

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOK SUŞLARINDA DAPTOMİSİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Hayrunisa HANCI¹, M. Hamidullah UYANIK¹, Dilek BİLİCİ¹, Ayşe ALBAYRAK², Ahmet AYYILDIZ¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Dünya genelinde Gram pozitif bakterilerden kaynaklanan infeksiyonların insidansı giderek artmaktadır. Gerek toplum gerekse hastane kaynaklı olsun metisiline dirençli stafilokoklara bağlı infeksiyonlar önemli problemlere neden olmaktadır. Hücre duvarı inhibitörü olan daptomisinin etkinliği Gram pozitif bakterilerle sınırlı olup, dirençli bakterilere oldukça etkilidir.

Bu çalışmada hastanemize gelen çeşitli klinik materyallerden izole edilen 58 metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve kan kültürlerinden izole edilen 29 metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Daptomisin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) metoduyla saptanmış ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) eşik değerlerine göre yorumlanmıştır. MİK değeri ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ olan suşlar daptomisine dirençli olarak değerlendirilmiştir. Suşların diğer antibiyotiklere duyarlılıkları ise CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle saptanmıştır.

Bütün suşlar daptomisine duyarlı olarak bulunmuştur. MİK değerleri hem MRSA hem de MRKNS suşları için MİK₅₀ 0.125, MİK₉₀ 0.25 olarak saptanmıştır. Linezolid direnç tespit edilmemiştir. MRKNS suşlarında eritromisin, MRSA suşlarında ise ofloksasin ve gentamisin en etkisiz antibiyotikler olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak daptomisinin hem MRSA hem de MRKNS suşlarında oldukça etkin in-vitro aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Hastanemizdeki metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının antimikrobiyal tedavisinde daptomisinin iyi bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: daptomisin, kan kültürü, metisilin direnci, MRSA, MRKNS

SUMMARY

Investigation of Daptomycin Activity Against Methicillin Resistant *Staphylococci* Isolated from Clinical Samples

The incidence of infections caused by Gram positive microorganisms is increasing all over the world. Methicillin resistant staphylococcal infections have been important problem both in nosocomial and community acquired infections. Daptomycin, a cell wall-inhibiting antibiotic with a spectrum of activity limited to Gram positive bacteria, has also been demonstrated to have activity against resistant bacteria.

Fifty-eight methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from various clinical samples and 29 methicillin resistant coagulase negative *Staphylococcus* (MRCoNS) isolated from blood cultures were included to this study. Daptomycin susceptibilities were determined by E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) according to the manufacturer's recommendations and results were evaluated by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria. If minimal inhibition concentration (MIC) value ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$, we evaluated that daptomycin resistant strain. Susceptibilities to other antibiotics were determined by Kirby-Bauer disc diffusion method according to CLSI standards.

All of the isolates were susceptible to daptomycin. The MIC values for both MRSA and MRCoNS isolates were MIC₅₀ 0.125, MIC₉₀ 0.25. There was no resistance to linezolid. Erythromycin was the most ineffective antibiotic for MRCoNS strains, ofloxacin and gentamicin were the most ineffective antibiotics for MRSA strains.

As a result, daptomycin showed in-vitro effective activity against both MRSA and MRCoNS strains. Daptomycin may be a good alternative agent for the antimicrobial therapy of infections due to methicillin resistant staphylococcal infections in our hospital.

Keywords: blood culture, daptomisin, methicillin resistance, MRSA, MRCoNS

İletişim adresi: Hayrunisa Hancı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

Tel: (0442) 231 69 32, GSM: (0535) 503 46 95

e-posta: hayrunisa.hanci@hotmail.com

Alındığı tarih: 13.03.2013, Yayına kabul: 17.05.2013

GİRİŞ

Dünya genelinde Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlar giderek yaygınlaşmaktadır⁽¹⁶⁾. Genellikle hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), toplum kaynaklı infeksiyonlardan da sıklıkla soyutlanan bir etken haline gelmiştir⁽¹¹⁾. Metisilin direnç oranlarındaki artış, MRSA infeksiyonlarının giderek artan oranlarda rapor edilmesi ve MRSA izolatları arasında vankomisine duyarlılığı azalmış veya vankomisine dirençli suşların ortaya çıkışı *S.aureus* infeksiyonlarının öneminin daha çok anlaşılmasına neden olmuştur⁽²¹⁾. *S.aureus* dünyanın birçok bölgesinde en yaygın infektif endokardit nedenidir. Ayrıca, ABD’de bakteriyemiye koagülaz negatif stafilokoklardan (KNS) sonra ikinci sıklıkta neden olduğu bildirilmektedir⁽¹⁹⁾. Septiseminin en önemli nedeni olan KNS’ler, ortopedik ve kardiyak protezli, uzun süre kateter kullanan, immünsuprese ve yenidoğan hastalarda artan oranlarda izole edilmektedir⁽¹⁾.

