

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilocoklara Karşı Moksifloksasin Duyarlılığının Araştırılması

Feray Ferda ŞENOL^{1,a}, Adnan SEYREK², Özlem AYTAÇ¹

¹Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Stafilocoklar, hastane infeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer alan mikroorganizmalardır. Dirençli suşların artarak yayılması nedeniyle bu mikroorganizmalara bağlı infeksiyonların tedavisinde çeşitli zorluklar yaşanmaktadır. Özellikle metisiline dirençli stafilocoklar ile oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotik sayısı sınırlıdır. Moksifloksasin; son yıllarda kullanıma girmiş, kinolon grubundan, metisiline dirençli ve duyarlı stafilocokların tedavisinde seçenек olan bir antibakteriyel ajandır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada; moksifloksasinin yöremizde izole edilen stafilocok suşları üzerindeki etkinliğini belirlemek amacıyla çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve duyarlı stafilocokların moksifloksasin duyarlılıkları, disk difüzyon ve MIC yöntemiyle araştırıldı.

Bulgular: Çeşitli kliniklerinden gönderilen kan, balgam, idrar ve yara örneklerinden izole edilen 160 S. aureus ve 40 koagülaz negatif stafilocok (KNS) suşu çalışmaya alındı. Disk difüzyon yöntemi ile 160 S.aureus suşundan 132'si (%82.5), 40 KNS suşundan 33'ü (%82.5) moksifloksasine duyarlı bulundu. MIC yöntemi ile 160 S.aureus suşundan 146'sı (%91.2), 40 KNS suşundan 35'i (%87.5) moksifloksasine duyarlı bulundu.

Sonuç: Kinolonların gelişigüzel kullanımı, özellikle stafilocok infeksiyonlarında direnç problemini ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızda, moksifloksasinin stafilocoklara karşı yüksek oranda etkinlik gösterdiği gözlenmiş olduğundan klinikte geniş kullanım alanı bulacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Stafilocok, Moksifloksasin, MIC, Disk Difüzyon.

ABSTRACT

Investigation of Moxifloxacin Sensitivity Against Staphylococci Isolated From Various Clinical Samples

Objective: Staphylococci are the microorganisms that take the first place among the factors of hospital infection. Due to the increasing spread of resistant strains, various difficulties are experienced in the treatment of infections caused by these microorganisms. The number of antibiotics that can be used in the treatment of infections caused by methicillin-resistant staphylococci is limited. Moxifloxacin is an antibacterial agent from the quinolone group that has been used in recent years and is an alternative in the treatment of susceptible and methicillin-resistant staphylococci.

Material and Method: In this study, moxifloxacin susceptibility of methicillin-resistant and susceptible staphylococci isolated from various clinical specimens was investigated by disk diffusion and MIC method in order to determine the efficacy of moxifloxacin on staphylococcal strains isolated in our city.

Results: One hundred and sixty S.aureus strains and 40 coagulase negative staphylococci (CNS) strains isolated from blood, sputum, urine and wound samples sent from various clinics included in the study. By disk diffusion method, 132 (82.5%) of 160 S.aureus strains and 33 (82.5%) of 40 CNS strains were found to be sensitive to moxifloxacin. By MIC method, 146 (91.2%) of 160 S.aureus strains and 35 (87.5%) of 40 CNS strains were found to be susceptible to moxifloxacin.

Conclusion: Random use of quinolones poses the problem of resistance, especially in staphylococcal infections. In this study, it is suggested that moxifloxacin will find wide use in the clinic, since it has been observed that moxifloxacin has a high level of activity against staphylococci.

Keywords: Staphylococcus, Moxifloxacin, MIC, Disc Diffusion.

Bu makale atfta nasıl kullanılır: Şenol FF, Seyrek A, Aytaç Ö. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilocoklara Karşı Moksifloksasin Duyarlılığının Araştırılması. Fırat Tıp Dergisi 2022; 27(3): 197-201.

How to cite this article: Şenol FF, Seyrek A, Aytaç O. Investigation of Moxifloxacin Sensitivity Against Staphylococci Isolated From Various Clinical Samples. Fırat Med J 2022; 27(3): 197-201.

