diffusion.

3. GİRİŞ

Son yıllarda, çok ilaca dirençli Gram pozitif kokların özellikle *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokok (KNS), viridans streptokok ve enterokokların neden oldukları enfeksiyonların sıklığı artmaktadır. Bu organizmalar içinde en fazla dikkat çeken metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve enterokoklardır. Bu suşların neden oldukları bakteriyemi oranı 1980'li yıllar da %100'den fazla artmıştır (1). Son yıllarda yapılan çok merkezli bir çalışmada ise KNS, *S.aureus* ve enterokokların bakteriyemik atakların %59'undan sorumlu olduğu tespit edilmiştir (2).

Bu mikroorganizmalar son yıllarda yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı direnç kazanmışlardır. Örneğin *Streptococcus pneumoniae* beta-laktam'lar ve makrolidlere, viridans streptokoklar beta-laktam'lar ve aminoglikozidlere, enterokoklar vankomisin, teikoplanin, ve aminoglikozid ve penisiline, stafilokoklar beta-laktam'lar, makrolidler, linkozamidler ve aminoglikozidlere karşı sıklıkla dirençlidirler ve bu nedenle etken oldukları enfeksiyonların tedavisi oldukça zordur (3). 1990-1992 yılları arasında uluslararası hastane enfeksiyonlarını koruma çalışmaları göstermiştir ki; hastanede yatan hastalardan izole edilen KNS'ların %50'sinden fazlası metisiline dirençli ve yine KNS'ların %70'ine yakını makrolidlere, klindamisine, tetrasikline, trimetoprim/sulfometoksazole ve kloramfenikole karşı dirençlidir (4).

Son birkaç yıldır enterokoklar yaygın olarak kullanılan antibiyotik ajanlara karşı dirençli olmaya başlamışlardır. Bununla birlikte vankomisine dirençli enterokokların (VRE) sıklığının artması dikkat çekicidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Uluslararası Hastane Enfeksiyonlarını Koruma Çalışmaları Raporu'nda; 1 Ocak 1989

ile 30 Ocak 1993 tarihleri arasında hastane kaynaklı VRE'lerin oranının 20 kat arttığı bildirilmiştir (5). Son raporlarda VRE oranının artmaya devam ettiği yönündedir (6).

Benzer şekilde ABD'nde stafilokoklar birincil hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olarak izole edilmeye devam etmektedir ve metisiline direnci sıklığının *S. aureus* suşlarında %18 ve KNS'larda ise %70-80 arasında olduğu bildirilmiştir (7). Avrupa'da ise MRSA sıklığı %12.8 civarındadır (8).

Günümüzde Glikopeptid antibiyotikler, vankomisin ve teikoplanin, çok ilaca dirençli Gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde tek başına alternatif olmuşlardır. Bununla birlikte, glikopeptid antibiyotiklerin devamlı etkin ve etkili olmaması veya çok iyi tolere edilememesi, nefrotoksik veya ototoksik yan etkilerinin olabilmesi gibi sakıncalarının olması hastane kaynaklı Gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde kısıtlamalara neden olmaktadır (9).

Henüz Türkiye'de kullanıma girmemiş olan kinopristin/dalfopristin kombinasyonu, streptogramin olarak bilinen, yarısentetik ve parenteral uygulanan ilk antibiyotiktir. 1999 yılında FDA tarafından vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VREF) enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması önerilmiştir (10). Kinopristin/dalfopristin Gram pozitif patojenlerden özellikle MRSA, viridans streptokok ve VREF'a karşı invitro etkilidir. Preklinik ve klinik çalışmalar bu organizmaların bakteriyemi ve kateter ilişkili enfeksiyonlarının da dahil olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir (9).

Gram pozitif bakteri enfeksiyonların sıklığındaki artışa paralel olarak günümüzde bu etkenlerin antibiyotiklere gösterdikleri direnç oranlarının da yükseldiği bildirilmektedir (11,12). Tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bu grup enfeksiyonların tedavisinde yeni ve etkili bir ilaç olan kinopristin/dalfopristin kullanılabilecektir.

Çok ilaca dirençli Gram pozitif patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi, tedavide birden fazla ilacın kombinasyonunu ve vankomisin veya teikoplanin gibi son seçenek ilaçların kullanılmasını gerektirmektedir. Bu da, hastalıkların tedavisinin uzamasına ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan, dirençli mikroorganizmaların yüksek prevalansından dolayı vankomisin ve teikoplanin gibi son seçenek ilaçların daha yoğun kullanılması bu ilaçlara karşı direnç gelişiminin gittikçe artmasına neden olmaktadır.

Tüm bu nedenlerden dolayı dirençli patojenlere karşı yeni ve etkin ilaçların kullanılması zorunluluk haline gelmiştir. Kinopristin/dalfopristin çok ilaca dirençli Gram pozitif patojenlerin tedavisinde yeni ve etkili bir antibiyotiktir. Bu çalışmada Türkiye’de henüz kullanıma girmemiş, ancak yakın bir gelecekte kullanılması muhtemel olan Kinopristin/dalfopristin’in Gram pozitif koklara karşı invitro etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

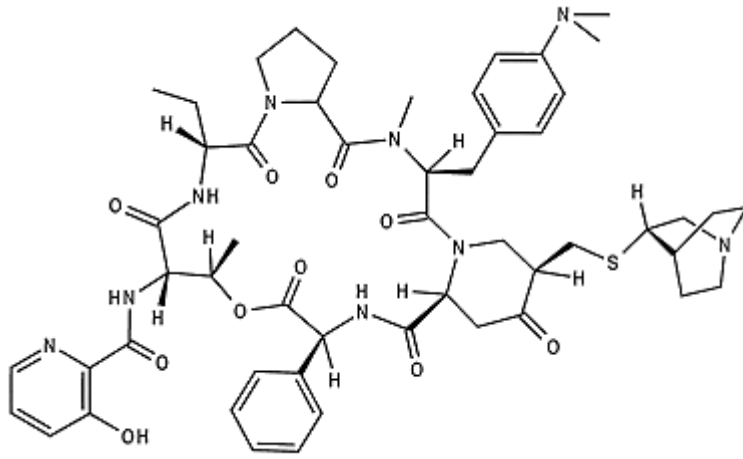
4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kinopristin/dalfopristin

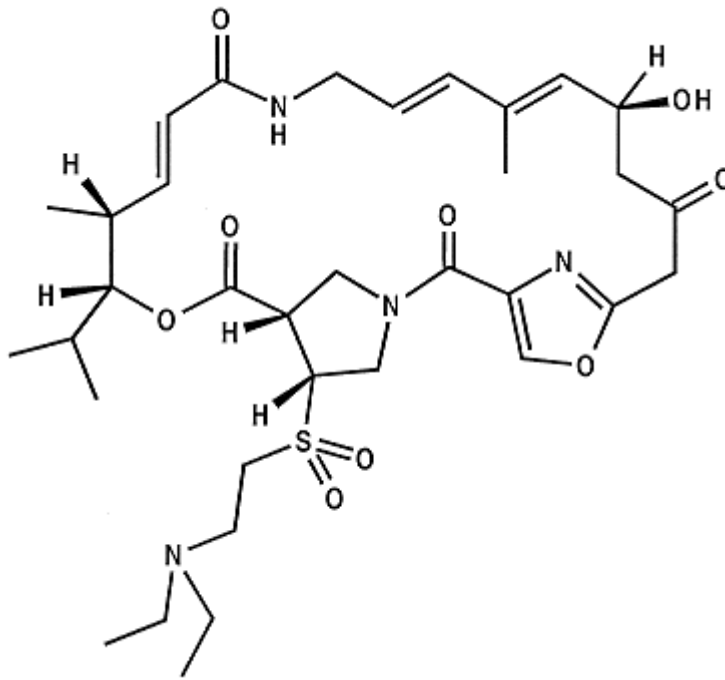
Kinopristin/dalfopristin; pristinamisinin yarısentetik türevleridir. Pristinamisin *Streptomyces priatinaespiralis*'ten elde edilen doğal bir antibiyotiktir. Suda çözünmez ve sadece ağız yoluyla uygulanabilir. Kinopristin/dalfopristin ise suda çözünür ve parenteral uygulanabilir. Kinopristin pristinamisin IA türevi olup, streptogramin A sınıfındandır. Dalfopristin ise pristinamisin IIB'den köken alan streptogramin B sınıfı bir antibiyotiktir. Her iki komponent sınırlı antibakteriyel etki gösterirken, kombinasyon halinde sinerjik etkileşme sonucu yaklaşık 100 kat aktivite artışı gözlenir. Bu kombinasyonun yurt dışında 30:70 oranında kinopristin/dalfopristin içeren parenteral ticari preparatı (Synercid^R) bulunmaktadır (13 - 17).

4.1.1. Etki mekanizması

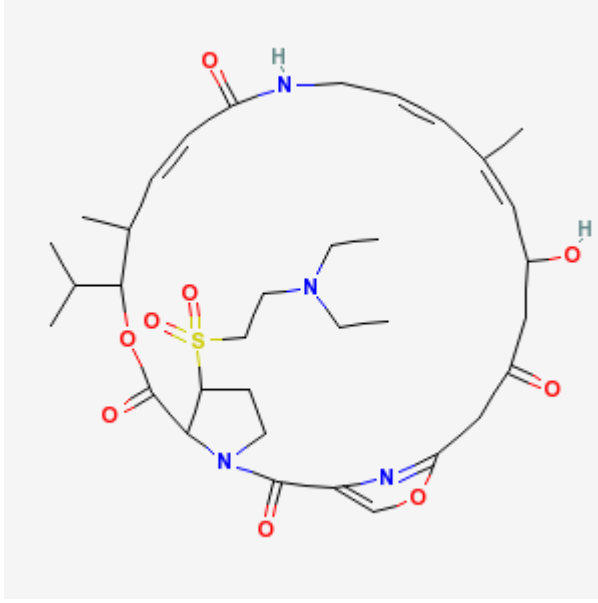
Her iki komponent de bakteriyel ribozomun 50S alt birimine bağlanarak etki gösterir. Bu bağlanma geriye dönüşümsüzdür ve sonuçta stabil kinopristin-ribozom-dalfopristin kompleksi oluşur. Kinopristin aminoçil-tRNA kompleksinin ribozoma bağlanmasını önleyerek peptid zincirinin uzamasını inhibe eder. Dalfopristin ise peptidil transferaz enzimini etkisiz hale getirir. Böylece dalfopristin protein sentezinin erken basamağını, kinopristin ise son basamağını bloke eder. Oluşan etki çoğunlukla bakteriyostatik, bazı etkenlere karşı ise bakterisidaldir (13 - 19).



Şekil 1. Kinopristinin kimyasal yapısı.



Şekil 2. Dalfopristinin kimyasal yapısı.



Şekil 3. Kinopristin/dalfopristinin kimyasal yapısı.

4.1.2. Farmakokinetik özellikleri

İntravenöz infüzyon şeklinde uygulanan kombinasyon %30 oranında kinopristin, %70 oranında dalfopristin içerir. Kinopristin/dalfopristin karaciğerde metabolize edildikten sonra büyük oranda safra yoluyla dışkıya atılır. İdrarla atılım oranı düşük olup %15-19'dur. Eliminasyon yarı ömrü kinopristin için 1 saat, dalfopristin için 45 dakikadır (13 - 16).

Kinopristin/dalfopristin hücre içi aktiftir, makrofajlarca alınır, burada hücre dışı konsantrasyonun 30-50 katına ulaşabilir. Proteinlere bağlanma oranı kinopristinde %11, dalfopristinde ise %26'dır. Santral sinir sistemine ve placentaya geçmemektedir (14).

