

## KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARININ DAPTOMİSİNE DUYARLILIĞI

Hatice TÜRK DAĞI, Uğur ARSLAN, Ayşe Rüveyda UĞUR, Feyza ALP, Duygu FINDIK, İnci TUNCER

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

### ÖZET

Son yıllarda dirençli Gram-pozitif bakteriler tüm dünyada artmaya başlamıştır. Çoklu dirençli Gram pozitif patojenlerin tedavisindeki sorunlar, daha potent antibiyotiklere gerekliliği ortaya koymuştur. Daptomisin Gram pozitif bakterilere etkili olan, insanda kullanılan ilk lipopeptid antibiyotiktir. Bu çalışmanın amacı vankomisine duyarlı ve dirençli enterokoklarda daptomisin MİK değerlerinin araştırılmasıdır.

Laboratuvarımızda kan kültürlerinden izole edilen toplam 100 enterokok suşu çalışmaya alınmıştır. Daptomisin ve vankomisin duyarlılığı E-test yöntemi ile çalışılmıştır. Sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute önerilerine göre değerlendirilmiştir. Çalışılan tüm suşların MİK aralığı 0.25-4 µg/ml, MİK<sub>50</sub> değeri 1.5 µg/ml ve MİK<sub>90</sub> değeri 3 µg/ml olarak belirlenmiştir. *Enterococcus faecalis* suşlarının MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri, *Enterococcus faecium* suşlarından daha düşük olarak saptanmıştır. Vankomisine dirençli enterokokların MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri vankomisine duyarlı suşlardan daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak tüm suşların daptomisine duyarlı olduğu görülmüş ve bu antibiyotiğin enterokokların etken olduğu enfeksiyonlarda güvenle kullanılabilceği düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** daptomisin, enterokok, MİK

### SUMMARY

#### Daptomycin Susceptibility of *Enterococcus* spp. Strains Isolated from Blood Cultures

In recent years, resistant strains of Gram-positive bacteria have increased all over the world. Problems in the treatment of multidrug resistant Gram-positive pathogens have created the need for more potent antibiotics. Daptomycin, effective in Gram-positive bacteria, is the first lipopeptide antibiotic used in human. The aim of this study was to investigate the daptomycin MIC values in vancomycin susceptible and resistant enterococci.

A total of 100 *Enterococcus* strains isolated from blood cultures in our laboratory were studied. Daptomycin and vancomycin susceptibilities were investigated by E-test. Results were evaluated according to recommendations of Clinical and Laboratory Standards Institute. Of all isolates studied MIC range, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values were determined as 0.25-4 µg/ml, 1.5 µg/ml and 3 µg/ml, respectively. The MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values of *Enterococcus faecalis* strains were found to be lower than the values of *Enterococcus faecium* strains. The MIC ranges, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values of vancomycin-resistant enterococci were significantly higher than vancomycin-susceptible strains.

In conclusion all strains were found susceptible to daptomycin. This result showed that this antibiotic can be used safely in infections caused by enterococci.

**Keywords:** daptomycin, enterococcus, MIC

---

İletişim adresi: Hatice Türk Dağı, Selçuklu Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

Tel: (0332) 224 47 46, GSM: (0505) 253 36 38

e-posta: haticeturkdagi@yahoo.com

Alındığı tarih: 13.04.2012, yayına kabul: 04.06.2012

## GİRİŞ

Enterokoklar normal barsak florasının bir üyesidirler ve toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlara neden olabilirler. Enterokok infeksiyonları yatan hastalar arasında sık görülmektedir. Teknolojinin ilerlemesiyle tanı ve tedavideki ilerlemeler sonucunda artan tıbbi araç kullanımı, sitotoksik kemoterapi, immünsüpresyon, altta yatan şiddetli hastalıkla birlikte enterokok infeksiyonları büyük önem kazanmaktadır<sup>(19)</sup>.