ORCID IDs: F.F.Ş. 0000-0003-4705-5757, A.S. 0000-0001-8593-1602, Ö.A. 0000-0002-3305-6284.

Stafilocokların neden olduğu infeksiyonlarda en önemli sorun antimikrobik dirençtir. Yaygın ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı kadar infeksiyonun kronikleşme ve tekrar edebilme özelliğinden dolayı minör stafilocoksik infeksiyonlarda dahi problemlere neden olup uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektirebilir (1). Stafilocoklar antibiyotiklere hızla direnç geliştirebilirler. Beta-laktamazlarla gelişen penisilin direnci, 1950'li yıllarda ortaya çıkmış ve bu direnci makrolid, tetrasiklin ve aminoglikozit grubu antibiyotik dirençleri

izlemiştir. 1961 yılında ilk kez İngiltere'de metisilin dirençli S.aureus (MRSA) tanımlanmış ve bunu Avrupa'dan pek çok benzer bildiri takip etmiştir. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte bu oranın %40-50 arasında olduğu bildirilmektedir (2-6). Beta-laktamaz ile hidrolize olmayan beta-laktam antibiyotiklere karşı olan direnç, metisilin direnci olarak tanımlanır. Bu suşlar aynı zamanda eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve aminoglikozidler gibi birçok antibiyotiğe karşı da direnç gösterebilir. Metisilin direncili stafilocoklar; kro-

^aYazışma Adresi: Feray Ferda ŞENOL, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 248 3032

Geliş Tarihi/Received: 29.04.2021

e-mail: drferdasenol@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted: 04.08.2022

mozomal bir gen olan mecA geni tarafından kodlanan, değişikliğe uğramış bir penisilin bağlayan protein (PBP) aracılığı ile oluşur. *S.aureus* suşlarında beş farklı PBP bulunurken MRSA'larda bunlara ek olarak PBP2a denilen farklı bir PBP sentezlenmektedir. PBP2a, diğer PBP'lerden farklı olarak beta-laktam yapısındaki antibiyotiklere karşı düşük affinite gösterir; beta-laktam ajanlara bağlanma olmaz veya düşük oranda bağlanma olur. Bu yeni tip proteini üreten bakteriler, beta-laktam antibiyotik varlığında da peptidoglikan sentezini sürdürürebilirler (7-10). 1980 yılında siprofloksasinin kullanımına girmesi ile kinolonlar, üriner sistem infeksiyonları dışında da kullanılmaya başlanmıştır (11). Moksifloksasin, siprofloksasin ile karşılaştırıldığında gram pozitif bakterilere karşı artmış etkinlik gösterir (12). Moksifloksasin, penisilin dirençli ve duyarlı pnömokok suşlarına karşı betalaktam ve makrolit grubu antibiyotiklere göre daha etkilidir (13). Moksifloksasin gram-negatif mikroorganizmalardan *Acinetobacter* spp. *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella* spp. ve *Shigella* spp. ye karşı siprofloksasine benzer etki gösterir. *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e ise gerek yeni kinolonlara gerek siprofloksasinlere göre daha etkilidir (14).

Çalışmamızın amacı stafillokoklara karşı artan antimikrobik direncine karşı moksifloksasin etkinliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 1 Ocak 2003-1 Haziran 2003 tarihleri arasında çeşitli kliniklerde yatan hastalardan laboratuvarımıza gönderilen kan, balgam, idrar ve yara örneklerinden izole edilen *S. aureus* ve KNS suşları çalışmaya alınmasıyla başladı. Kan kültürü için Organon Teknika otomatize kan kültürü sistemi kullanıldı. Üreme sinyali veren şişelerden, %5 koyun kanlı agar ve eosin methylene blue (EMB) agar besiyerlerine pasajlar yapıldı. İdrar örnekleri %5 koyun kanlı agar ve EMB agara; balgam örnekleri %5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve EMB agara; yara örnekleri %5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve EMB agara ekim yapılarak 35 °C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üreyen *S. aureus* ve KNS suşlarının metisilin direnci 1 µg oxasilin içeren disk (OXOID) kullanılarak National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerileri doğrultusunda değerlendirildi (15). Mikrodifüzyon yönteminde örnekler 35 °C'de 18-24 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda plaklar çıplak gözle, gün ışığında ve duyarlılıkları NCCLS önerileri doğrultusunda değerlendirildi (15). Çalışmamız için Fırat Üniversitesi Etik Kurulundan onay (Karar no: 26.12.2002/11-2) alındı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