4.1.3. Etki spektrumu

İn vitro antibiyotik duyarlılık testleri göstermiştir ki; kinopristin/dalfopristin en önemli özelliği, çoklu antibiyotik direncine sahip Gram pozitif bakterilere karşı etkili olmasıdır. Yapılan invitro çalışmalarda kinopristin/dalfopristin *Streptococcus pyogenes*,

viridans streptokoklar, *Streptococcus agalactiae*, ile penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* kökenleri üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (12,15-17, 21- 25).

Kinopristin/dalfopristin streptokokların yanı sıra MSSA kökenleri üzerine de bakterisidal etki göstermektedir. MRSA kökenleri ile KNS kökenleri üzerine de güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir (12,15-17, 21-23, 25-27).

Kinopristin/dalfopristin kombinasyonu vankomisine duyarlı *Enterococcus faecium* (VSEF) ve Van-A (vankomisin ve teikoplanin dirençli) ve Van-B (vankomisin dirençli, teikoplanin duyarlı) direnç tipine sahip *Enterococcus faecium*'a karşı bakteriyostatik etkilidir. Dalfopristine karşı intrinsek dirence sahip olması nedeni ile kombinasyon *Enterococcus faecalis* kökenlerine düşük düzeyde bakteriyostatik etki göstermektedir. Bu nedenle *Enterococcus faecalis* kökenleri kinopristin/dalfopristine dirençli kabul edilirler (12-17, 21-23, 25-27).

Kinopristin/dalfopristin pnömokok dışındaki solunum yolu patojenlerinden *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumonia* üzerine etkili olduğu halde, *Haemophilus influenzae*'ye karşı yetersiz antimikrobiyal etki göstermektedir (14-17, 25).

Anaerop mikroorganizmalardan *Clostridium* türleri, peptokok ve peptostreptokok türleri, *Propionibacterium acnes*, *Lactobacillus*, *Prevotella* ve *Porphyromonas* türleri kinopristin/dalfopristine duyarlıdır (13-17, 21, 25).

Neisseria gonorrhoeae, *N. meningitidis*, *Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae*, *M.hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes* ve *Corynebacterium leikeium* da kinopristin/dalfopristine duyarlıdır (14, 15, 18).

Kinopristin/dalfopristinin *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri üzerine antibakteriyel etkisi yoktur (14, 15, 18).

The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (20)'in belirlediği kriterlere göre kinopristin/dalfopristin Gram pozitif mikroorganizmalar *E. faecium*, stafilokok ve streptokok (*Streptococcus pneumonia* dahil)'a karşı disk diffüzyon yöntemiyle antimikrobiyal duyarlılık kriterleri olarak ≤ 15 mm dirençli; 15mm -19mm orta duyarlı; ≥ 19 mm duyarlı kabul edilmektedir. Bu değerlere uyan MİK değerleri ise; ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ duyarlı; 2 $\mu\text{g/ml}$ orta duyarlı; ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ dirençli olarak önerilmektedir.

4.1.4 Direnç gelişimi

Kinopristin/dalfopristine karşı direnç üç mekanizmayla meydana gelir. Bunlardan en önemlisi, plazmit aracılığı ile kazanılan ribozomal hedef değişikliğidir. 23S rRNA'daki adenin metilasyonu ile oluşan bu değişiklik kinopristinin yanı sıra makrolid ve linkozamid direncine de sebep olur. Yapısal olarak eksprese ediliyorsa dalfopristin duyarlılığı bu mekanizmadan etkilenmez. Bu kökenler $\text{MLS}_{\text{B/C}}$ olarak adlandırılır (19,28,29). Daha az rastlanan diğer iki direnç mekanizması ise ilacın enzimatik yıkılımı ve dışa atılımdır. Bazı stafilokok ve enterokok kökenlerinde kinopristini inaktive eden hidrolaz ve dalfopristini inaktive eden asetiltransferaz enzimleri saptanmıştır. Aktif dışa atılım mekanizması ile KNS'larda dalfopristine karşı direnç gelişimi gözlenmiştir (19,28,30). Kombinasyonun bir üyesine karşı direnç geliştiren bakterilerde kinopristin/dalfopristinin bakterisidal etkisi ortadan kalkar, ancak bakteriyostatik etki devam eder (28,30).

4.1.5 Yan etkiler

En sık görülen yan etkisi; enjeksiyon alanında inflamasyon, ağrı ve/veya flebittir. Atralji ve miyalji de sık görülmektedir ve tedavinin kesilme nedeni olabilmektedir. Bulantı, kusma, diyare, döküntü ve kaşıntı diğer yan etkiler arasında sayılabilir (13,18).

4.1.6 Klinik kullanım

Kinopristin/dalfopristin İngiltere’de deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile hastane kaynaklı pnömoni ve *E.faecium* enfeksiyonlarında başka tedavi seçeneği olmadığına kullanılmak üzere lisans almıştır. ABD’de vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* (VREF)’un neden olduğu ciddi ve hayatı tehdit edici enfeksiyonlar ile komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, etken mikroorganizma duyarlı ise kinopristin/dalfopristin kullanılmaktadır (19).

Kinopristin/dalfopristinin Gram pozitif etkenlerin özellikle de dirençli mikroorganizmaların (penisilin dirençli pnömokoklar, MRSA ve VREF gibi) neden olduğu komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, intra-abdominal enfeksiyonlar, hastane kökenli pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, endokardit, kateter ilişkili bakteriyemi ile nedeni bilinmeyen bakteriyemilerde kullanılması önerilmektedir (13,14,31,32).

Çocuklarda kinopristin/dalfopristin kullanımına ilişkin çalışmalarda bakteriyel endokarditli olgularda ve organ transplantasyonu yapılmış hastalardaki enfeksiyonlarda başarılı sonuçlar alınmıştır (33,34). Karaciğer veya böbrek fonksiyonları yetersiz çocuk hastalarda dahi kinopristin/dalfopristinin iyi tolere edildiği belirtilmiştir (33, 34).

4.1.7 Doz ve uygulama

Kinopristin/dalfopristin kombinasyonunun %5 glikoz veya dekstroz solüsyonu içinde, en az 60 dakika süreyle, periferik veya santral venöz kateterden infüzyon şeklinde uygulanması önerilmektedir. Ciddi hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kinopristin/dalfopristin 8-12 saat arayla 7.5 mg/kg dozda, 7-10 gün kullanılmalıdır (13-15).

4.2 Gram pozitif koklar

Gram pozitif koklar toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. *S. aureus* yara enfeksiyonlarının en sık nedeni iken KNS'lar hastanede yatan hastalarda kan enfeksiyonlarının en sık nedenlerinden biridir. Enterokoklar hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen bakteriler arasında ikinci veya üçüncü sırada yer almaktadır. Toplumdan kazanılmış enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biri olan pnömokoklar sinüzit, otitis media, alt solunum yolu enfeksiyonları, bakteriyemi, menenjit ve süperatif enfeksiyonların sık nedenlerindedir (35).

Stafilokoklar insan mukoz membran ve deri florasının normal bir üyesidir. Karbonhidratları fermente eder ve kültürde ürettiğinde beyazdan koyu sarıya kadar değişen pigment üretimi ile karakterizedir. Patojen stafilokoklar eritrositleri hemolize eder, plazmayı koagüle eder ve birçok hücre dışı enzim ve toksin üretirler. Otuz yakın türü olan stafilokoklar içinde klinik öneme sahip olan türler *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus*'tur (36, 37).

Streptokoklar; *S. pyogenes* (A grubu), *S. agalactiae* (B grubu) ve Enterokokları (D grubu) içeren, yirmiye yakın türü bulunan karışık bir bakteri grubudur. Kanlı agar

besiyerinde alfa, beta veya gama hemoliz yaparlar ve birçok hücre dışı madde ve enzim salgırlar. Hücre duvarı polisakkarid antijenlerine göre A, B, C diye adlandırılan gruplara ayrılırlar. *S. pneumoniae* ve viridans streptokoklar hücre duvarı antijenlerine göre hiçbir gruba dahil edilmemektedir. Bazıları insanlarda normal flora üyesi olarak bazıları da ciddi enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadırlar (36, 37).

Pediococcus, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Aerococcus* ve *Gemella* üreme ve yapısal özellikleri bakımından viridans streptokoklara benzeyen diğer Gram pozitif koklardır (36, 37).

1961 yılında yarısentetik penisilinlerin üretilmesiyle penisilin direncinin ortaya çıkması aynı zamana rastlamaktadır (38). Sonraki yıllarda penisilinaza dirençli metisilin keşfini metisilin direncinin ortaya çıkışı izlemiştir. Metisilin direnci çoğunlukla MecA geni tarafından kodlanmaktadır. Bu genin ekspresyonu, beta-laktam antibiyotiklerin bağlandığı penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) yapısal değişimlere neden olarak, beta-laktamlara afinitesi düşük yeni bir PBP (PBP-2a) üretimine ve böylelikle tüm penisilinlere, sefalosporinlere ve karbapenemlere karşı direnç gelişimine yol açmaktadır. Metisiline dirençli stafilokokların büyük bir kısmı, çoklu dirençli suşlar olup, aynı zamanda aminoglikozidlere ve kinolonlara direnç göstermektedir (37).

Enterokoklar özellikle sefalosporinler olmak üzere yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı intrensek olarak dirençlidirler. Modifiye edici enzim üretimiyle aminoglikozidlere karşı direnç geliştirmektedirler (35). Enterokoklarda glikopeptid direnci, plazmidlerle veya kromozomal olarak kodlanan Van-A, Van-B ve Van-C genleri aracılığı ile ilacın bağlandığı reseptörlerdeki farklılaşma sonucu oluşurken; stafilokoklarda hücre duvar yapısının değişimi sonucu reseptörün kaybedilmesi veya

direkt olarak reseptörün değişime uğrayarak ilacın bağlanması mümkün olmaması sonucu geliştiği bildirilmiştir (37, 39).

Gram pozitif kokların neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde çoğunlukla vankomisin ve teikoplanin kullanılmaktadır. *E. faecium*, KNS ve *S. aureus* suşlarında glikopeptid duyarlılığında azalma olduğu bildirilmiştir (40, 41). Ayrıca, glikopeptidlerin proteinlere bağlanma oranının yüksek olması, dokulara geçişinin zayıf olması, nefrotoksik ve ototoksik gibi ciddi yan etkilerinin olabilmesi, diğer antibiyotiklerle sinerjik etkisinin tam olarak öngörülememesi ve antibakteriyel etkisinin yavaş olması gibi nedenlerle uygulamaları esnasında bazen başarısız sonuçlar oluşmaktadır (37, 41, 42).

Vankomisin dirençli enterokok ve MRSA gibi çok ilaca dirençli Gram pozitif bakterilerle oluşan enfeksiyonların yaygınlaşması, tedavide kaçınılmaz değişikliklere gidilmesini zorunlu hale getirmiştir. Nispeten yeni bir antibiyotik olan kinopristin/dalfopristinin etkili bir tedavi alternatifi olabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmaların sonuçları, kinopristin/dalfopristinin çeşitli Gram pozitif organizmaların neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve hastane kaynaklı pnömoni tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotikler kadar etkili olduğunu göstermektedir (43).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2004 ile Mart 2005 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi polikliniklerine başvuran veya çeşitli nedenlerden dolayı yatarak tedavi gören hastalardan enfeksiyon etkeni olarak soyutlanan 300 Gram pozitif kok çalışmaya alındı. Klasik bakteriyolojik yöntemler kullanılarak tür düzeyinde tanımlanan bu suşların penisilin, oksasilin, eritromisin, azitromisin, kloramfenikol, gentamisin, siprofloksasin, klindamisin, rifampisin, vankomisin, teikoplanin ve kinopristin/dalfopristin duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile; ayrıca dirençli suşlarda vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı E-test yöntemi ile araştırıldı.