Son yıllarda Gram pozitif bakteriler arasında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine orta duyarlı *S.aureus* (VISA), vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) ve vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) gibi dirençli suşlar tüm dünyada artmaya başlamıştır<sup>(14)</sup>. Birçok antibiyotiğe intrensek dirençli olmaları yanında, kazandıkları vankomisin direnci nedeniyle zaten kısıtlı tedavi seçeneği olan enterokoklar günümüzün en sorunlu bakterilerindedir. Vankomisine dirençli enterokokların, aynı zamanda tüm penisilin ve aminoglikozidlere karşı yüksek düzeyde dirençleri vardır<sup>(3)</sup>. Çoklu dirençli Gram pozitif patojenlerin tedavisinde sorunlar yaşandıkça daha potent antibiyotik gerekliliği ortaya çıkmıştır. Linezolid, tigesiklin ve daptomisin gibi Gram pozitif bakterilere etkili yeni antibiyotikler ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır<sup>(14)</sup>.

Daptomisin *Streptomyces roseosporus*'un fermentasyon ürünü olan bakterisidal etkili siklik yapıda bir lipopeptiddir<sup>(11)</sup>. Etkinliği sadece Gram pozitif bakterilerle sınırlıdır. Etki spektrumunda stafilokoklar (VISA, VRSA dahil), enterokoklar (VRE'leri de içeren *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*) ve penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* gibi bakteriler yer alır. Ayrıca *Lactobacillus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri gibi vankomisine dirençli bakterilere, *Bacillus* ve *Corynebacterium* cinslerine de etkilidir<sup>(1,4,10)</sup>.

Bu çalışmanın amacı kan kültürlerinden izole edilen vankomisine duyarlı ve dirençli enterokoklarda daptomisinin MİK değerlerinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Labotuarımıza çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürlerinden izole edilen ve -70°C'de saklanan 100 enterokok suşu çalışmaya alınmıştır. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 BD Otomatize Sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) kullanılarak yapılmıştır. Daptomisin ve vankomisin duyarlılığı E-test (AB Biodisk, Sonla, İsveç) ile araştırılmıştır. Çalışmaya alınan suşların koyun kanlı agaradaki pasajlarından serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır. Bu süspansiyonlardan Müller Hinton besiyerine yapılan sürüntü ekimleri üzerine daptomisin E-test şeritleri yerleştirilerek 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnhibisyon zonunun E-test şeridini kestiği noktadaki MİK değerleri kaydedilmiş ve sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre değerlendirilmiştir<sup>(5)</sup>.

## BULGULAR

Çalışmaya 30'u vankomisine dirençli, 37'si vankomisine duyarlı 67 *Enterococcus faecium* suşu ve vankomisine duyarlı 33 *Enterococcus faecalis* suşu alınmıştır. Çalışılan tüm suşların MİK aralığı 0.25-4 µg/ml, MİK<sub>50</sub> değeri 1.5 µg/ml ve MİK<sub>90</sub> değeri 3 µg/ml olarak belirlenmiştir. *E.faecalis* suşlarının MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri *E.faecium* suşlarından daha düşük olarak tespit edilmiştir. Vankomisine dirençli enterokokların MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri vankomisine duyarlı suşlardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Sadece *E.faecium* suşları değerlendirildiğinde, vankomisine dirençli ve duyarlı *E. faecium* suşlarının MİK<sub>50</sub> değerleri aynı iken MİK aralıkları ve MİK<sub>90</sub> değerleri vankomisine dirençli suşlarda daha yüksek bulunmuştur (Tablo).

**Tablo.** Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda daptomisin MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri (µg/ml).