BULGULAR

Hastanemiz çeşitli kliniklerinde yatan hastalardan gönderilen kan, balgam, idrar ve yara örneklerinden izole edilen 160 *S. aureus* ve 40 KNS suşu çalışmaya alındı. *S. aureus* suşlarının 92'si (%57.5) MRSA, 68'i (%32.5) metisiline duyarlı (MSSA); Kuagülaz negatif suşların ise 24'ü (%60) metisiline dirençli (MRKNS), 16'sı (%40) metisiline duyarlı (MSKNS) olarak saptandı. Örnek türüne göre *S.aureus* ve KNS suşlarının metisilin rezistans ve duyarlılıkları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *S.aureus* ve KNS suşlarının metisilin rezistans ve duyarlılıklarına göre dağılımı.

	<i>S.aureus</i>		KNS	
	MSSA	MRSA	MSKNS	MRKNS
KAN	37	47	5	10
BALGAM	7	12	4	4
İDRAR	8	11	3	3
YARA	16	22	4	7

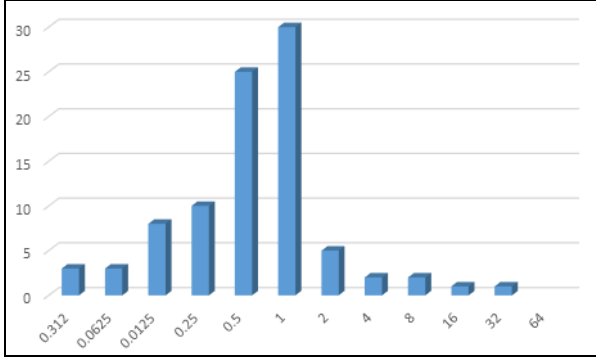
Yüzaltmış *S aureus* suşunun 132'si (%82.5) moksifloksasine duyarlı olarak, 40 KNS suşunun 33'ü (%83) moksifloksasin duyarlılığı olarak saptandı. Metisilin direncine göre *S. aureus* ve KNS suşlarının moksifloksasin duyarlılıkları tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Metisilin Dirençli (MR) ve Duyarlı (MS) Stafillokokların disk difüzyon yöntemiyle moksifloksasine direnç ve duyarlılık durumları.

	MSSA		MRSA		MSKNS		MRKNS	
	MxR	MxS	MxR	MxS	MxR	MxS	MxR	MxS
Kan	4	33	10	37	1	4	2	8
Balgam	2	5	3	9	1	3	1	3
İdrar	3	5	2	9	0	3	0	3
Yara	2	14	2	20	1	4	2	5

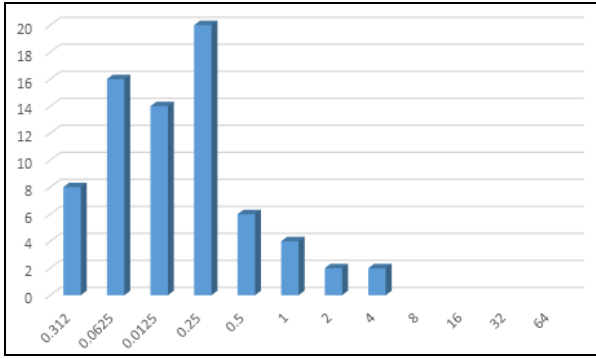
Metisiline duyarlı *S.aureus* 68 suşun 57'si (%83.3) moksifloksasine duyarlı bulunurken, Metisiline dirençli *S.aureus* 92 suşun 75'i (%81.5) moksifloksasine duyarlı bulundu. Metisiline duyarlı KNS 16 suşun 14'ü (%87.5) moksifloksasine duyarlı bulunurken, Metisiline dirençli KNS 24 suşun 19'u (%79.9) moksifloksasine duyarlı bulundu.