5.1 Örneklerin alınması ve işlenmesi

Çalışmaya alınan mikroorganizmalar yara, boğaz, balgam, prostat sıvısı, kateter, kulak akıntısı, periton sıvısı, rektal sürüntü, idrar, kan, bronkoalveolar lavaj (BAL), beyin omurilik sıvısı (BOS), vajinal ve servikal akıntı, göz sürüntüsü gibi klinik örneklerden izole edildi. Bakterilerin soyutlandığı klinik örneklerin dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan bakterilerin soyutlandığı klinik örneklerin dağılımı.

Klinik örnek	Sayı (n)
İdrar	105
Kan	44
Yara	41
Vajinal-servikal akıntı	27
Göz sürüntüsü	16
Balgam	13
Boğaz	12
Kateter	11
Periton sıvısı	11
BAL	11
Kulak akıntısı	5
Rectal sürüntü	8
Prostat sıvısı	2
BOS	1
Toplam	300

Örnekler yöntemine uygun olarak alındıktan sonra hızla Mikrobiyoloji Laboratuvarına iletildi. Kan, BOS ve periton sıvı örnekleri BacT/Alert şişelerine alınarak otomatize kan kültürü cihazında inkübe edildi. Bu aletlerde üreme olduğu saptanan şişelerden kanlı agar, Eosin Metilen Blue (EMB) agar ve çikolatamsı agar besiyerlerine ekim yapıldı. Diğer örneklerden Kanlı agar, Eosin Metilen Blue (EMB) agar ve Çikolatamsı agar besiyerlerine tek koloni ekimleri yapıldı ve 35⁰C’de 18-24 saat inkübe edildi.

5.1.1 Kullanılan besiyerleri

Kanlı Agar Besiyeri (Oxoid/İngiltere)

Triptikaz	15 gr
Soyon (soya enzimatik hidrolizatı)	5 gr
NaCl	5 gr
Agar	15 gr
Saf su	1000 ml

Hazırlanışı: Bu karışım ısıtılarak eritildikten sonra 121⁰C’de 15 dakika otoklavda bekletilerek steril hale getirildi. 50⁰C’ye kadar soğutulduktan sonra defibrine koyun kanından 70 ml eklendi ve homojenize olması için karıştırıldıktan sonra steril petri kaplarına dökülerek soğutuldu.

Eosin Metilen Blue (EMB) Agar Besiyeri (Oxoid/İngiltere)

Pepton	10 gr
Laktoz	5 gr
Sükroz	5 gr
K ₂ HPO ₄	2 gr
Agar	13.5 gr
Eosin Y	0.4 gr (% 2’lik eriyikten 2 ml)
Metilen Mavisi	0.065 gr (% 3.25’lik eriyikten 0.2 ml)
Saf su	1000 ml

Hazırlanışı: Bu karışım ısıtılarak eritildikten sonra 121⁰C’de 15 dakika otoklavda bekletilerek steril hale getirildi. Steril petri kutularına dökülerek soğutuldu.

Çikolatamsı Agar Besiyeri (Oxoid/İngiltere)

Proteoz Pepton	7.5 gr
Poli pepton	7.5 gr
Nişasta	1 gr
NaCl	5 gr
K ₂ HPO ₄	4 gr
KH ₂ PO ₄	1 gr

Agar	10 gr
Saf Su	1000 ml

Hazırlanışı: Bu karışım ısıtılarak eritildikten sonra 121⁰C’de 15 dakika otoklavda bekletilerek steril hale getirildi. Karışımın ısı 70⁰C olunca içine 70-100 ml steril kan eklendi. Eklenen kanın hemoliz olmasını takiben steril petri kutularına döküldü.

5.2 Bakteri türlerinin tanımlanması

İnkübasyon süresi sonunda üreyen bakterilerin koloni yapısı, hemoliz varlığı, Gram boyama özelliği ve morfolojik yapısı ile ön tanısı yapıldıktan sonra, katalaz ve koagülaz testleri yapılarak stafilocok türleri; katalaz testi, PYR testi ve Lancefield grup antijen testleri ile streptokok türleri tanımlandı. Bu klasik testler ile bakterilerin tanımlanamadığı durumlarda API ID Staph (Bio-Mérieux/Fransa) ve API ID Strep (Bio-Mérieux/Fransa) sistemi tanı kitleri kullanılarak tür tanımlanması yapıldı.

5.2.1 Bakteri türlerinin tanımlanmasında kullanılan testler ve yorumları

5.2.1.1 Katalaz testi

Temiz bir lam üzerine birkaç damla 3%’lük H₂O₂ solüsyonu damlatıldı. Bir öze yardımı ile bakteri kolonisinden bir miktar alınarak bu sıvı içine daldırıldı. Hava kabarcıklarının oluşması ve gaz çıkışının gözlemlenmesi katalaz aktivitesinin olduğu; hava kabarcığı ve gaz çıkmaması katalaz aktivitesinin olmadığı şeklinde yorumlandı.

5.2.1.2 Koagülaz testi (Tüp Yöntemi)

Steril bir cam kaptaki 10 ml plazma ve 40 ml saf su karıştırıldı ve steril cam tüplere 1-2 ml hacimde dağıtıldı. Bir öze yardımı ile bakteri kolonisinden bir miktar alınarak sıvı içerisine kondu ve 35⁰C’de inkübe edilerek 1., 2., 4., 8., ve 24. saatlerde

kontrol edildi. Tüp içindeki sıvıda pıhtılaşma görülmesi koagülaz olumlu; sıvının değişmeden kalması ise koagülaz olumsuz olarak yorumlandı.

5.2.1.3 Streptokok grup tayini

Bu test için Lateks aglutinasyon yöntemi ile çalışan ve ticari olarak temin edilen Streptococcal Grouping (Oxoid/İngiltere) kit kullanıldı. Steril bir cam tüpe kit içerisinde bulunan ekstraksiyon sıvısından 0.5 ml kondu. Bir öze yardımı ile bakteri kolonisinden bir miktar alınarak sıvı içine kondu. Karışım tam homojenize edildikten sonra etüve konularak 35⁰C’de 20 dakika inkübe edildi. Steril bir pipet yardımı ile karışımdan bir damla alınarak reaksiyon kartlarında her grup için özel hazırlanmış işaretli yerlere damlatılarak karıştırıldı. Mavi renkli aglutinasyon verenler ilgili grup olarak kabul edildi. Hiçbir gruba aglutinasyon vermeyen bakteriler herhangi bir gruba dahil edilmedi.

5.2.1.4 PYR (L-pyrolidonyl-beta-naphthamide hydrolyse) testi

Bu test için ticari PYR test kiti (Oxoid) kullanıldı. Bir öze yardımıyla bakteri kolonisinden bir miktar alınıp test kartlarının işaretlenmiş alanına sürülerek yayıldı ve üzerine bir damla ayıraç damlatıldı. Oda sıcaklığında beş dakika bekletildikten sonra üzerine bir damla tampon solüsyonu damlatıldı. Yirmi saniye içinde mor renk oluşması pozitif sonuç olarak yorumlandı.

5.2.1.5 Optokin duyarlılık testi

Streptokok gruplandırma testinde herhangi bir gruba dahil edilemeyen ve PYR testi negatif olan streptokoklara, viridans streptokok ile *S. pneumoniae* ayrımı için optokin duyarlılık testi yapıldı. Bir öze yardımıyla alınan bakteriler steril serum fizyolojik içerisinde 1 Mc Farland bulanıkta hazırlanıp steril eküvyonlarla kanlı agar besiyeri yüzeyine ekildi. Üzerine 5 µg optokin diski (Oxoid/İngiltere) konuldu. Etüvde

37⁰C’de 24 saat inkübe edildi. The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterlerinde (20) belirtildiği gibi ≥16 mm inhibisyon zon çapı ölçülmesi *S. pneumoniae* lehine, ≤16 mm inhibisyon zon çapı ölçülmesi viridans streptokok lehine yorumlandı.

5.2.1.6 %6.5’lik NaCl Agarda üreme ve Eskülin Hidrolizi

D grubu olarak saptanan streptokokların ayırımı için bakteriler %6.5’lik NaCl agarda üreme ve Eskülin hidrolizi deneyleri yapıldı.

%6.5’lik NaCl Agar (Oxoid/İngiltere)

25 gr Brain Heart infuzyon agar ve 6.5 gr Sodyum klorür 1000 ml distile su içerisinde ısıtılarak eritildikten sonra 121⁰C’de 15 dakika otoklavda bekletilerek steril hale getirildi. Steril petri kutularına dökülerek soğutuldu.

Eskülin Agar Besiyeri (Oxoid/İngiltere)

Safra tuzu	20 ml
Pepton	8 gr
Ferik Sitrat	0.5 gr
Agar	15 gr
Eskülin	1 gr

Hazırlanışı: Bu karışım 1000 ml distile su içerisinde ısıtılarak eritildikten sonra 121⁰ C’de 15 dakika otoklavda bekletilerek steril hale getirildi. Steril petri kutularına dökülerek soğutuldu.

Kanlı agar besi yerinde üreyen streptokok kolonilerinden bir öze yardımıyla bir miktar alınıp bu iki besiyerine ekimi yapıldıktan sonra 35⁰C’de 18-24 saat inkübe edildi. %6.5’lik NaCl agar besiyerinde üreme olup olmadığı; Eskülin agar besiyerinde üreme olup rengin siyaha dönüşmesi ile eskülin hidrolizi değerlendirildi.

5.2.2 Stafilokok türlerinin tanımlanması

Kanlı agar besiyerinde üreyen bakteriler koloni yapısı, pigment ve hemoliz varlığına göre değerlendirilerek katalaz testi yapıldı ve pozitif olanlar Gram boyama ile boyandı. Mikroskopta immersiyonla $\times 100$ büyütmede Gram pozitif üzüm salkımı veya tetrad yapmış kokların görülmesi stafilokok lehinde değerlendirildi. Daha sonra koagülaz testi ile pozitif sonuç verenler *Staphylococcus auerus* olarak, negatif sonuç verenler ise koagülaz negatif stafilokok olarak tanımlandı. Koagülaz negatif stafilokokların tür düzeyinde tanımlanması için API ID Staph (Bio-Mériux/Fransa) tanı kitleri kullanıldı.

5.2.3 Streptokok türlerinin tanımlanması

Kanlı agar besiyerinde üreyen bakteriler koloni yapısı, hemoliz varlığı ve hemolizin şekline göre değerlendirilerek katalaz testi yapıldı ve negatif olanlar Gram boyama ile boyandı. Mikroskopta immersiyonla $\times 100$ büyütmede Gram pozitif zincir yapmış koklar veya diplokokların görülmesi streptokok lehinde değerlendirildi. PYR testi pozitif olanlar A grubu veya D grubu olarak yorumlandı. Streptokok grup tayini testi ile streptokoklar Lancefield gruplamasına göre gruplandırıldı. D grubu olarak saptanan streptokokların ayırımı için %6.5'lik NaCl agarda üreme ve Eskülin hidrolizi deneyleri yapıldı. %6.5'lik NaCl agar besiyerinde üreme olması ve Eskülin agar besiyerinde üreme olup besiyerinin renginin siyaha dönmesi durumunda bakteriler enterokok olarak tanımlandı. %6.5'lik NaCl agar besiyerinde üreme olmaması ve Eskülin agar besiyerinde üreme olup besiyerinin renginin siyaha dönmesi halinde bakteriler D grubu streptokok olarak değerlendirildi (42). İzole edilen enterokokları tür düzeyinde tanımlamak için API ID Strep (Bio-Mériux/Fransa) tanı kiti kullanıldı.

Kanlı agar besiyerinde alfa hemolizi olan, mikroskopta Gram pozitif diplokok görülen, ancak streptokok grup testinde herhangi bir gruba dahil edilmeyen ve PYR testi negatif olan bakteriler için optokin duyarlılık testi yapıldı. ≥ 16 mm inhibisyon zon çapı ölçülmesi *S. pneumoniae* lehine, ≤ 16 mm inhibisyon zon çapı ölçülmesi viridans streptokok lehine yorumlandı.

