

Gram pozitif koklara karşı linezolidin in vitro aktivitesinin değerlendirilmesi

Evaluation of in vitro activity of linezolid against Gram positive cocci

Birsen Kanan, Filiz Akşit, Abdurrahman Kiremitçi

Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

İletişim / Correspondence: Abdurrahman Kiremitçi, Adres / Address: Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir
Tel: 0222 239 29 79 (4559), Fax: 0222 239 56 81, E-mail: akiremitci@hotmail.com

ÖZET

Bu çalışmada oksazolidinon grubu yeni bir antibiyotik olan linezolid ve bazı antibiyotiklerin (penisilin, imipenem, vankomisin, teikoplanin, levofloksasin ve fusidik asit) metisiline duyarlı ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (n=60), metisiline duyarlı ve metisiline dirençli koagulaz negatif stafilokok (n=60), enterokok (n=50) ve pnömokok (n=20) suşlarına etkinlikleri etkinlikleri mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. İncelenen tüm Gram pozitif kok suşları, linezolid, vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Linezolid için saptanan MIC_{90} değerlerinin diğer antibiyotiklere duyarlılıktan etkilenmediği gözlenmiştir. Buna göre linezolid, metisiline dirençliler dahil tüm stafilokok suşlarına (MIC_{90} 1-2 µg/ml), penisiline dirençli *E. faecium* suşları dahil tüm enterokoklara (MIC_{90} 2 µg/ml) ve penisiline dirençliler dahil tüm pnömokok suşlarına (MIC_{90} 1 µg/ml) karşı etkin bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Linezolid, Gram pozitif kok, antibiyotiklere duyarlılık.

SUMMARY

The activities of linezolid, a new oxazolidinone, and various antibiotics (penicillin, imipenem, vancomycin, teicoplanin, levofloxacin and fusidic acid) against 170 Gram positive cocci including methicillin susceptible –and resistant *Staphylococcus aureus* strains (n=60), methicillin susceptible - and resistant coagulase negative staphylococci (n=40), enterococci (n=50) and pneumococci (n=20) were tested by microdilution method. All gram positive cocci tested were found to be susceptible to linezolid, vancomycin and teicoplanin. The MIC_{90} values for linezolid was not influenced by susceptibility to other antimicrobials. Linezolid was active against staphylococci irrespective of methicillin susceptibility (MIC_{90} 1-2 µg/ml). Enterococci, including penicillin resistant *E. faecium* strains, and pneumococci, including penicillin resistant strains, were all susceptible to linezolid (MIC_{90} 2 and 1 µg/ml respectively).

Key words: Linezolid, Gram positive cocci, antibiotic susceptibility

GİRİŞ

Antibakteriyel tedavideki çok önemli gelişmelere karşın, çoğul dirençli Gram pozitif suşlarla oluşan infeksiyonların sıklığı son yıllarda giderek artmakta ve özellikle hastane infeksiyonlarının tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaktadır. Başta vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), metisilin dirençli stafilokoklar ve

penisiline dirençli pnömokoklar (PRP) olmak üzere dirençli Gram pozitif kok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antibiyotiklerin son derece kısıtlı sayıda olması ve etkinliklerinin giderek azalması yeni antimikrobiyallere gereksinimi adeta zorunlu kılmaktadır. Son yıllarda dirençli Gram pozitif koklara yönelik çeşitli antimikrobikler klinik uygulamaya girmiştir.

Bu antimikrobiklerden en önemlilerinden birisi linezolidir (1-3).

Linezolid, yeni bir antibakteriyel sınıf olan oksazolidinonların ilk üyesidir. Çoğul dirençli suşlar dahil, klinik açıdan önemli tüm Gram pozitif bakterilere karşı etkili sentetik bir ajandır. Linezolid özellikle hastane infeksiyonlarının kontrol ve önlenmesinde yeni bir seçenek olarak görülmektedir. Oksazolidinonlar dikkate değer bazı özelliklere sahiptir. i) Tamamen sentetik bir üründür. ii) Ribozomal 50 S alt-birime bağlanarak 70 S başlama kompleksinin oluşumunu engeller. Böylelikle protein sentezinde translasyonun başlama fazını inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. iii) Diğer antimikrobiyal ajanlar ile çapraz-reaksiyon göstermez. iv) Hem oral hem parenteral kullanımda etkindir. v) In-vitro metodlarla dirençli mutant suşlar çok düşük oranda saptanmıştır. vi) Etki spektrumu, dirençli Gram pozitif patojenleri kapsamaktadır. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterlerine göre linezolid için MİK sınır değeri stafilokoklar için 4mg/ml'dir. Bu değere eşit veya daha düşük MİK değerleri duyarlılığı göstermektedir. Direnç sınır değeri ise ≥ 16 µg/ml olarak belirlenmiştir (3-6).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden soyutlanmış metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklar, enterokoklar ve pnömokoklara karşı Türkiye'de henüz kullanıma girmemiş olan linezolidinin in vitro aktivitesi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 30 metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), 30 metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), 20 metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MS-KNS), 20 metisiline dirençli koagülaz negatif (MR-KNS), 25 *Enterococcus faecalis*, 25 *Enterococcus faecium* ve 20 *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere toplam 170 suş incelenmiştir. Bakterilerin tanımlanmalarında geleneksel yöntemlerle birlikte Vitek (bioMérieux) identifikasyon sisteminden yararlanıl-

mıştır (7-9). Suşların linezolid, vankomisin, teikoplanin, penisilin G, imipenem, levofloksasin ve fusidik aside duyarlılıkları NCCLS standartlarına uygun olarak mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır (6). Kalite kontrol amacıyla *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 19433, *S. pneumoniae* ATCC 49619 standart suşları kullanılmıştır.