İzole edilen suşların moksifloksasin için MIC değerleri, 92 MRSA suşunun 80'ni (%86.9) Moksifloksasin için MIC değeri ≤ 1 µg/ml 'nin altında yani duyarlı olarak saptandı. MRKNS suşlarının Moksifloksasin için MIC değerleri şekil 1'de gösterilmiştir.



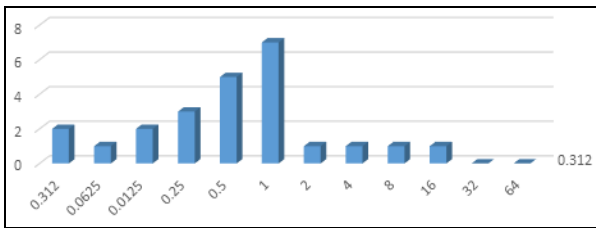
Şekil 1. MRKNS suşlarının moksifloksasin MIC değerlerine göre dağılımı.

Altmışsekiz MSSA suşundan 66(%97) sının Moksifloksasin için MIC değeri 'nin ≤ 1 µg/ml altında yani duyarlı olarak saptandı. MSSA suşlarının Moksifloksasin için MIC değerleri şekil 2'de gösterilmiştir.



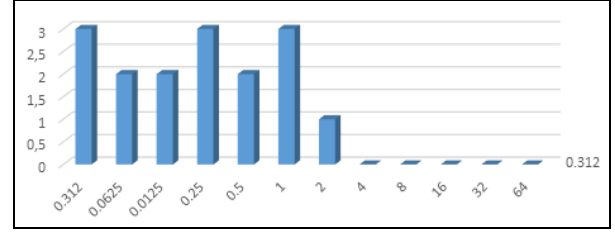
Şekil 2. MSSA suşlarının moksifloksasin MIC değerlerine göre dağılımı.

Yirmidört MRKNS suşundan 20 (%83,3)sinin moksifloksasin için MIC değeri ≤ 1 µg/ml 'nin altında yani duyarlı olarak saptandı. MRKNS suşlarının moksifloksasin için MIC değerleri şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. MRKNS suşlarının moksifloksasin MIC değerlerine göre dağılımı.

Onaltı MSKNS suşundan 15'i (%93,7) moksifloksasin için değeri ≤ 1 µg/ml değeri 'nin altında yani duyarlı olarak saptandı. MSKNS suşlarının moksifloksasin için MIC değerleri şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. MRKNS suşlarının moksifloksasin MIC değerlerine göre dağılımı.

Suşların MIC50 ve MIC90 değerleri tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Suşların moksifloksasin için saptanan MIC50 ve MIC90 değerleri.