5.3 Antibiyotik duyarlılık testleri

Uygun besiyerine ekim yapıp yeterli inkübasyon süreleri sonunda izole edilen ve tür düzeyinde tanımlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları NCCLS (20) önerileri doğrultusunda disk diffüzyon yöntemi ile araştırıldı. Antibiyotik duyarlılık deneylerinde Mueller-Hinton agar kullanıldı.

5.3.1 Muller-Hinton agar (Oxoid/İngiltere)

Et Suyu	300 ml
Pepton	17.5 gr
Nişasta	1.5 gr
Agar	17 gr

Hazırlanışı: Karışımın üzerine 1000 ml distile su eklenerek çözünmesi için karıştırıldı. Otoklavda 121°C 'de steril edildikten sonra steril petri kutularına 4 mm kalınlığında döküldü.

5.3.2 Kullanılan antibiyotik diskleri

Stafilokok suşlarının antibiyotik duyarlılığı için Penisilin (10 μg), Oksasilin (1 μg), Eritromisin (15 μg), Azitromisin (15 μg), Siprofloksasin (5 μg), Klindamisin (2 μg), Rifampisin (5 μg), Fusidik Asit (5 μg), Vankomisin (30 μg), Teikoplanin (30 μg) ve Kinopristin/dalfopristin (15 μg) diskleri kullanıldı. Streptokok suşlarının antibiyotik

duyarlılığı için Penisilin (10µg), Eritromisin (15µg), Siprofloksasin (5µg), Gentamisin (120µg), Klindamisin (2µg), Vankomisin (30µg), Teikoplanin (30µg) ve Kinopristin/dalfopristin (15µg) diskleri kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık diskleri Oxoid firmasından temin edildi

5.3.3 Kullanılan E-test şeritleri

Stafilokok ve streptokok suşları için vankomisin (0,016 - 256 µg/ml) ve teikoplanin (0,016 - 256 µg/ml) şeritleri kullanıldı.

5.3.4 Disk diffüzyon testinin yapılışı

Kültür plaklarında üremiş olan bakteri kolonilerinden steril bir eküvyon yardımı ile bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklık sağlanacak şekilde süspanse edildi. Bu süspanسیون steril eküvyon ile Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine yaygın ekim yapıldı. Plakların kurumasından sonra üzerlerine antibiyotik emdirilmiş diskler yerleştirildi. 35⁰C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben antibiyotik disklerinin etrafında oluşan inhibisyon zon çapları ölçüldü. NCCLS (20) kriterlerine göre elde edilen sonuçlar duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak yorumlandı.

Stafilokok suşları için antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Stafilokok suşlarının antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları .

Antibiyotikler	Dirençli (mm)	Duyarlı (mm)
Penisilin	≤ 28	≥ 29
Oksasilin	≤ 10	≥ 13
Eritromisin	≤ 13	≥ 18
Azitromisin	≤ 13	≥ 18
Siprofloksasin	≤ 15	≥ 21
Klindamisin	≤ 14	≥ 21
Rifampisin	≤ 16	≤ 20
Vankomisin	-	≥ 15
Teikoplanin	≤ 10	≥ 14
Kinopristin/dalfopristin	≤ 15	≥ 19

Enterokok suşları için antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları

Antibiyotikler	Dirençli (mm)	Duyarlı (mm)
Penisilin	≤ 14	≥ 15
Gentamisin	≤ 6	≥ 10
Eritromisin	≤ 13	≥ 18
Siprofloksasin	≤ 15	≥ 21
Vankomisin	≤ 14	≥ 17
Teikoplanin	≤ 10	≥ 14
Kloramfenikol	≤ 17	≥ 21
Kinopristin/dalfopristin	≤ 15	≥ 19

Streptococcus pneumoniae suşları için antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları .

Antibiyotikler	Dirençli (mm)	Duyarlı (mm)
Penisilin	-	≥ 20
Vankomisin	-	≥ 17
Teikoplanin	-	≥ 14
Gentamisin	≤ 6	≥ 10
Eritromisin	≤ 13	≥ 18
Siprofloksasin	≤ 15	≥ 21
Kloramfenikol	≤ 17	≥ 21
Kinopristin/dalfopristin	≤ 15	≥ 19

Diğer streptokok suşları için antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Diğer streptokok suşlarının antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan antibiyotikler ve zon çapları .

Antibiyotikler	Dirençli (mm)	Duyarlı (mm)
Penisilin	≤ 19	≥ 28
Vankomisin	≤ 13	≥ 17
Teikoplanin	-	≥ 14
Gentamisin	≤ 6	≥ 10
Eritromisin	≤ 13	≥ 18
Siprofloksasin	≤ 15	≥ 21
Kloramfenikol	≤ 17	≥ 21
Kinopristin/dalfopristin	≤ 15	≥ 19

5.3.5 E-test yöntemi

Disk diffüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilen bakteriler arasında vankomisin inhibisyon zonu ≤ 15 mm ve teikoplanin inhibisyon zonu ≤ 14 mm ölçülen stafilokoklar ve vankomisin inhibisyon zonu ≤ 17 mm ve teikoplanin inhibisyon zonu ≤ 14 mm ölçülen enterokokların vankomisin ve teikoplanin direnci olup olmadığını doğrulamak için E-test yöntemi ile minimal inhibitör konsantrasyonları araştırıldı (20). Steril eküvyonla serum fizyolojik içinde 0.5 Mc Farland bulanıkta süspansiyon hazırlandı. Bu süspansiyondan steril eküvyonlarla Mueller-Hinton agar besiyeri üzerine yaygın ekim yapıldı. Plaklar kuruduktan sonra vankomisin ve teikoplanin E-test şeritleri yerleştirildi. 35⁰C’de 18-24 saat inkübasyonu takiben E-test şeritlerinin inhibisyon elipslerinin kestiği noktalar okunarak MİK değerleri kaydedildi.

Tablo 6’da stafilokoklar ve enterokoklar için vankomisin ve teikoplaninin MİK değerleri gösterilmektedir (20).

Tablo 6. E-test Yönteminde kullanılan antibiyotikler ve duyarlılık sınırları

Antibiyotikler	Duyarlı ($\mu\text{g/ml}$)	Dirençli ($\mu\text{g/ml}$)
Vankomisin	≤ 4	≥ 32
Teikoplanin	≤ 8	≥ 32

6. BULGULAR

Haziran 2004 ile Mart 2005 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda enfeksiyon etkeni olarak soyutlanan 300 Gram pozitif kok çalışmaya alındı. Bu suşların; 71'i (%23.6) *S. aureus*, 97'si (% 32.3) KNS, 74'ü (% 24.6) Enterokok türleri ve 58'i (%19.3) diğer streptokok türleri olarak tanımlandı. Çalışmaya alınan bakterilerin tür düzeyinde dağılımı Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Klinik örneklerden izole edilen bakterilerin dağılımı

Bakterinin adı	Sayı	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	71	23.6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	52	17.3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	17	5.6
<i>Staphylococcus hominis</i>	16	5.3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	1.6
<i>Staphylococcus warneri</i>	3	1.0
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	2	0.6
<i>Staphylococcus caprae</i>	5	1.6
<i>Enterococcus faecalis</i>	44	14.6
<i>Enterococcus faecium</i>	22	7.3
<i>Enterococcus avium</i>	5	1.6
<i>Enterococcus hirae</i>	3	1.0
<i>Streptococcus spp.</i>	27	9.0
D grubu streptokok	16	5.3
A grubu streptokok	6	2.0
B grubu streptokok	6	2.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1.0
Toplam	300	100.0

Staphylococcus aureus suşlarında metisiline direnç oranı (MRSA) %23.9, iken koagülaz negatif stafilocoklarda metisiline direnç oranı (MRKNS) %38.8 olarak saptandı. Çalışmaya alınan stafilocok suşlarının metisilin duyarlılıklarına göre dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Stafilocok suşlarının metisilin duyarlılıklarına göre dağılımı

Bakterinin adı	Metisilin duyarlı		Metisilin dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
<i>S. aureus</i> (71)	54	76.1	17	23.9
<i>S. epidermidis</i> (52)	18	34.6	34	65.4
<i>S. saprophyticus</i> (17)	12	70.5	5	29.5
<i>S. hominis</i> (16)	8	50.0	8	50.0
<i>S. haemolyticus</i> (5)	2	40.0	3	60.0
<i>S. warneri</i> (3)	1	33.3	2	66.6
<i>S. schleiferi</i> (2)	2	100.0	-	-
<i>S. caprae</i> (2)	2	100.0	-	-

Çalışmaya alınan metisiline duyarlı stafilocok suşlarının test edilen antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının dağılımı Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Metisiline duyarlı stafilocok suşlarının antibiyotik duyarlılık yüzdeleri

Bakterinin adı	E	AZM	CIP	DA	RD
<i>S. aureus</i> (54)	90.7	90.7	90.7	92.5	96.2
<i>S. epidermidis</i> (18)	38.8	38.8	66.6	55.5	88.8
<i>S. saprophyticus</i> (12)	50.0	50.0	66.6	83.3	100.0
<i>S. hominis</i> (8)	62.5	62.5	75.0	87.5	100.0
<i>S. haemolyticus</i> (2)	50.0	50.0	50.0	100.0	100.0
<i>S. warneri</i> (1)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
<i>S. schleiferi</i> (2)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
<i>S. caprae</i> (2)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

E: eritromisin, **AZM:** azitromisin, **CIP:** siprofloksasin, **DA:** klindamisin, **RD:** rifampisin

Çalışmaya alınan stafilokokların tümü penisiline dirençli bulunmuş olup sadece *S. schleiferi* suşlarının tümü penisiline duyarlı bulunmuştur. *S. schleiferi* ve *S. caprae*'de metisilin direnci saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan metisiline dirençli stafilokok suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Metisiline dirençli stafilokok suşlarının antibiyotik duyarlılık yüzdeleri.

Bakterinin adı	E	AZM	CIP	DA	RD
<i>S. aureus</i> (17)	35.2	35.2	41.1	88.2	88.2
<i>S. epidermidis</i> (34)	11.7	11.7	44.1	47.1	76.4
<i>S. saprophyticus</i> (5)	0.0	0.0	60.0	100.0	100.0
<i>S. hominis</i> (8)	12.5	12.5	12.5	87.5	75.0
<i>S. haemolyticus</i> (3)	33.3	33.3	33.3	100.0	100.0
<i>S. warneri</i> (2)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

E: eritromisin, **AZM:** azitromisin, **CIP:** siprofloksasin, **DA:** klindamisin, **RD:** rifampisin

Çalışmaya alınan stafilokokların tümü vankomisin ve teikoplanine karşı duyarlı bulunmuştur. Disk diffüzyon yöntemi ile vankomisin ve teikoplanin inhibisyon zon çapında daralma gözlenen stafilokoklar için E-test yöntemi ile vankomisin ve teikoplanin MİK düzeyleri bakıldı. MİK düzeyleri ≤ 4 µg/ml ölçülerek tüm stafilokoklar bu iki antibiyotiğe karşı duyarlı olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan metisiline dirençli ve duyarlı tüm stafilokokların kinopristin/dalfopristin'e duyarlı olduğu gözlemlendi. Bu durum kinopristin/dalfopristin etkinliğinin metisilin direncinden etkilenmediğini göstermektedir. Aynı zamanda kinopristin/dalfopristin etkinliği açısından koagülaz olumlu ve olumsuz türler arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan streptokok türlerinin çalışılan antibiyotiklere karşı duyarlılık sonuçları Tablo 11’de, glikopeptid ve kinopristin/dalfopristin duyarlılık sonuçları tablo 12’ de gösterilmiştir.