	Sayı	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
Vankomisine duyarlı <i>E.faecalis</i>	33	0.25-1	0.5	1
Vankomisine duyarlı <i>E.faecium</i>	37	0.25-2	2	2
Vankomisine dirençli <i>E.faecium</i>	30	2-4	2	3
<b>Toplam enterokok</b>	<b>100</b>	<b>0.25-4</b>	<b>1.5</b>	<b>3</b>

## TARTIŞMA

Enterokoklar son on yılda nozokomiyal bakteriyemi, cerrahi alan infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonlarından daha sık izole edilmektedir. Yirmiye yakın türü olmasına rağmen, insanlarda en sık izole edilen türler *E.faecalis* ve *E.faecium*'dur<sup>(6)</sup>. Çoğu antibiyotiğe intrensek direnci olan enterokokların tedavisinde trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, rifampisin ve makrolidler önerilmemektedir. Kinolonlar tek başına kullanıldıklarında hızla direnç geliştiği gözlemlendiğinden, duyarlı olduğu gösterilmeden ampirik olarak tek başına bir kinolon kullanılması önerilmemektedir. Enterokoklarda ampisilin, aminoglikozid ve son yıllarda giderek artan sıklıkta glikopeptid direnci de gözlenmektedir. Vankomisine dirençli enterokokların, aynı zamanda tüm penisilin ve aminoglikozidlere karşı yüksek düzeyde dirençleri vardır. Vankomisine dirençli suşlarla gelişen infeksiyonlarda tedavi seçenekleri, bir glikopeptid ile birlikte aminoglikozid kombinasyonu ya da linezolid, daptomisin, tigesiklin gibi daha yeni antibiyotiklerin kullanılmasındır<sup>(9)</sup>.

Daptomisin 2003 yılında duyarlı Gram pozitif bakterilerin sebep olduğu komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanımı için onay almıştır<sup>(17)</sup>. İn vitro olarak dirençli enterokokların yanısıra vankomisin, linezolid ve kinupristin/dalfopristin gibi ilaçlara duyarlılığı azalmış mikroorganizmalara karşı da etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(12)</sup>. Daptomisinin henüz enterokok bakteriyemisinde onayı olmamasına rağmen VRE infeksiyonlarında kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar bulunmaktadır. VRE bakteriyemisi tedavisinde daptomisinin etkinliği, 30 hastalık bir seride retrospektif olarak değerlendirilmiş, % 80 oranında mikrobiyolojik kür ve % 59 oranında klinik başarı elde edilmiştir<sup>(8)</sup>. Morh ve ark.<sup>(12)</sup> tarafından yapılan bir çalışmada enterokok bakteremili 159 hastada (% 75.5 *E.faecium*, % 24.5 *E.faecalis*) vankomisin direnci *E.faecium*'da % 91, *E.faecalis*'te % 23 olarak saptanmış, daptomisin tedavisi ile başarı oranı *E.faecium* ile infekte hastalarda % 87, *E.faecalis* ile infekte hastalarda % 90, toplam başarı oranı % 87 olarak saptanmış, daptomisinin enterokok bakteremisinde kullanılabilir uygun ajan olabile-

ceği belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada 126 bakteriyemili hastada % 33 oranında MRSA, % 30 oranında VRE, % 30 oranda KNS etken olarak tespit edilmiştir<sup>(16)</sup>. Bu çalışmada daptomisin verilen hastalarda toplamda klinik başarı oranı % 89, MRSA'da % 88, KNS'de % 92, VRE'de % 91, MSSA ve streptokoklarda ise % 100 olarak saptanmıştır. Nozokomiyal enterokok infeksiyonlarının mortalite oranları yüksektir ve tedavisi net değildir. Bu gibi hastalarda daptomisin hem etkinlik, hem yan etki azlığı, hem de kullanım kolaylığı açısından tercih edilebilmektedir<sup>(19)</sup>.

Daptomisin, Gram pozitif bakterilere etkili olan, insanda kullanılan ilk lipopeptid antibiyotiktir<sup>(13)</sup>. Daptomisin, duyarlı bakterilerin sitoplazmik membranına, irreversibl olarak bağlanır ve membran depolari-zasyonuna neden olur. Hücre lizisi olmadan hücre ölümü ilacın güçlü bakterisidal etkisine bağlıdır. Daptomisin Gram negatif bakterilerin dış membranına penetre olamaz. Daptomisine, VISA suşlarındakine benzer şekilde, bakteri hücre duvarı kalınlaşmasının fiziksel bariyer oluşturması şeklinde veya çeşitli mutasyonlarla direnç gelişebilir<sup>(21)</sup>.