MRSA tedavisinde ilk önerilen antibiyotikler glikopeptidlerdir⁽¹³⁾. Fakat glikopeptidlerin eradikasyondaki yetersizliği, yan etkileri ve metisiline dirençli stafilokokların beta-laktamlara da dirençli olması alternatif antibiyotiklerin araştırılmasına neden olmuştur^(15,23).

Daptomisin; komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, *S.aureus* bakteriyemisi ve sağ kalp infektif endokarditi tedavisinde iyi bir alternatiftir⁽²³⁾. Klinik kullanıma son zamanlarda giren daptomisin *Streptomyces roseosporus* tarafından üretilen doğal bir ürün olan siklik lipopeptid bir antibiyotiktir. MRSA dahil olmak üzere metisiline dirençli stafilokok türler, glikopeptidlere orta duyarlı *S.aureus* (GISA), penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* ve vankomisine dirençli enterokokları (VRE) da içine alan geniş çapta Gram pozitif aerop ve anaerop bakteri grupları üzerine vankomisin ve teikoplanin gibi hızlı bakterisidal etkisi olan bir antibiyotiktir^(9,14,20,23). Hücre duvarı inhibitörü olan daptomisin bakteriyel plazma membranına bağlanması kalsiyuma bağımlıdır^(9,17). Bakterisidal aktivite pH ve iyonize kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır⁽²⁰⁾.

Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden

izole edilen MRSA ve kan kültürlerinden izole edilip bakteriyemi etkeni olarak kabul edilen metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) suşlarında daptomisin duyarlılığının E-test yöntemiyle belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 58 MRSA suşu ve kan kültürlerinden izole edilen gerçek bakteriyemi etkeni 29 MRKNS suşu dahil edilmiştir. *S.aureus* ve KNS tanımlamaları konvansiyonel olarak yapılmıştır. Kan kültürlerinden izole edilen KNS’lerin gerçek bakteriyemi etkeni olup olmadıkları Centers for Disease Control (CDC) kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽¹⁰⁾. Aynı hastadan izole edilen MRSA ve MRKNS izolatlarından yalnız biri çalışmaya dahil edilmiştir. Suşların metisilin duyarlılıkları Mueller-Hinton agarda (bioMérieux, Marcy l’Etoile, France) Clinical and Laboratory Standards Institute⁽⁶⁾ (CLSI) direktifleri doğrultusunda 30 µg sefoksitin (Oxoid) diski kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle saptanmıştır. Daptomisin duyarlılıkları ise E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) metodu ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda belirlenmiştir. CLSI önerileri doğrultusunda minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri ≤ 1 µg/ml olan suşlar duyarlı kabul edilmiştir. Ayrıca izole edilen MRSA ve MRKNS suşlarının klindamisin, eritromisin, siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, linezolid, trimetoprim/sülfametoksazol (SXT), gentamisin, tobramisin, amikasin duyarlılıkları Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda hiçbir suшта daptomisin direnci saptanmamıştır. MRSA ve MRKNS suşlarının tümü için MİK₅₀ 0.125, MİK₉₀ 0.25 olarak bulunmuştur. Disk difüzyon testi ile MRKNS ve MRSA suşlarının tümüne linezolidin etkin bir diğer antibiyotik olduğu saptanmıştır. MRKNS suşları içerisinde en fazla direnç % 75.8 oranıyla eritromisine karşı görülürken, MRSA suşlarında

en fazla direnç % 89.6 oranıyla ofloksasin ve gentamisin için saptanmıştır. Suşların diğer antibiyotiklere duyarlılıkları tabloda verilmiştir.

Tablo. MRSA ve MRKNS suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları [n(%)].