Tablo 11. Streptokok türlerinin antibiyotik duyarlılık sonuçları (%).

Bakterinin adı	P	E	C	CN	CIP
B grubu streptokok (6)	66.6	50.0	100.0	100.0	66.6
D grubu streptokok (16)	0.0	62.5	68.7	62.5	0.6
<i>Streptococcus</i> spp. (27)	33.3	48.1	77.7	81.4	40.7
<i>Enterococcus faecalis</i> (44)	9.0	15.9	70.4	90.9	56.8
<i>Enterococcus faecium</i> (22)	0.0	31.8	45.4	63.6	4.5
<i>Enterococcus avium</i> (5)	0.0	80.0	100.0	100.0	40.0
<i>Enterococcus hirae</i> (3)	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0

P: penisilin, E: eritromisin, C: kloramfenikol, CN: gentamisin, CIP: siprofloksasin

Tablo 12. Streptokokların glikopeptid ve kinopristin/dalfopristin duyarlılık sonuçları (%).

Bakterinin adı	VA	TEC	Q/D
B grubu streptokok (6)	100.0	100.0	83.3
D grubu streptokok (16)	100.0	100.0	18.7
<i>Streptococcus</i> spp. (27)	100.0	100.0	100.0
<i>Enterococcus faecalis</i> (44)	84.1	97.7	13.6
<i>Enterococcus faecium</i> (22)	100.0	100.0	72.7
<i>Enterococcus avium</i> (5)	100.0	100.0	60.0
<i>Enterococcus hirae</i> (3)	100.0	100.0	0.0

VA: vankomisin, TEC: teikoplanin, Q/D: kinopristin/dalfopristin

Streptokok pneumonia ve A grubu streptokok suşları çalışılan tüm antibiyotiklere karşı duyarlı bulunmuştur.

Disk diffüzyon yöntemi ile *Enterococcus faecalis* suşlarının vankomisine %84.1, teikoplanine ise %97.7 oranında duyarlı olduğu saptanmıştır. Disk diffüzyon yöntemi

ile glikopeptidlere dirençli olarak saptanan *Enterococcus faecalis* suşlarına E-test yöntemi ile vankomisin ve teikoplaninin MİK düzeylerine bakıldı. Dirençli saptanan 7 suşun vankomisin MİK değerleri 6-8 µg/ml arasında olduğu ve bunlardan 2'sinin 8 µg/ml, 5'inin 6 µg/ml değerlerinde MİK düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Teikoplanin için bir suşun MİK değerinin 8 µg/ml olduğu saptanmıştır. Sonuçta 8 *Enterococcus faecalis* suşunun vankomisin ve teikoplanine orta derecede duyarlı olduğu saptanmıştır. *Enterococcus faecium* suşlarının tamamı vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur.

Streptokokların kinopristin/dalfopristin duyarlılıklarına bakıldığında; B grubu streptokokların %16.7'sinin orta derecede duyarlı; D grubu streptokokların %25'inin orta derecede duyarlı, %56.3'ünün dirençli; *Enterococcus faecalis* suşlarının %39'unun orta derecede duyarlı, %47.4'ünün dirençli; *Enterococcus faecium* suşlarının %14'ünün orta derecede duyarlı, %13.3'ünün dirençli; *Enterococcus avium* suşlarının %40'ının orta derecede duyarlı ve *Enterococcus hiroe* suşlarının tamamının orta derecede duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında; kinopristin/dalfopristin'e karşı en dirençli mikroorganizmanın *Enterococcus faecalis*'in olduğu, D grubu streptokokların ise en dirençli ikinci suş olduğu gözlenmiştir.

7. TARTIŞMA

Kinopristin/dalfopristin ilk parenteral uygulanabilen streptogramin türevi antibiyotiktir ve gram pozitif bakterilere karşı geniş oranda antimikrobiyal etkinlik gösterir (43). Günümüze kadar, kinopristin/dalfopristine karşı düşük oranda bakteriyel direnç bildirilmiştir ve diğer yaygın kullanılan antibakteriyeller ile daha az çapraz dirence rastlanılmıştır. Kinopristin/dalfopristin çok ilaca dirençli stafilokok (MRSA dahil), penisilin dirençli *S. pneumonia* ve *E. faecium*'a (VREF dahil) karşı etkilidir. Uzamış artık etkisi ve iyi hücre içi geçişi kinopristin/dalfopristinin antimikrobiyal etkinliğine katkıda bulunmaktadır. Böylece, MRSA, makrolid, linkozamid veya vankomisin dirençli enterokok ve penisilin dirençli streptokok gibi çeşitli enfeksiyon etkeni suşların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinden, beta-laktam veya glikopeptid antibiyotikleri tolere edemeyen hastaların tedavisine kadar uzanan geniş bir kullanım alanına sahiptir (44,45).

Kinopristin/dalfopristinin bir diğer özelliği de hücre içi yerleşen veya biofilm üzerinde üreyen bakteriler üzerine etkili olmasıdır (46). Kinopristin/dalfopristin glikopeptidlerin aksine biofilm üzerinde üreyen *S. epidermidis* suşlarına karşı antimikrobiyal etkinliğini devam ettirmektedir. Biofilm tabaka oluşumu durumunda vankomisin ve teikoplanin etkinliği azalmaktadır (47,48). Kinopristin/dalfopristin adheziv *S. aureus* suşlarına karşı vankomisinden daha fazla bakterisidal etki oluşturmaktadır (49).

İnvitro çalışmalar kinopristin/dalfopristinin tek başına ve diğer antibiyotiklerle kombine kullanımının ümit verici olduğunu göstermektedir (43). Kang ve ark (50) 7242 *E. faecalis* suşu, 6375 *E. faecium* suşu, 67 MRSA suşu ve kontrol grubu olarak standart

MSSA (ATCC 25923) suşuna karşı kinopristin/dalfopristin ile vankomisin, ofloksasin ve gentamisin antibiyotiklerini kombine ederek invitro etkinliğini araştırmış ve vankomisin veya gentamisin kombinasyonunun *E. faecalis* suşlarına karşı sinerjik etki gösterdiğini, diğer tüm kombinasyonların *E. faecium* suşlarına, standart MSSA (ATCC 25923) suşuna ve MRSA suşlarına karşı değişik oranda ekili olduğunu saptamışlardır.

Fantin ve ark (51) *E. faecium* ile enfekte tavşan modelinde kinopristin/dalfopristin ile amoksisilin kombinasyonun tek başlarına kullanımından daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

Aeschlimann ve ark (52) kinopristin/dalfopristinin doksisiklin ile kombinasyonunun kinopristin/dalfopristine direnci azalttığını bildirmişlerdir.

Vouillamoz ve ark (53) eritromisine dirençli MRSA'larda kinopristin/dalfopristinin sefamandol, sefuroksim, seftriakson, imipenem, sefepim ve amoksisilin ile kombinasyonunun sinerjik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Günümüzde klinik çalışmalar kinopristin/dalfopristinin çeşitli Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve hastane kaynaklı pnömoni tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotikler kadar etkili olduğunu göstermektedir (43). Son yıllarda, Gram pozitif koklar hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli patojenler olarak dikkati çekmeye başlamıştır. Genellikle çok ilaca dirençli bu Gram pozitif kokların neden olduğu enfeksiyonların tedavi seçenekleri de sınırlıdır (50).

1961 yılında yarısentetik penisilinlerin üretilmesiyle MRSA'ların ortaya çıkması aynı zamana rastlamaktadır (54). Günümüzde MRSA kökenlerinin %25-50'si aynı zamanda makrolidlere, florokinolonlara ve aminoglikolidlere dirençlidir (55). Üstelik

deneysel olarak vankomisin direnç geninin *S. aureus*'a transfer edilebileceğinin gösterilmesi ilgi çekici olmuştur (56).

Metisilin dirençli *S. aureus* ABD'nde birincil hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olarak belirtilmekte, yara enfeksiyonlarının %28'inden ve deri enfeksiyonlarının %21'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (55). Yapılan çalışmalarda *S. aureus* ve KNS birlikte nütropenik hastalardaki bakteriyemik atakların %25'inden sorumlu bulunmuştur (57). Gonzales ve ark (58) nütropenik hastalardaki bakteriyemik ataklardan %25 oranında KNS'ları izole etmişlerdir. Archer ve ark (59) KNS'ları özellikle protezli hastalar, immün sistemi zayıf olanlar ve yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalarda görülen bakteriyemilerden izole ederek bunların artmış bir şekilde hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olduğunu göstermişlerdir.

Metisilin dirençli *S. aureus* ve KNS enfeksiyonlarının tedavisi için genellikle vankomisin ve teikoplanin kullanılmaktadır. Bununla birlikte, proteinlere bağlanma oranının yüksek olması, dokulara geçişinin zayıf olması, diğer antibiyotiklerle sinerjik etkisinin önceden bilinmemesi ve yavaş antibakteriyel etkisinin olması gibi etkenler vankomisin ve teikoplaninin yüksek başarısızlık oranına neden olmaktadır (59-60).

Son zamanlarda viridans streptokoklar nütropenik hastaların kanlarından %10-50 oranında izole edilmektedir (61). Kuzey Amerika SENTRY çalışmasında (62) *S. pneumoniae* tüm bakteriyemik atakların %5'inden izole edilmiştir ve aynı orana yakın sonuçlar benzer çalışmalarda elde edilmiştir (57,58,63). Bazı ülkelerde izole edilen *S. pneumoniae* suşlarının %60'a yakınının penisiline orta duyarlı veya tamamen dirençli olması ve etken olduğu enfeksiyonların sıklığının artması nedeniyle, tedavide vankomisin veya sefalosporin grubu antibiyotiklerin kullanılması; bu ilaçları tolere

edemeyen hastalarda kinopristin/dalfopristin gibi alternatif antibiyotiklerin kullanılması gerektiği bildirilmiştir (64).

Geçtiğimiz beş yıl içerisinde hastane kaynaklı VREF enfeksiyonlarında dramatik bir artış görülmektedir (65). SENTRY çalışmasında; VREF ABD’nde %3.5 oranında (58), Avrupa’da %1.2 oranında (62), vankomisin dirençli *E. faecalis* ABD’nde %53 oranında (58), Avrupa’da %11 oranında (62) hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilmiştir. Kuzey Amerika SENTRY çalışmasında enterokoklar bakteriyemik atakların %9’undan izole edilmişlerdir (62).

Enterokoklarda vankomisin direnci, tanımlanmış vankomisin direnç geni ile oluşmaktadır. Plazmid aracılığı ile bu genin stafilokokların da dahil olduğu Gram pozitif koklara taşınması muhtemel gözükmekteydi (50). Noble ve ark (56) deneysel olarak bu direnç genini enterokoktan *S. aureus*’a taşıyarak vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) oluşturdular. Buna rağmen, henüz klinik örneklerden izole edilmiş vankomisin dirençli *S.aureus* bildirilmemiştir. Sadece bu güne kadar 37 stafilokok suşunun vankomisin için artmış MİK düzeyi rapor edilmiştir (59).