	MRSA	MSSA	MRKNS	MSKNS
MIC50(µg/ml)	0.5	0.125	0.5	0.25
MIC90(µg/ml)	2	0.5	4	0.5

TARTIŞMA

Stafilokok enfeksiyonları, toplumda ve hastanelerde gittikçe artan sıklıkta karşımıza çıkan enfeksiyonlardır. Özellikle nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer almalı ve hastanelerde metisilin direncinin yaygınlaşması, tedavide ciddi zorluklara neden olmaktadır. 1970'li yıllardan bu yana MRSA suşlarının diğer birçok antibiyotige de direnç geliştirmesi tedavide seçilecek yeni antibiyotiklerin önemini artırmıştır (16). Stafilokokların in-vitro direnç durumlarının bilinmesi, uygun antimikrobik tedavinin yapılabilmesi için önem taşımaktadır. Direncin belirlenmesi için disk difüzyon testi kolay ve güvenilir olmasıyla tercih edilmektedir. Günümüzde yapılan metisilin direnci küresel surveyans verileri; ülkeler, bölgeler, hastaneler ve hatta aynı hastanenin servisleri arasında farklılık gösterebileceğini ortaya koymuştur (17). Doksanlı yıllarda yapılan çalışmalarda İnan M ve arkadaşları (18) *S.aureus*'ta metisilin direncini %35.3, Gündüş ve arkadaşları (19) *S.aureus*'ta metisilin direncini %60.2 olarak bildirmişlerdir. Voss A. ve arkadaşları tarafından 10 Avrupa ülkesinde bulunan 43 laboratuvarın metisilin direnç oranlarının değerlendirildiği çalışmada; İskandinav ülkelerindeki direnç oranının %1'in altında, İspanya, Fransa ve İtalya'daki oranın ise %30'un üzerinde olduğu bildirilmiştir (20). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise Güney ve Batı Avrupa ülkelerinde MRSA oranı %32 - %64 arasında izlenirken, Hollanda ve İzlanda'da bu oranın %2'nin altında olduğu bildirilmiştir (17). European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2015 yılı raporunda; ortalama MRSA oranlarının azaldığı, 2009 yılından bu yana ilk kez %16.8 olarak en düşük seviyesine ulaştığı bildirilmiştir (18). Ülkemiz Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi'nin (UAMDSS) 55 laboratuvarın katılımıyla gerçekleştirdiği surveyans verilerine göre invaziv *S.aureus* izolatlarında (kan ve

beyin omurilik sıvısı) MRSA oranı; 2011, 2012, 2013, 2014, 2015 ve 2016 yıllarında sırasıyla %31.5, %25, %26.9, %27 ve %23.6 olarak belirlenmiştir (19). Bizim çalışmamızda MRSA oranını %57,5 olarak tespit ettik. Koagülaz negatif stafilocoklarda metisilin direnç oranını; doksanlı yıllarda Gün ve arkadaşları (20) koagülaz negatif stafilocoklarda metisilin direnç %44, Günaydın ve arkadaşları (21) koagülaz negatif stafilocoklarda metisilin direnç %37.8 olarak, Refsahl ve arkadaşları (22) koagülaz negatif stafilocoklarda metisilin direnç %30.5 olarak bildirmişlerdir. Günümüzde yapılan çalışmalarda, Turhanoğlu ve arkadaşları (23) yara örneklerinde metisilin direncini *S. aureus*'ta %35,8, KNS'da %71,1 oranlarında tespit etmiş; Çaycı ve arkadaşları (24) *S.aureus* suşlarının %23,1, KNS suşlarının %58,9 metisiline dirençli olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda metisilin direnç oranı KNS de %60 olarak tespit edildi. Philip ve arkadaşları (25) moksifloksasin duyarlılığını *S.aureus*'ta %99, KNS'de %99.6 olarak bildirmişlerdir. Dokutan ve arkadaşları (26) *S.aureus* suşlarının %34'ünü ve KNS suşlarını %79'unu metisiline dirençli olarak bulmuş; tüm hastalarda moxifloksasin duyarlılığını *S. aureus* için %88, KNS için %61 olarak tespit etmişlerdir. Çifçi ve arkadaşları (27) KNS pozitif kan kültür örneklerinde yaptıkları çalışmada moxifloksasin duyarlılığını %65 olarak tespit etmişlerdir. Çakmaklıoğulları ve arkadaşları (28) konjiktivitisli hastaların %86,9'unda gram pozitif koklar tespit etmiş ve KNS en sık izole edilen bakteri olarak bildirilmiş tüm bakterilerin moksifloksasin duyarlılığını %84,3 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda moksifloksasin duyarlılığını disk difüzyon yöntemi ile metisiline duyarlı KNS'de %87.5, metisiline dirençli KNS'de %79.9 olarak metisiline duyarlı *S.aureus*'ta %83.3, metisiline dirençli *S.aureus*'ta %81.5 olarak saptadık. Blondeau ve arkadaşları (14) *S.aureus* için moksifloksasin için MIC90 değerlerini, 0.16 mg/L ile 0.125 mg/L arasında bildirmişlerdir. Speciale ve arkadaşları (29) moksifloksasinin in vitro stafilocoklara ve streptokoklara karşı siprofloksasinden daha etkin olduğunu ve çalışmalarında moksifloksasin MRSA suşlarını 1-2 mg/L ile MRKNS suşlarını ise 0.03-0.5 mg/L ile inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Siprofloksasinin MIC değerini ise MRSA suşları için 8-32 mg/L ve MRKNS için ise 0.5-2 mg/L olarak saptamışlardır. Jochen (30). çalışmasında yeni kinolonların MRSA suşlarına karşı gatifloksasinin ve moksifloksasinin etkinliğini siprofloksasinden 4 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada gatifloksasin için MIC değeri 0.03-2 mg/L, moksifloksasin için ise MIC50