Antibiyotikler	MRSA		MRKNS	
Daptomisin	0	0	0	0
Klindamisin	15	25.8	12	41.3
Eritromisin	40	68.9	22	75.8
Siprofloksasin	51	87.9	19	65.5
Levofloksasin	40	68.9	3	10.3
Ofloksasin	52	89.6	19	65.5
Linezolid	0	0	0	0
Trimetoprim/sülfametoksazol	7	12	12	41.3
Gentamisin	52	89.6	15	51.7
Tobramisin	47	81	17	58.7
Amikasin	21	36.2	10	34.5

TARTIŞMA

Son yıllarda MRSA, metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis*, VRE gibi dirençli suşların tüm dünyada yaygınlaşması tedavi maliyetlerinin artışının yanı sıra mortalite oranlarının da artışını beraberinde getirmiştir⁽²³⁾. Japonya, ABD ve Avrupa'da glikopeptidlere azalmış duyarlılığa sahip suşların varlığı rapor edilmiştir⁽¹⁷⁾. MRSA ve MRKNS suşlarında direncin artması ve beklenmedik bir şekilde dünyanın farklı bölgelerinden glikopeptidlere dirençli veya duyarlılığı azalmış suşların bildirilmesi yeni antibiyotiklere gereksinim olduğunu göstermiştir⁽¹⁵⁾.

Dirençli Gram pozitif bakterilerden kaynaklanan infeksiyonların tedavisinde kullanılacak yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi konusundaki çalışmalar sonucu kinupristin/dalfopristin ve linezolid gibi antibiyotikler bulunmuş fakat gerek yan etkileri gerekse bu antibiyotiklere de dirençli suşların ortaya çıkışı antibiyotik arayışının devam etmesine neden olmuştur⁽¹⁷⁾. 1980'li yıllarda bulunan daptomisin ile ilgili klinik çalışmalar yüksek doz kullanımına bağlı kas toksisitesi nedeniyle durdurulmuş ve 1999 yılında tekrar başlamıştır. Siklik lipopeptid yapısındaki daptomisin Gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bol miktarda bulunan lipoteikoik asit içinde transmembran kanallar oluşturarak hücre duvarı sentezini bloke etmektedir. Daptomisin etkinliği konsantrasyona bağımlı ve hızlıdır⁽¹⁶⁾.

Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonla-

rının tedavisinde altın standart antimikrobiyal ajan vankomisinidir⁽²⁵⁾. Rehm ve ark.⁽¹⁹⁾ yaptıkları çalışmada daptomisin MRSA'nın neden olduğu bakteriyemi ve endokardit tedavisinde vankomisin+gentamisin kombinasyonuna alternatif etkili bir antibiyotik olduğu sonucuna varmışlardır. MRSA bakteriyemisi ve endokarditinde daptomisin ve vankomisin+gentamisin kombinasyonunun maliyet-etkinlik analizi her iki tedavi seçeneğinin benzer özellikte olduğunu göstermiştir⁽⁵⁾.

Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarındaki etkinliği ile ilgili yapılan bir çalışmada daptomisin etkinliği % 83.4 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Yapılan bir diğer çalışmada MRSA'nın etken olduğu kemik ve eklem infeksiyonlarında daptomisin etkinliği % 90 oranında bulunmuştur⁽⁷⁾.

Arslan ve ark.⁽³⁾ 58'i MRSA olarak saptanan 108 *S.aureus* ve 14'ü VRE olarak saptanan 183 enterokok ile yaptıkları çalışmada metisiline ve vankomisine dirençli suşlar da dahil daptomisin direncine rastlamamışlardır.

Traczewski ve ark.⁽²⁴⁾ yaptıkları çalışmada daptomisin, vankomisin ve teikoplanin için MİK ve minimum bakterisidal konsantrasyon oranlarını kıyaslamışlar ve en etkin antibiyotığın daptomisin olduğu sonucuna varmışlardır.

Huang ve ark.⁽¹²⁾ daptomisin, glikopeptidler, linezolid ve teikoplaninin Gram pozitif bakterilerde bakterisidal etkinliği üzerine yaptıkları in-vitro çalışmada daptomisin en etkili antibiyotik olduğu sonucuna varmışlardır.

Fowler ve ark.⁽⁸⁾ yaptıkları çalışmada endokardit eşlik ettiği veya etmediği *S.aureus*'a bağlı bakteriyemisi olan 124 hastaya intravenöz yolla 6 mg/kg/gün daptomisin ve 122 hastaya düşük başlangıç dozunda gentamisin ile bir antistafilokokal penisilin veya vankomisin olmak üzere rastgele gruplandırmışlar ve daptomisin başarı oranını standart tedaviden daha az bulmamışlardır.

Raad ve ark.⁽¹⁸⁾ daptomisin, linezolid ve tigesiklinin biyofilm oluşturan metisiline dirençli stafilokoklardaki etkinliği ile ilgili yaptıkları çalışmada daptomisin ve tigesiklinin inhibitör etkisini linezolid ve vankomisine göre daha iyi olduğunu saptamışlardır.