Tablo 13’de kinopristin/dalfopristinin stafilokok suşlarına invitro etkinliğini gösteren çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 13. Stafilokok suşlarına karşı kinopristin/dalfopristinin invitro etkinliği

Organizma / kaynak no	Sayı (n)	Duyarlılık (%)
MSSA		
King ve ark (66)	6	100.0
Von Eiff ve Peters (67)	27	100.0
Jones ve ark (68)	50	96.8
Sambatakou (69)	63	100.0
Luh ve ark (70)	68	100.0
Bouchaud (3)	639	97.4
Schmitz ve ark (71)	1212	99.1
European SENTRY (72)	1290	99.7
US SENTRY (62)	5869	99.9
Bizim çalışma	54	100.0
MRSA		
Schwalbe ve ark (73)	21	80.9
Baysallar ve ark (74)	38	100.0
Von Eiff ve Peters (67)	60	100.0
Luh ve ark (70)	80	69.0
King ve ark (66)	94	100.0
Sambatakou (69)	101	94.8
Tünger ve ark (75)	127	97.6
Bouchaud (3)	247	93.3
Jones ve ark (68)	251	95.6
Schmitz ve ark (71)	342	96.4
European SENTRY (72)	401	99.0
US SENTRY (62)	4347	99.9
Bizim çalışma	17	100.0
MSSE		
Luh ve ark (70)	10	97.5
King ve ark (66)	15	100.0
Von Eiff ve Peters (67)	20	100.0
Tünger ve ark (75)	109	98.2
Bouchaud (3)	621	98.2
European SENTRY (72)	673	99.3
US SENTRY (62)	1055	99.9
Bizim çalışma	18	100.0
MRSE		
Schwalbe ve ark (73)	21	100.0
Von Eiff ve Peters (67)	29	100.0
King ve ark (66)	35	100.0
Tünger ve ark (75)	71	97.2
Luh ve ark (70)	91	98.5
John ve ark (76)	186	99.0
Bouchaud (3)	400	95.0
European SENTRY (72)	456	99.1
US SENTRY (62)	1458	98.0
Bizim çalışma	34	100.0
MSSH		
Von Eiff ve Peters (67)	16	100.0
European SENTRY (72)	50	98.0
Bizim çalışma	8	100.0
MRSH		
Tünger ve ark (75)	38	100.0
John ve ark (76)	39	100.0
Von Eiff ve Peters (67)	43	100.0
European SENTRY (72)	45	97.8
Luh ve ark (70)	71	98.0
Bizim çalışma	8	100.0

MSSA; metisilin duyarlı *S. aureus* , MRSA; metisilin dirençli *S. aureus*, MSSE; metisilin duyarlı *S. epidermidis*, MRSE; metisilin dirençli *S. epidermidis*, MSSH; metisilin duyarlı *S. haemolyticus*, MRSH; metisilin dirençli *S. haemolyticus*.

Yurt içinde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda metisiline dirençli ve duyarlı *S. aureus* ile koagülaz negatif stafilocok suşlarının tamamının kinopristin/dalfopristine duyarlı olduğu bildirilmiştir (59,74,79). Bizim çalışmamızda da MRSA, MSSA, MSKNS ve MRKNS suşlarının tamamı kinopristin/dalfopristine duyarlı bulunmuştur. Bu durum literatürde bildirilen çalışmaların (66, 67, 73 - 75) sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Bazı çalışmalarda ise MRSA, MSSA ve KNS suşlarının kinopristin/dalfopristin duyarlılıkları değişik oranlarda saptanmıştır. Luh ve ark (70) 68 MSSA suşunun tümünü, 80 MRSA suşunun %69'unu kinopristin/dalfopristine duyarlı bulmuşlardır. John ve ark (76) 658 MSKNS suşunun %98'inin kinopristin/dalfopristine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Hwang ve ark (26) 71 MSSA suşunun ve 439 MRSA suşunun tamamını, 15 MSKNS suşunun %93'ünü ve 105 MRKNS suşunun %96.2'sini kinopristin/dalfopristine duyarlı olarak saptamışlardır.

Stafilokokların beta-laktam grubu antibiyotiklere duyarlılıkları incelendiğinde; metisilin direncinin, son on beş yılda gittikçe artmakta olduğu görülmektedir (63,78,79). *S. aures* suşlarında metisilin direnci; SENTRY çalışmasında ABD'nde %26.2 (62), Avrupa'da %2.7 (72), Almanya'da çok merkezli çalışmada %13 (67), Batı Avrupa'da %12.8 (55) ve Thornsberry'nin yaptığı çalışmada ise ABD'nde %18 oranında (80) olduğu bildirilmektedir. Kim ve ark (77) Kore'de *S. aures* suşlarında metisilin direncinin %55-74 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Karadenizli'nin yaptığı çalışmada ise Türkiye'de *S. aures* suşlarında metisilin direncinin %9-40 arasında değiştiği bildirilmektedir (81).

Koagülaz negatif stafilocoklarda metisilin direnci *S. aureus*'tan daha yüksek sıklıkta gözükmemektedir. KNS'larda metisilin direnci; SENTRY çalışmasında ABD'nde

%57 (62), Avrupa'da %59 (72) oranında görüldüğü ve Almanya'da çok merkezli çalışmada %60-90 arasında değiştiği bildirilmektedir (67). Marshall ve ark (82) yaptığı çalışmada ABD'nde KNS'larda metisilin direnci %68 oranında olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de KNS'larda metisilin direnci Ögünç ve ark (83) yaptığı çalışmada %46.5 oranında, Köksal ve ark (84) yaptığı çalışmada ise %56 oranında olduğu bildirilmiştir.

S. aureus suşları genellikle beta-laktam olmayan antibiyotiklere karşı da direnç taşımaktadırlar ve genellikle daha düşük duyarlılık oranları elde edilmektedir. European SENTRY çalışmasında MRSA suşlarının %10'unun siprofloksasine, %21.5'inin gentamisine ve %11'inin eritromisine duyarlı olduğu bildirilmiştir (72), Almanya'da yapılan çok merkezli çalışmada ise MRSA suşlarının siprofloksasin, gentamisin ve eritromisine duyarlılık oranları sırasıyla %34.9, %29.2 ve %22.8 olarak saptanmıştır.

Hwang ve ark (26) MRSA suşlarında siprofloksasin duyarlılığını %32.7, gentamisin duyarlılığını %8.2 ve eritromisin duyarlılığını %4.1 olarak bildirmiş ve MSSA suşlarında ise sırasıyla %85.9, %66.2 ve %60.6 oranında duyarlılık sonuçları bildirmişlerdir.

Luh ve ark (70) MSSA suşlarında siprofloksasin duyarlılığını %80, rifampisin duyarlılığını %77 ve gentamisin duyarlılığını %80 olarak bildirmiş ve MRSA suşlarında ise sırasıyla %3, %83, ve %9 oranında duyarlılık sonuçları bildirmişlerdir.

Kim ve ark (77) MSSA suşlarında eritromisin duyarlılığını %63.3, klindamisin duyarlılığını %88.5, rifampisin duyarlılığını %99.8 ve gentamisin duyarlılığını %72 olarak bildirmiş ve MRSA suşlarında ise sırasıyla %2.3, %15.7, %82 ve %5 oranında duyarlılık sonuçları bildirmişlerdir.

King ve ark (66) MSSA suşlarında eritromisin duyarlılığını %66.6, gentamisin duyarlılığını %83.3 ve klindamisin duyarlılığını %100 olarak bildirmiş ve MRSA suşlarında ise sırasıyla %10, %44 ve %85.1 oranında duyarlılık sonuçları bildirmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise 54 MSSA suşunun %90.7'si eritromisine, %96.2'si rifampisine, %92.5'i klindamisine ve %90.2'si siprofloksasine duyarlı, 17 MRSA suşunun %35.2'si eritromisine, %88.2'si rifampisin ve klindamisine, %44.1'i siprofloksasine duyarlı olarak saptanmıştır.

Koagülaz negatif stafilokokların diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıklarına bakıldığında; Luh ve ark (70) Tayvan'da 406 KNS suşunun %37'sini gentamisine, %73'ünü siprofloksasine ve %76'sını rifampisine; John ve ark (76) 658 KNS suşunun %79'unu klindamisine ve %64'ünü eritromisine; Barry ve ark (85) 259 MRKNS suşunun %24'ünün eritromisine, 218 MSKNS suşunun ise %62'sinin eritromisine; Mouton ve ark (86) 36 KNS suşunun tamamını rifampisine, %69.4'ünü klindamisine ve %55.5'ini eritromisine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada 45 MSKNS suşunun %71.4'ünün eritromisine, %89.4'ünün klindamisine ve %98.4'ünün rifampisine duyarlı, 52 MRKNS suşunun %31.1'inin eritromisine, %86.1'inin klindamisine ve %90.2'sinin rifampisine duyarlı olduğu saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ve diğer yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda metisiline duyarlı stafilokokların yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı daha duyarlı olduğu görülmektedir.

Tablo 14'de kinopristin/dalfopristinin streptokok suşlarına invitro etkinliğini gösteren çalışmalar gösterilmiştir.

Tablo 14. Streptokok suşlarına karşı kinopristin/dalfopristinin invitro etkinliği

Organizma / kaynak no	Sayı (n)	Duyarlılık (%)
VSEF		
Schwalbe ve ark (73)	30	66.6
Hwang ve ark (26)	50	87.5
Bouanchaud (3)	118	84.7
King ve ark (66)	121	91.7
Bizim çalışma	22	72.7
VREF		
Schwalbe ve ark (73)	51	80.3
Baysallar ve ark (74)	55	92.7
King ve ark (66)	79	94.9
European SENTRY (72)	90	90.4
Bouanchaud (3)	96	86.4
Tünger ve ark (75)	96	94.8
Luh ve ark (70)	100	34.0
Enterococcus faecalis		
Bouanchaud (3)	30	25.0
Schwalbe ve ark (73)	30	6.0
Mouton ve ark (86)	35	22.8
Luh ve ark (70)	50	0.0
Hwang ve ark (26)	64	1.5
Schmitz ve ark (71)	403	4.9
Bizim çalışma	7	13.6
Streptococcus pneumoniae		
Bouanchaud (3)	33 (PR)	100.0
Schmitz ve ark (71)	506 (PS)	97.6
Schmitz ve ark (71)	43 (PR)	89.4
US SENTRY (62)	209 (PI)	98.0
European SENTRY (72)	43 (PR)	98.0
Luh ve ark (70)	64 (PS)	91.0
Luh ve ark (70)	67 (PR)	90.0
King ve ark (66)	23 (PS)	100.0
King ve ark (66)	27 (PR)	100.0
Bizim çalışmada	3 (PS)	100.0
Viridans streptokok		
Bouanchaud (3)	20	100.0
Verbist ve ark (87)	20	100.0
King ve ark (66)	51	80.3
Luh ve ark (70)	140	86.0
European SENTRY(72)	237	99.7
A grubu Streptokok		
King ve ark (66)	20	100.0
Verbist ve ark (87)	21	100.0
Bizim çalışmada	6	100.0
B grubu Streptokok		
Verbist ve ark (87)	20	100.0
King ve ark (66)	20	100.0
Bizim çalışma	3	100.0

VSEF; vankomisin-duyarlı *E.faecium*, VREF; vankomisin-dirençli *E.faecium*, PS; penisilin-duyarlı, PI; penisilin-orta duyarlı, PR; penisilin-dirençli

Günümüzde bir çok *S. pneumoniae* suşu gittikçe artan bir oranda penisiline direnç kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda; Pfaller ve ark (62) %30.1 oranında, Jones ve ark (23) %41 oranında, Fluit ve ark (72) %31.5 oranında ve Lewis ve ark (88) bu oranlara benzer oranlarda penisiline direnç bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada 3 pnömokok suşunun tamamı penisiline duyarlı bulunmuştur.

1993 ve 1994 yılları arasında ABD’nde kan kültürlerinden izole edilen 352 viridans streptokok suşunun %44’ü penisiline duyarlı bulunmuştur (89). 1997 ile 2000 yılları arasında yapılan geniş çaplı bir araştırmada kan kültürleri, alt solunum yolu örnekleri, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından soyutlanan viridans streptokok suşlarının %68.8’i penisiline duyarlı bulunmuş ve bu suşların %96’sının florokinolonlara ve vankomisine duyarlı olduğu bildirilmiştir (24).