değeri 2 mg/L, MIC90 değeri 0.03-4 mg/L olarak bildirilmiştir. Bauernfeind ve arkadaşları (31) yaptıkları çalışmalarında siprofloksasin için MSSA suşlarında MIC90 değerini 0.5 mg/L, MRSA suşlarında MIC90 değerini 32 mg/L, klinafloksasin için MSSA suşlarında MIC90 değerini 0.06 mg/L, MRSA suşlarında MIC90 değerini 8 mg/L, levofloksasin için MSSA suşlarında MIC90 değerini 0.06 mg/L MRSA suşlarında MIC90 değerini 16 mg/L, gatifloksasin için MSSA suşlarında MIC90 değerini 0.13 mg/L, MRSA suşlarında MIC90 değerini 16 mg/L ve moksifloksasin için MSSA suşlarında MIC90 değerini 0.06 mg/L, MRSA suşlarında MIC90 değerini 4 mg/L olarak saptamışlardır. Zhanel ve arkadaşları (12) çalışmalarında siprofloksasin için MSSA suşlarında MIC90 değerini 0.5-1 mg/L, MRSA suşlarında MIC90 değerini 32-128 mg/L ve KNS suşlarında MIC90 değerini 8 mg/L, levofloksasin için MSSA suşlarında MIC90 değerini 0.25 mg/L, MRSA suşlarında MIC90 değerini 16 mg/L ve KNS suşlarında MIC90 değerini 0.5-1 mg/L ve moksifloksasin için MSSA suşlarında MIC90 değerini 0.12 mg/L, MRSA suşlarında MIC90 değerini 2 mg/L ve KNS suşlarında MIC90 değerini 2 mg/L olarak bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda; moksifloksasin için MIC90 değerleri MRSA'da 2 µg/ml, MSSA'da 0.5 µg/ml, MRKNS'de 4 µg/ml ve MSKNS'de 0.5 µg/ml olarak MIC50 değerleri MRSA'da 0.5 µg/ml, MSSA'da 0.125 µg/ml , MRKNS'de 0.5 µg/ml, MSKNS'de 0.25 µg/ml olarak saptadık.