Avusturya ve Yeni Zelanda'dan toplam

on laboratuvarın katıldığı bir çalışmada 872'si *S. aureus*, 60'ı KNS, 113'ü enterokok türleri (% 6.2'si VRE), 40'ı viridans grup *Streptococcus* (% 7.5 oranında penisilin dirençli) ve 158'i de A grubu beta-hemolitik streptokok olmak üzere 1243 suşta daptomisin duyarlılığı % 100 oranında bulunmuştur⁽⁴⁾.

Sorlozano ve ark.⁽²²⁾ çoklu ilaç direncine sahip 141 *S.aureus* ve 63 *Streptococcus agalactiae* suşunda in-vitro daptomisin duyarlılığını % 100 oranında bulmuşlardır.

Öksüz ve Gürler⁽¹⁵⁾ 49 MRSA ve 59 MRKNS suşu ile yaptıkları çalışmada tüm suşları daptomisine duyarlı olarak bulmuşlardır.

Çalışmamız sonucunda 58 MRSA ve 29 MRKNS suşunun tümü daptomisine duyarlı bulunmuştur. Tüm suşlarda MİK₅₀ 0.125, MİK₉₀ 0.25 olarak belirlenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur. Linezolidin MRSA ve MRKNS suşlarının tümüne in-vitro olarak etkili bir diğer antibiyotik olduğu saptanmıştır. MRKNS suşları içerisinde en fazla direnç % 75.8 oranıyla eritromisine karşı görülürken, MRSA suşlarında en fazla direnç % 89.6 oranıyla ofloksasin ve gentamisin için saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda daptomisin duyarlılıkları çok yüksek oranlarda bulunmuştur. Fakat önerilen günlük doz 4 mg/kg IV olarak uygulanmasına rağmen⁽²³⁾ tedavide dozaj uygulamasına bağlı başarısızlıkla sonuçlanan olgular da bildirilmiştir⁽⁹⁾. Daptomisine direnç mekanizması henüz bilinmemekle birlikte daptomisin dirençli *S.aureus* izolatlarının bazılarında birçok genetik değişiklik belirlenmiştir. Vankomisin orta duyarlı *S.aureus* (Vancomycin-intermediate *S.aureus*; VISA) izolatlarında daptomisin direnci saptanmasıyla her iki antibiyotiğe karşı direncin ilişkili olabileceği ve vankomisine bağlı hücre duvarı kalınlaşmasıyla daptomisinin hücreye difüzyonunda azalmaya bağlı olarak direnç gelişebileceği düşünülmüştür⁽²¹⁾.

Hayden ve ark.⁽⁹⁾ yaptıkları olgu sunumunda MRSA kaynaklı osteomyelitik iki hastada daptomisin direncinden dolayı tedavide başarısızlıktan bahsetmişlerdir. Yapılan duyarlılık testlerinde disk difüzyon yönteminde daptomisin duyarlılığı bulunmasına rağmen mikrodilüsyon testlerinde bakterisidal etkinin yüksek konsantrasyonlarda meydana geldiği ifade edil-

miştir. Daptomisine direnç gelişimiyle ilgili bir başka olgu da 2005 yılında Mangili ve ark.⁽¹⁴⁾ tarafından bildirilmiştir. Yüksek derecede MRSA bakteriyemisi olan bir hastada daptomisin tedavisindeki başarısızlık sonucunda uzun süreli daptomisin tedavisinde direnç gelişebileceğinin akıldan çıkarılmaması tavsiye edilmiştir.

Daptomisinin in-vitro duyarlılığının saptanmasında CLSI standart mikrodilüsyon yöntemi önermiştir⁽⁶⁾. Çalışmamızda CLSI önerisi doğrultusunda metisiline dirençli stafilokok suşlarında E-test yöntemiyle daptomisin MİK değerleri in-vitro olarak belirlenmiş ve tüm suşlar daptomisine duyarlı olarak saptanmıştır. Ancak literatürde MİK değerine göre duyarlı olduğu tespit edilmesine rağmen uzun süreli daptomisin tedavisinde olası direnç gelişimine dair bilgiler mevcuttur^(9,14). Daptomisin tedavisinden yanıt alınmadığı durumlarda bakterisidal etkinin daha yüksek konsantrasyonlarda meydana gelebileceği göz ardı edilmemelidir.