Enterokoklardaki vankomisin direnci ülkeler ve bölgeler arasında değişiklikler gösterebilmektedir (50,86). Pfaller ve ark (62) ABD’nde vankomisin direncini *E. faecalis* için %3.5, *E. faecium* için %53 olduğunu; Fluit ve ark (72) Avrupa’da vankomisin direnç oranının *E. faecalis* için %1.2 ve *E. faecium* için %11 olduğunu bildirmişlerdir.

Luh ve ark (70) 50 *E. faecalis* suşunun ve 100 *E. faecium* suşunun tamamını vankomisine dirençli; King ve ark (66) 36 *E. faecalis* suşunun %53’ünü, 200 *E. faecium* suşunun %35’ini vankomisine dirençli olarak saptamışlardır.

Hwang ve ark (26) Kore’de 64 *E. faecalis* suşunun %95.3’ünün, 56 *E. faecium* suşunun %87.5’inin vankomisine duyarlı olduğunu; Collins ve ark (91) 15 *E. faecalis* suşunun ve 12 *E. faecium* suşunun tamamının vankomisine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Struwing ve ark (90) Güney Afrika’da 213 *E. faecalis* ve 47 *E. faecium* suşunda vankomisin direnci bildirmemişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada 44 *E. faecalis* suşunun %84.1'i ve 22 *E. faecium* suşunun tamamı vankomisine duyarlı bulunmuştur.

Enterokoklarda kinopristin/dalfopristin duyarlılıkları incelendiğinde; vankomisin dirençli ve duyarlı *E. faecium* suşlarının kinopristin/dalfopristine değişik oranlarda duyarlı olduğu bildirilmektedir. *E. faecalis* suşlarının ise kinopristin/dalfopristine *E. faecium* suşlarından daha fazla dirençli olduğu bildirilmektedir (85, 91, 92).

Barry ve ark (85) 359 *E. faecalis* suşunun %6'sının, 94 *E. faecium* suşunun %94'sinin kinopristin/dalfopristine duyarlı olduğunu; Struwing ve ark (90) 213 *E. faecalis* suşunun tamamının kinopristin/dalfopristine dirençli, 47 *E. faecium* suşunun %94'ünün kinopristin/dalfopristine duyarlı olduğunu; Tünger ve ark (75) 96 VREF suşunun %94.8'sini kinopristin/dalfopristine duyarlı olduğunu; King ve ark (66) 36 *E. faecalis* suşunun %22'sinin, 200 *E. faecium* suşunun %98 'inin kinopristin/dalfopristine duyarlı olduğunu; Hwang ve ark (26) 64 *E. faecalis* suşunun %1.5'inin, 56 *E. faecium* suşunun %87.5'inin kinopristin/dalfopristine duyarlı olduğunu; Collins ve ark (91) 15 *E. faecalis* suşunun tamamının kinopristin/dalfopristine dirençli, 12 *E. faecium* suşunun tamamını ise kinopristin/dalfopristine duyarlı olduğunu; Luh ve ark (70) 50 *E. faecalis* suşunun tamamının, 100 *E. faecium* suşunun %66'sının kinopristin/dalfopristine dirençli olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada 44 *E. faecalis* suşunun %13.6'sı, 22 *E. faecium* suşunun tamamı kinopristin/dalfopristine duyarlı bulunmuştur.

Yukarıda sayılan çalışmalarda ve bizim yaptığımız çalışmada görüldüğü gibi kinopristin/dalfopristin invitro olarak *E. faecium*'a *E. faecalis*'ten daha fazla etkinliğe sahiptir (26, 66, 70, 91). Klinik uygulamada kinopristin/dalfopristinin 7.5 mg/kg dozunda *E. faecium* suşlarına %99.9 oranında etki göstermesi, bununla birlikte *E.*

faecalis suşlarının 7.5 mg/kg konsantrasyonun altındaki değerlerde tekrar ürediğinin gösterilmesi yapılan invitro duyarlılık çalışmalarını desteklemektedir (93).

Gittikçe önem kazanan MRSA ve VREF gibi çok ilaca dirençli bakteri suşlarının geniş bir serisine karşı kinopristin/dalfopristin duyarlılığının öncelikle disk difüzyon yöntemiyle araştırılması önerilmektedir (85). NCCLS MİK ≤ 1 mg/L duyarlı; ≥ 4 mg/L dirençli; disk diffüzyon yöntemiyle ≥ 19 mm duyarlı; ≤ 15 mm dirençli olarak kabul edilmesini önermektedir (20). Disk diffüzyon yönteminde zon çapında daralma olması halinde MİK düzeyleri bakılması önerilmiştir (85). Barry ve ark (85) E-test yöntemiyle 452 streptokok suşunun yedisini kinopristin/dalfopristine dirençli bulurken disk difüzyon yöntemiyle bu yedi suşun üçünün duyarlı olarak saptandığını bildirmişlerdir.

Kinopristin/dalfopristin *E. faecium*'a *E. faecalis*'ten invitro daha fazla etkili olması (70) nedeni ile Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarının manuel veya otomatize identifikasyon yöntemleriyle enterokokları tür düzeyinde tanımlayarak *E. faecium*'u, *E. faecalis*'den ayırt etmeli ve kinopristin/dalfopristin için disk diffüzyon veya E-test yöntemleriyle yapılan invitro duyarlılık testi sonuçlarını bildirmesi önerilmektedir (94).

Kateter ile uygulama zorunluluğu, atralji ve myalji gibi yan etkileri olmasına karşın kinopristin/dalfopristin *S. aureus* ve *E. faecium*'u da içeren çok ilaca dirençli Gram pozitif patojenlerin neden olduğu ciddi ve inatçı enfeksiyonların tedavisinde etkili bir alternatif olarak görülmektedir (14). *Enterococcus faecium* kökenlerinden sonra MRSA kökenlerinde de vankomisin duyarlılığında azalmanın gözlenmeye başlaması, kinopristin/dalfopristin gibi yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir (10). Kinopristin/dalfopristin bugün ABD ve İngiltere'de VREF enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (95).

Sonuç olarak gerek metisiline duyarlı gerekse metisiline dirençli stafilokok suşlarına karşı yüksek invitro etkinliğe sahip olması, intrinsik dirence sahip olan E. faecalis dışındaki tüm enterokok ve streptokoklara etkili olması nedeniyle kinopristin/dalfopristinin uygun endikasyonu olduğu durumlarda, özellikle çok ilaca dirençli Gram pozitif kok enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Kinopristin/dalfopristinin Türkiye’de klinik kullanıma girmesinin Gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde önemli bir açığı kapatacağına inanmaktayız.

8. KAYNAKLAR

1. Linden PK. Clinical implications of nasocomial gram-positive bacteremia and superimposed antimicrobial resistance. *Am J Med* 1998; 104: 3-12.
2. Jones RN. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med* 1996; 100: 3-12.
3. Bouanchaud DH. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of quinopristin/dalfopristin. *Journal of antimicrobial Chemotherapy* 1997; A: 15-21.
4. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nasocomial infections, including the role of the microbiyoloji laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 428-42.
5. Center for Disease Control. Nasocomial enterococci resiatant to vancomycin- United States, 1983-1993. *Mortality and Morbidity Weekly Report* 1993; 42: 597-9.
6. Center for Disease Control. Statewide surveilliance for antibiotic-resistant bacteria- New Jersey, 1992-1994. *Mortality and Morbidity Weekly Report* 1995; 44: 504-6.
7. Thornsberry C. Emerging resistance in clinicilly important Gram-positive cocci. *Western Journal of Medicine* 1996; 164: 28-32.
8. Voss A, Doebbeling BN. The worldwide prevalence of methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1995; 5: 101-6.
9. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrobial Chemother* 1998; 41: 13-24.

10. Ermertcan Ş. İlk parenteral streptogramin: kinopristin/dalfopristin. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 3: 369-373.
11. Johnson AP, Livermore DM, Tillotson GS. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria: what's current, what's anticipated?. *J Hosp Infect* 2001; 49: 3-11.
12. Speciale A, La Ferla K, Caccamo F, Nicoletti G. Antimicrobial activity of quinopristin/dalfopristin, a new injectable streptogramin with a wide Gram-positive spectrum. *Int J Antimicrob Agent* 1999; 13: 21-8.
13. Reese RE, Betts RF, Gumustop B. Vankomicin, Linezolid and quinopristin/dalfopristin. In: Reese RE, Betts RF, Gumustop B, end, *Handbook of Antibiotics*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000: 503-20.
14. Fekety R. Vancomycin, teicoplanin and the streptogramins: Quinopristin/dalfopristin. In: Mandell GL, Bennett JE, DolinR, end. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Co 2000: 382-92.
15. Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinopristin/dalfopristin: a review of its use in management of seious Gram-positive infections. *Drugs* 1999; 58: 1061-97.
16. Nakashio S, Iwasawa H, Iino S, Shimada J. Comparative antimicrobial activity of RP59500 (quinopristin/dalfopristin), the first semisynthetic injectable streptogramin, against Gram-positive cocci and other recent clinical pathogens. *Jpn J Antibiot* 1997; 50: 844-53.

17. Jamjian C, Barrett MS, Jones RN. Antimicrobial characteristics of quinopristin/dalfopristin (Synercid^R at 30:70 ratio) compared to alternative ratios for in-vitro testing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 27:129-38.
18. Rhem SJ, Graham DR, Srinth L, Prokocimer P, Richard MP, Talbot GH. Successful administration of quinopristin/dalfopristin in the outpatient setting. *J Antimicrob Agent* 1999; 13: 21-8.
19. Livermore DM. Quinopristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use?. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 327-50.
20. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Ocak 2001. Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onbirinci bilgi eki; M2-A7. NCCLS, Villanova, PA.
21. Ling TK, Fung KS, Cheng AF. In-vitro activity and post-antibiotic effect of quinopristin/dalfopristin(Synercid). *Chemother* 2001; 47: 243-9.
22. Sader HS, Jones RN, Ballou CH, Biedenbach DJ, Cered RF; GSMART Latin America Study Group. Antimicrobial susceptibility of quinopristin/dalfopristin tested against Gram-positive cocci from Latin America: result from the global SMART (GSMART) surveillance study. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 21-31.
23. Jones RN, Ballou CH, Biedenbach DJ, Deinhart JA, Schentag JJ. Antimicrobial activity of quinopristin/dalfopristin(RP59500, Synercid^R) tested against over 28000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 437-51.
24. Gordon KA, Beach ML, Biedenbach DJ, Jones RN, Rohemberg PR, Mutnic AH. Antimicrobial susceptibility patterns of β -hemolytic and viridans group

- streptococci: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43:157-62.
25. Finch RG. Antimicrobial activity of quinopristin/dalfopristin. Rationale for clinical use. *Drugs* 1996; 51: 31-7.
 26. Hwang SH, Kim MN, Pai CH, Huh DH, Shin WS. In-vitro activity of quinopristin/dalfopristin and eight other antimicrobial agents against 360 clinical isolates from Korea. *Yonsei Med J* 2000; 41: 563-9.
 27. Auckenthaler R, Courvalin P, Feger C, Roche G. In-vitro activity of quinopristin/dalfopristin in compresion with five antibiotics against worldwide clinical isolates of staphylococci. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 608-12.
 28. Nadler H, Dowzicky MJ, Feger C, Pease MR, Procimer P. Quinopristin/dalfopristin: a novel selective-spectrum antibiotic for the treatment of multi-resistant and other Gram-positive infections. *Clin Microb Newslett* 1999; 21: 103-12.
 29. Boswell Fj, Sunderland J, Andrews JM, Wise R. Time-kill kinetics of quinopristin/dalfopristin on *Staphylococcus aureus* with and without a raised MBC evaluated by two methods. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 29-32.
 30. Soltani M, Beighton D, Philpott-Howard J, Woodford N. Mechanisms of resistance to quinopristin/dalfopristin among isolates of *Enterococcus faecium* from animals, raw meat and hospital patients in Western Europe. *Antimicrob Agent Chemother* 2000; 44: 433-6.
 31. Manzella JP. Quinopristin/dalfopristin: a new antibiotic for severe Gram-positive infections. *Am Fam Physician* 2001; 64: 1863-6.