Sonuç olarak Moksifloksasin; Gram (+) mikroorganizmalara karşı üstün etkili, Gram (-) mikroorganizmalara karşı devamlı etkili, atipik patojenlere ve anaerob mikroorganizmalara karşı da etkili bir antimikrobiyal ajandır. Moksifloksasin in vitro olarak penisiline, eritromisine ve diğer kinolonlara dirençli suşlarda bile çok etkilidir. Moksifloksasine karşı direnç daha az görüldüğü için diğer kinolonlar arasında iyi bir tercih nedenidir. Moksifloksasinin farmakodinamisi; günde tek doz olarak oral alınabilmesi, yüksek doku penetrasyonu ve ciddi yan etkilerinin olmaması diğer avantajlarıdır. Stafilocok suşlarına karşı Moksifloksasin etkisini hem disk difüzyon yöntemi hem de mikro dilüsyon yöntemi ile diğer çalışmalarla uyumlu olarak yüksek oranda duyarlı saptadık. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi moksifloksasinin de uygun olarak ve gerektiğinde kullanımı büyük yarar sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Gündeş SG, Karadenizli A, Willke A. Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen staphylococcus aureus suşlarında çoğul antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2001; 15: 303-6.
- Barber M. Methicillin - resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1961; 14: 385-93.
- Bilgehan H. Özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları. *Bariş Yayınları* 1995; 222-48.
- Cengiz A. Staphylococcus, Temel ve Klinik mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş. (Editör). Ankara Güneş Kitapevi Ltd Şti 1999; 81-9.
- Kayser F. İnfeksiyon hastalığı etkeni bakteriler. *Tıbbi Mikrobiyoloji Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti* 1997; 152-1.
- Waldvogel F. Gram-positive cocci-staphylococcus aureus. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed, Churchill Livingstone Company, USA 2000; p: 2069-98.
- Akbulut A. Antibiyotik direnç mekanizmaları. *Doğru Antibiyotik Kullanımı*, Felek S (Ed.) Elazığ Çağ Ofset 1998; 71-86.
- Tünger O, Arisoy A, Kurutepe S, Akçali S, Özbakkaloğlu B. In vitro susceptibility of Staphylococcus aureus and coagulase-negative Staphylococcus strains to fusidic acid. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 445-7.
- Brakstad OG, Maeland JA. Mechanisms of methicillin resistance in staphylococci. *APMIS* 1997; 105:264-76.
- Sancak B. Staphylococcus aureus'da metisilin direnç mekanizmaları. *Mikrobiyol Bül* 2000; 34: 381-91.
- Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin: An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* 1996; 51: 1019-74.
- Zhanell GG, Ennis K, Vercaigne L. A critical review of the fluoroquinolones focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2002; 62: 13-59.
- Iannini PB, Kubin R, Reiter C. Reassessing safety profile of moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1112-4.
- Blondeau JM. A review of the comparative in vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 1-11.
- NCCLS Document performance standards for antimicrobial susceptibility testing; *Eight Informational Supplement* 2001; 18: M2-A7
- Mandell LA. Fusidic acid. *Principle and practice of infectious diseases*. Philadelphia Churchill Livingstone 2000; 306-7.
- Lakhundi S, Zhang K. Methicillin resistant Staphylococcus aureus: molecular characterization, evolution and epidemiology. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31: e00020-18.
- European centre for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; (2017). doi 10.2900/6928.
- Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara <http://uamdss.thsk.gov.tr>.
- Gün H, Özine MA, Yenen OŞ. Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda metisilin direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1990; 20: 211-6.
- Günaydın M, Leblebicioğlu H, Saniç A. Koagülaz negatif stafilocoklarda slime yapımı ve antibiyotik direnci ile ilişkisi, *Mikrobiyol Bül* 1995; 29: 26-35.
- Refsahl K, Andersen BM. Clinically significant coagulase negative staphylococci identification and resistance patterns. *J Hosp Infect* 1992; 22: 19-31.
- Turhanoglu MN, Koyuncu E, Bayındır-Bilman F. Yara kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri 2010-2015. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2018; 75: 183-94.
- Çaycı Y, Torun E, Bilgin K, Birinci A. Yara Yeri örneklerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç profilleri. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2021; 11: 123-8.
- Philip D. Pharmacodynamic of Moxifloxacin and levofloxacin against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis in an in vitro pharmacodynamic model. *Clinical Infect Dis* 2001; 32: 33-8.
- Dokutan A, Haciseyitoğlu D, Çağ Y, Yıldırım E, Batırel A, Özer S. Gönüllü klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda linezolid direnci ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2017; 9: 19-23.
- Çifçi N, Dağı H, Demircan A, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların tür tayini ve antibiyotiklere direnç oranları. *ANKEM Derg* 2016; 30: 7-11.
- Çakmaklıoğulları M, Çakmaklıoğulları EK. Bakteriyel konjonktivit etkenlerinin rutinde kullanılan antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Konuralp Tıp Dergisi* 2018; 10: 369-72.
- Speciale A, Musumeci R, Blandino G. Minimal inhibitory concentrations and time-kill determination of moxifloxacin against aerobic and anaerobic isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 19: 111-8.
- Jochen Abb. In vitro activity of linezolid, quinupristin - dalbapristin, vancomycin, teicoplanin, moxifloxacin and mupirocin against methicillin resistant Staphylococcus aureus, comparative evaluation by the E test and a broth Microdilution method. *Diag Microbiol and Infect Disease* 2002; 43: 319-21.
- Beuerfeind A. Classification of beta-lactamases. *Rev Infect Dis* 1986; 5: 470-481.