Daptomisinin sıvı mikrodilüsyon duyarlılık çalışmalarında kullanılan besiyerine mutlaka kalsiyum eklenmelidir. Ortamda bulunan kalsiyumun artan konsantrasyonlarına bağlı olarak daptomisin aktivitesinde artış saptanmaktadır. Yapılan in vitro duyarlılık çalışmalarında sıvı mikrodilüsyon yöntemi dışında disk difüzyon yöntemi denenmiş ancak besiyerine kalsiyum ilave edilmesine rağmen başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Bu yüzden daptomisinin in vitro duyarlılık çalışmalarında disk difüzyon yöntemi önerilmemektedir. Yine in vitro duyarlılık çalışmalarında E-test yöntemi de denenmiş ve mikrodilüsyon yöntemiyle elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>(20)</sup>.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen 90 Gram pozitif suşun daptomisin duyarlılığı E test yöntemi ile çalışılmış ve tüm suşlar duyarlı bulunmuştur<sup>(15)</sup>. Avustralya'dan yedi ve Yeni Zelanda'dan üç laboratuvarın katıldığı bir çalışmada toplam 1243 Gram pozitif suşun CLSI önerileri doğrultusunda daptomisin duyarlılığı araştırılmıştır ve bu

çalışmada 872'si *S.aureus*, 60'ı koagülaz negatif stafilokok, 113'ü enterokok türleri (% 6.2'si vankomisine dirençli), 40'ı viridans grup *Streptococcus* (% 7.5 oranında penisilin dirençli) ve 158'i de A grubu beta-hemolitik streptokok olan suşların tümü daptomisine duyarlı bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Gales ve ark.<sup>(7)</sup> Ocak 2005-Eylül 2008 tarihleri arasında Brezilya'daki hastanelerden 3907 Gram pozitif suşun antibiyotik duyarlılıklarını sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile test etmişlerdir. 754 enterokok suşunun tümü daptomisine duyarlı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri 1 µg/ml olarak bulunmuştur. *E.faecalis* suşlarının MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri *E.faecium* suşlarından daha düşük olarak tespit edilmiştir. Vankomisin direnci ile daptomisin MİK değerleri arasında ilişki bulunmamıştır. Amerika'da yapılan bir çalışmada klinik izolatlarda daptomisin MİK değerleri araştırılmış ve vankomisine dirençli *E.faecalis* suşlarının MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri, vankomisine duyarlı olanlardan iki kat yüksek bulunurken, *E.faecium* suşlarında böyle bir fark görülmemiş ve aynı sonuçlar elde edilmiştir<sup>(1)</sup>.

Öksüz ve Gürler<sup>(13)</sup> tarafından yapılan çalışmada 49 MRSA ve 59 metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok klinik suşunun daptomisine duyarlılığı E test yöntemiyle araştırılmış ve suşların hiçbirinde daptomisine direnç tespit edilmemiştir. İzmir'de yapılan bir çalışmada 159 Gram pozitif bakterinin daptomisin duyarlılığı E test yöntemi ile çalışılmış ve tamamı duyarlı bulunmuştur. Daptomisinin MİK değerlerinin, enterokok suşlarında stafilokok suşlarına göre, stafilokok suşlarında da metisiline dirençli olanlarda duyarlı olanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>(18)</sup>.