32. Noskin GA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: emerging problems and new prospects for management. *Ann Acad Med (Singapore)* 2001; 30: 320-31.
33. Capitano B, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. Antibacterials for the prophylaxis and treatment of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Drugs* 2001; 3: 703-18.
34. Verma A, Dhawan A, Philpott-Howard J, et al. Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* infections in pediatric liver transplant recipient: safety and clinical efficacy of quinopristin/dalfopristin. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 105-8.
35. Jeljaszewicz J, Mlynarczyk G, Mlynarczyk, A. Current threats of antibiotic resistance in bacteria. *Blok Operacyjny* 1998; 3-4: 49-55.
36. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, twentieth edition 1995. Appleton & Lange, USA.
37. Mandell GL, Bennett R, Dolin R. Gram positive cocci. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed. Churchill Livingstone. 1995, 1754-1864.
38. Berger-Bachi B. Update on methicillin resistance mechanisms in staphylococci. *Chemotherapy* 1996; 42: 19-26
39. Jeljaszewicz J, Mlynarczyk G, Mlynarczyk, A. Antibiotic resistance in Gram-positive cocci. *International J of Antimicrob Agents* 2000; 16: 473-78.
40. Gammel GC. Glycopeptide resistance of *Staphylococcus aureus*: it is a real threat?. *Journal Infect Chemother* 2004; 10: 69-75.

41. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1020-27
42. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas And Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5th ed, Lippincott Co, New York, 1997: 171-252.
43. Allington DR, Rivey MP. Quinopristin/dalfopristin: A Therapeutic review. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 24-44.
44. Rubinstein E, Bompard F. Activity of quinopristin/dalfopristin against Gram-positive bacteria: clinical applications and therapeutic potential. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 139-43.
45. Klastersky J. Role of quinopristin/dalfopristin in the treatment of Gram-positive nasocomial infections in haematological or oncological patients. *Cancer treatment reviews* 2003; 29: 431-40.
46. Desnottes JF, Diallo N. Cellular uptake and intracellular bactericidal activity of RP 59500 in murine macrophages. *J antimicrob Chemother* 1992; 30: 99-102.
47. Dascher FD, Kropec A. Glycopeptides in the treatment of staphylococcal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 12-7.
48. Hamilton -Miller JMT, Shah S. Activity of quinopristin/dalfopristin against *Staphylococcus epidermidis* in biofilms: a comparison with ciprofloxacin. *J Antimicrobiol Chemother* 1997; 39: 103-8.
49. Berthaud N, Desnottes JF. In-vitro bactericidal activity of quinopristin/dalfopristin against adherent *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrobiol Chemother* 1997; 39: 99-102.

50. Kang SL, Rybak MJ. In-vitro bactericidal activity of quinopristin/dalfopristin alone and in combination against resistant strains of *Enterococcus* species and *Staphylococcus aureus*. J Antimicrobiol Chemother 1997; 39: 33-9.
51. Fantin B, Leclercq R, Garry L, Carbon C. Influence of inducible cross-resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B-type antibiotics in *Enterococcus faecium* on activity of quinopristin/dalfopristin in vitro and in rabbits with experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 931-5.
52. Aeschlimann JR, Zervos MJ, Rybak MY. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* RP 59500 (quinopristin/dalfopristin) administered by intermittent or continuous infusion, alone or in combination with doxycycline, in an in vitro model with simulated endocardial vegetations. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2710-7.
53. Vouillomois J, Entenza JM, Giddey M, Glauser MP, Moreillon P. In vitro efficacy of Synercid (quinopristin/dalfopristin) combined with other classes of antibiotics against methicillin susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*. Presented at the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 1996.
54. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. Journal of Clinical Pathology 1961; 14: 385.
55. Voss A, Doebbeling BN. The worldwide prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. International J Antimicrobial Agents 1995; 5: 101-6.

56. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiology Letters 1992; 93: 195-8.
57. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, Bodley GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis 1997; 25: 247-259.
58. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 291-6.
59. Archer GL, Climo MW. Treatment of vancomycin-resistant staphylococcal infections. Annals of Pharmacotherapy 1996;30: 288-90.
60. Graninger W, Wenisch C, Hasenhüdl M. Treatment of staphylococcal infections. Current Opinion in Infectious Diseases 1994; 8: 520-8.
61. Bochud PY, Eggiman P, Calandra T. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factor. Clin Infect Dis 1994; 18: 25-31.
62. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K, and the SENTRY Participants Group. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). Antimicrobial Agents Chemother 1998; 42: 1762-1770.
63. Klatersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. J Antimicrobial Chemother 1998; 41: 13-24.

64. Hofman J, Martin SC, Farley MM, Baughman WS, Facklam RR, Eliot J, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 481-6.
65. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin – United States, 1989-1993. *J of the American Medical Association* 1993; 270: 1796.
66. King A, May J, Philips I. Comparative activity of quinopristin/dalfopristin and RPR 106972 and the effect of medium on in vitro test results. *Journal of Antimicrobial Chemother* 1998; 42: 711-9.
67. Von Eiff C, Peter G. Comparative in vitro activity of of moxifloxacin, trovafloxacin, quinopristin/dalfopristin and linezolid against staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemother* 1999; 43: 569-73.
68. Jones ME, Visser MR, Klootwijk M, et al. Comparative activity of clivafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinopristin/dalfopristin, gentamycin and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and –susceptibility *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 421-3.
69. Sambatakou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, et al. In-vitro activity and killing effect of quinopristin/dalfopristin on nosocomial *Staphylococcus aureus* and interactions with rifampicin and ciprofloxacin against methicillin-resistant isolates. *Journal of Antimicrobial Chemother* 1998; 41: 349-55.

70. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, et al. Quinopristin/dalfopristin Resistance among Gram-positive Bacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents and Chemother* 2000; 44: 3374-80.
71. Schmitz FJ Verhoef J, Fluit AC, and the Sentry Participant Group. Prevalence of resistance to MLS antibiotics in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. *Journal of Antimicrobial Chemother* 1996; 40: 2416-9.
72. Fluit AC. Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30:454-60.
73. Schwalbe RS, McIntosh AC, Qaiyumi S, et al. In vitro activity of LY333328, an investigational glycopeptide antibiotic, against enterococci and staphylococci. *Antimicrob Agents and Chemother* 1996; 40: 2416-9.
74. Baysallar M, Kilic A, aydogan H, Cilli F, Doganci L. Linezolid and quinopristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prior to clinical use in Turkey. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004; 2: 510-2.
75. Tünger A, Aydemir Ş, Uluer S, Cilli F. In-vitro activity of linezolid & quinopristin/dalfopristin against Gram-positive cocci. *Indian J Med Res* 2004;120: 546-52.
76. John MA. Pletch C, Hussain Z. In-vitro activity of quinopristin/dalfopristin, linezolid, telithromycin and comparator antimicrobial agents 13 species of

- coagulase-negative staphylococci. Journal of Antimicrobial Chemoter 2002;50: 933-8.
77. Kim HB, Jang HC, Nam HJ, Lee YS, et al. In-vitro activity of 28 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey. Antimicrob Agents and Chemother 2004; 48: 1124-7.
78. Archer GL. *Staphylococcus auerus* a well-armed pathogen. Clin Infec Dis 1998; 26: 1179-81.
79. Witte W. Antibioic resistance in Gram-positive bacteria: epidemiological aspects. Journal of Antimicrobial Chemoter 1999; 44: 1-9.
80. Thornsberry C. Emerging resistance in clinically important Gram-positive cocci. Western Journal of Medicine 1996; 164: 28-32.
81. Karadenizli A. Hastanelerde metisilin dirençli *Staphylococcus auerus* (MRSA) kontrol politikaları ve MRSA. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2002; 6; 12-8.
82. Marshall SA, Wilke WW, Pfaller MA, Jones RN. *Staphylococcus auerus* and coagulase-negative staphylococci from bloodstream infections: frequency of occurrence, antimicrobial susceptibility, and molecular (*mec A*) characterization of oxacillin resistance in the SCOPE program. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 205-14.
83. Ögünç D, Vural T, Çolak D, Gültekin M, Mutlu G. Klinik örneklerden izole edilen MRCoNS suşlarının antibiyotiklere direnç özellikleri. İnfeksiyon Dergisi 1998; 12: 157-160.
84. Köksal F, Samasti M. Kan kültürlerinden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci. Antibiyotik ve Kemoterapi Dergisi (ANKEM) 2002; 16: 10-3.

85. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Susceptibility to RPR 106972 quinopristin/dalfopristin and erythromycin among recent clinical isolates of enterococci, staphylococci and streptococci from North American medical centres. *Journal of Antimicrobial Chemoter* 1998; 42: 651-55.
86. Mouton JW, Endtz HP, Hollander JG, et al. In-vitro activity of quinopristin/dalfopristin compared with other widely used antibiotics against strains isolated from patients with endocarditis. *Journal of Antimicrobial Chemoter* 1997; 39: 75-80.
87. Verbist L, Verhaegen J. Comparative in vitro activity of RP 59500. *Journal of Antimicrobial Chemoter* 1992; 30: 39-44.
88. Lewis MT, Jones RN. Activity of macrolides, lincosamides, streptogramins and fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* and enterococci isolates from The Western Hemisphere: Example of International Surveillance in the development of new drugs. *Braz Infect Dis* 2000; 4: 15-21.
89. Doern GV, Ferraro MJ, Bruaggemann AB, Rloff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2231-7.
90. Struwing MC, Botha PL, Chalkley LJ. In-vitro activities of 15 antimicrobial agents against clinical isolates of South African enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2752-55.
91. Collins L, Malanoski G, Wennersten C, Eliopoulos MG, et al. In-vitro activity of RP 59500, an injectable streptogramin antibiotic, against vancomycin-resistant Gram-positive organism. In program and Abstract of the Thirty-Second Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy,

- Anaheim,1992. Abstract 1311. Amerikan Society for Microbiology , Washington ,DC.
92. Fass RJ, In-vitro activity of RP 59500, a semisynthetic injectable pristinamycin, against staphylococci, streptococci and enterococci. *Antimicrobiol Agents and Chemotherapy* 1991; 35: 553-9.
93. Etienne SD, Montay G, Liboux L, Frydman A, Garaud JJ. A phase I, double-blind placebo-controlled study of the tolerance and pharmacokinetic behaviour of RP 59500. *Journal of Antimicrobial Chemoter* 1992; 30: 123-31.
94. Rotschafer JC, Wright DH, Brown G. Gram-positive infections: Pharmacy issues and strategy for quinopristin/dalfopristin. *Diagn Microbiol Infec Dis* 1999; 33: 95-99.
95. FDA. Approval of Synercid for certain vancomycin-resisant infections. FDA talk paper 1999; T99-44.

9. ÖZGEÇMİŞ

14 Mart 1974 tarihinde Elazığ'ın Akçakiraz köyünde doğdum. İlk öğrenimimi Elazığ Gazi İlk Okulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Elazığ İmam Hatip Lisesi'nde tamamlayarak 1992 yılında mezun oldum.

1993 yılında üniversite sınavında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. Bir yıl İngilizce hazırlık sınıfı ile birlikte 30 Haziran 2000 tarihinde tıp doktoru olarak mezun oldum.

Ekim 2000 tarihinde Elazığ ili Sivrice ilçesinde pratisyen hekim olarak göreve başladım. Nisan-2002 tarihinde yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atandım.

Halen bu göreve devam etmekteyim.

Evli ve iki çocuk babasıyım.