Sonuç olarak, daptomisinin metisiline dirençli stafilokoklar için in-vitro olarak etkili bir alternatif olduğu görülmektedir. Fakat tedavinin başarısız olduğu durumlarda daptomisinin in vitro duyarlılığının saptanmasında, bakterisidal etkinin hangi konsantrasyonlarda sağlandığının belirlenmesi önemli bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alves d'Azevedo P, Comin G, Cantarelli V. Characterization of a new coagulase-negative Staphylococcus species (Staphylococcus pettenkoferi) isolated from blood cultures from a hospitalized patient in Porto Alegre, Brazil, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2010;43(2): 331-2.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000300023>
2. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infections, *Clin Infect Dis* 2004;38(12): 1673-81.
<http://dx.doi.org/10.1086/420818>
PMid:15227611
3. Arslan H, Azap ÖK, Ergin F, Karaman SÖ, Oruç E.

- In vitro activity of daptomycin against isolates of *Staphylococcus aureus* and enterococci: first results from Turkey, *Letters / Int J Antimicrob Agents* 2004;23(6):642-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.03.010>
PMid:15194140
4. 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
 5. Bhavnani SM, Prakhya A, Hammel JP, Ambrose PG. Cost-effectiveness of daptomycin versus vancomycin and gentamicin for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and/or endocarditis, *Clin Infect Dis* 2009; 49(5):691-8.
<http://dx.doi.org/10.1086/604710>
PMid:19635023
 6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement, M100-S22, CLSI, Wayne, PA (2012).
 7. Finney MS, Crank CW, Segreti J. Use of daptomycin to treat drug resistant Gram-positive bone and joint infections, *Curr Med Res Opin* 2005;21(12): 1923-6.
<http://dx.doi.org/10.1185/030079905X74961>
PMid:16368041
 8. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*, *N Engl J Med* 2006;355(7):653-65.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053783>
PMid:16914701
 9. Hayden MK, Rezai K, Hayes RA, Lolans K, Quinn JP, Weinstein RA. Development of daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Clin Microbiol* 2005; 43(10):5285-7.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.10.5285-5287.2005>
PMid:16207998 PMCid:1248493
 10. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting, *Am J Infect Control* 2008;36(5):309-32.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
PMid:18538699
 11. Huang YC, Chen CJ. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children in Taiwan, 2000s, *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(1):2-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.01.011>
PMid:21397461
 12. Huang YT, Liao CH, Teng LJ, Hsueh PR. Comparative bactericidal activities of daptomycin, glycopeptides, linezolid and tigecycline against blood isolates of Gram-positive bacteria in Taiwan, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(2):124-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01888.x>
PMid:18076671
 13. Lefebvre M, Jacqueline C, Amador G et al. Efficacy of daptomycin combined with rifampicin for the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) acute osteomyelitis, *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(6):542-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.07.008>
PMid:20851576
 14. 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
 15. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları, *ANKEM Derg* 2009;23(2):71-7.
 16. Özaras R, Tabak F. Daptomisin, *Klinik Dergisi* 2010;23(2):35-8.
 17. Petersen PJ, Bradford PA, Weiss WJ, Murphy TM, Sum PE, Projan SJ. In vitro and in vivo activities of tigecycline (GAR-936), daptomycin, and comparative antimicrobial agents against glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* and other resistant Gram-positive pathogens, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2595-601.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.8.2595-2601.2002>
PMid:12121938 PMCid:127327
 18. Raad I, Hanna H, Jiang Y et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(5): 1656-60.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00350-06>
PMid:17353249 PMCid:1855569
 19. Rehm SJ, Boucher H, Levine D et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates, *J*

- Antimicrob Chemother* 2008;62(6):1413-21.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn372>
PMid:18782781 PMCID:2583068
20. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin- intermediate and -resistant strains, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):1062-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.44.4.1062-1066.2000>
PMid:10722513 PMCID:89814
21. Sancak B. Staphylococcus aureus ve antibiyotik direnci, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):565-76.
PMid:21935792
22. Sorlozano A, Gutierrez J, Roman J, Liebana J, Piedrola G. Activity of daptomycin against multi-resistant clinical isolates of Staphylococcus aureus and Streptococcus agalactiae, *Microb Drug Resist* 2009;15(2):1-3.
<http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2009.0899>
PMid:19432525
23. Tabak F. 2010'da daptomisin, *ANKEM Derg* 2010;24(Ek 2):110-3.
24. Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD. Inhibitory and bactericidal activities of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates collected from 1985 to 2007, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(5):1735-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01022-08>
PMid:19223623 PMCID:2681544
25. Ulusoy S. Dirençli Gram pozitif kok infeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi, *ANKEM Derg* 2001; 15(3):407-15.