Çalışmamızda da tüm suşlar daptomisine duyarlı bulunmuştur. *E.faecalis* suşlarının MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri *E.faecium* suşlarından daha düşük olarak tespit edilmiştir. Vankomisine dirençli enterokokların MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri vankomisine duyarlı suşlardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Sadece *E.faecium* suşları değerlendirildiğinde, vankomisine dirençli ve duyarlı *E.faecium* suşlarının MİK<sub>50</sub> değerleri aynı iken MİK aralıkları ve MİK<sub>90</sub> değerleri vankomisine dirençli suşlarda daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda vankomisine

duyarlı ve dirençli tüm enterokoklar daptomisine duyarlı bulunmuştur. Son yıllarda MRSA ve VRE gibi bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılan birçok ilaca karşı gelişen direnç nedeni ile sorunlar yaşanmaktadır. Bu nedenle Gram pozitif bakterilere etkili olan daptomisinin, bu tür mikroorganizmaların etken olduğu infeksiyonların tedavisinde uygun endikasyonlarda kullanılabileceği anlaşılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American Medical Centers, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(6):1919-22. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.6.1919-1922.2001> PMID:11353654 PMCID:90574
2. Bell JM, Turnidge JD, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of daptomycin: results from the surveillance program in Australia and New Zealand (2008), *Pathology* 2010;42(5):470-3. <http://dx.doi.org/10.3109/00313025.2010.493869> PMID:20632825
3. Berzeg D, Kart Yaşar K, Şengöz G, Batı Kutlu S, Nazlıcan Ö. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(4):279-83.
4. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens, *Clin Infect Dis* 2004;38(7):994-1000. <http://dx.doi.org/10.1086/383472> PMID:15034832
5. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement, CLSI Document M100-S21, CLSI, Wayne (2011).
6. Çiçek-Şentürk G, Erdem İ, Yüksel S, Akın-Ertem S, Göktepe P. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci, *Klinik Derg* 2003;16(3):113-7.
7. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008), *Braz J Infect Dis* 2009;13(2):90-8. PMID:20140350
8. Gallagher JC, Perez ME, Marino EA, LoCastro LG,

- Abrardo LA, MacDougall C. Daptomycin therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a retrospective case series of 30 patients, *Pharmacotherapy* 2009;29(7):792-9.  
<http://dx.doi.org/10.1592/phco.29.7.792>  
 PMid:19558253
9. Hızel K. Dirençli Gram pozitif kok infeksiyonlarının tedavi ve yönetimi, *ANKEM Derg* 2011;25(Ek 2):50-3.
  10. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use, *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(4):615-25.  
<http://dx.doi.org/10.1517/14656561003598893>  
 PMid:20163272
  11. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia, *Clin Infect Dis* 2005;40(7):1058-60.  
<http://dx.doi.org/10.1086/428616>  
 PMid:15825002
  12. Mohr JF, Friedrich LV, Yankelev S, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE), *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(6):543-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.12.007>  
 PMid:19201165
  13. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları, *ANKEM Derg* 2009;23(2):71-7.
  14. Özaras R, Tabak F. Daptomisin, *Klinik Derg* 2010;23(2):35-8.
  15. Padmaja K, Umabala P, Prasad K, Lakshmi V. In vitro study to evaluate the sensitivity to daptomycin among gram positive clinical isolates, *Indian J Med Microbiol* 2012;30(1):114-5.  
<http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.93088>  
 PMid:22361779
  16. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia, *Am J Med* 2007;120(10 Suppl 1):S21-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.07.012>  
 PMid:17904947
  17. Skiest DJ. Treatment failure resulting from resistance of Staphylococcus aureus to daptomycin, *J Clin Mikrobiol* 2006;44(2):655-6.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.44.2.655-656.2006>  
 PMid:16455939 PMCid:1392696
  18. Şamlıoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Yoğun bakım birimlerinden izole edilen Gram pozitif koklarda daptomisin duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2011; 25(3):173-7.
  19. Tunçcan ÖG, Arman D. Kan dolaşımı infeksiyonları ve daptomisin, *Yoğun Bakım Derg* 2010;9(2):65-76.
  20. Uludağ Altun H, Sancak B. Staphylococcus aureus'un tedavisinde yeni antibiyotikler, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2010;40(2):63-74.
  21. Yao JDC, Moellering RC Jr (Çeviri İ.Köksal): Antibakteriyel ajanlar, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. (Klinik Mikrobiyoloji, Çeviri ed, Başustaoğlu A)" kitabında s.1077-113, Atlas Kitapçılık, Ankara (2009).