BULGULAR

İncelenen stafilokok (n=100), enterokok (n=50) ve pnömokok (n=20) suşlarının linezolid dahil sekiz farklı antibiyotige karşı mikrodilüsyon sıvı yöntemi ile elde edilen duyarlılık oranları ve minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri sırasıyla Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te yer almaktadır. Buna göre tüm stafilokok (metisiline dirençli olanlar dahil), enterokok ve pnömokok suşları linezolide %100 duyarlı bulunmuştur. Ayrıca linezolid MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerinin, stafilokoklarda metisilin, enterokoklarda ve pnömokoklarda ise penisilin direncinden etkilenmediği gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda Gram pozitif koklarda antibiyotiklere direncinin büyük artışlar göstermesi, hastane infeksiyonlarının etiyolojisinde Gram pozitif bakterilerin ilk sıralarda yer almaya başlaması, buna karşın tedavi seçeneklerindeki kısıtlılık ciddi sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle (MRSA), (MR-KNS), penisilin dirençli pnömokok (PRP) infeksiyonlarının giderek yaygınlaşması karşısında glikopeptit grubu antibiyotiklerin kullanımında büyük artışlar gözlenmiştir. Yaygın glikopeptit kullanımı vankomisine dirençli enterokokların (VRE) ortaya çıkmasına ve yayılmasına yol açmıştır. 1996 yılında ilk kez Japonya'dan vankomisine orta dirençli *S. aureus* (VISA), 2002 yılında ise ilk kez ABD'den vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) suşları bildirilmeye başlanmıştır. PRP, VRE, MRSA, MR-KNS ve ileride yaygınlaşması muhtemel vankomisine dirençli stafilokokların neden olduğu hayatı tehdit eden infeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Adı geçen dirençli Gram pozitif kokların infeksiyonlarının tedavisine yönelik çeşitli anti-

Gram pozitif koklara karşı linezolidin in vitro aktivitesinin değerlendirilmesi

Tablo 1. Stafilokok suşları için linezolid ve çeşitli antibiyotiklerin MİK değerleri

Mikroorganizma (n)	Antibiyotik	MİK (µg/ml)			Duyarlılık (%)	MİK Yorumlama	
		MİK ₅₀	MİK ₉₀	Aralık		(S)	(R)
MSSA (30)	Penisilin	32	>32	0.125->32	6	≤0.12	≥0.25
	İmipenem	<0.5	<0.5	<0.5	100	≤4	≥16
	Levofloksasin	0.12	0.25	<0.03-1	100	≤2	≥8
	Fusidik asit&	0.25	0.5	0.12-4	73	≤2	≥4
	Teikoplanin	0.5	1	0.25-1	100	≤8	≥32
	Vankomisin	0.25	0.5	0.12-0.5	100	≤4	≥32
	Linezolid	2	2	1-4	100	≤4	-
MRSA (30)	Penisilin	>32	>32	>32	0	≤0.12	≥0.25
	İmipenem	8	16	4-32	16	≤4	≥16
	Levofloksasin	4	8	0.12-32	6	≤2	≥8
	Fusidik asit&	0.25	0.5	0.12-2	100	≤2	≥4
	Teikoplanin	1	2	0.06-2	100	≤8	≥32
	Vankomisin	0.25	0.5	0.12-1	100	≤4	≥32
	Linezolid	1	2	0.5-2	100	≤4	-
MS-KNS (20)	Penisilin	32	>32	0.5->32	0	≤0.12	≥0.25
	İmipenem	<0.5	<0.5	<0.5-16	100	≤4	≥16
	Levofloksasin	0.12	4	<0.03-16	50	≤2	≥8
	Fusidik asit&	0.12	4	0.12-4	85	≤2	≥4
	Teikoplanin	1	2	<0.06-2	100	≤8	≥32
	Vankomisin	0.5	1	<0.06-1	100	≤4	≥32
	Linezolid	0.5	2	0.25-2	100	≤4	-
MR-KNS (20)	Penisilin	>32	>32	>32	0	≤0.12	≥0.25
	İmipenem	32	64	<0.5->64	13	≤4	≥16
	Levofloksasin	4	8	0.12-16	16	≤2	≥8
	Fusidik asit&	0.12	2	<0.06-16	90	≤2	≥4
	Teikoplanin	2	2	0.12-4	100	≤8	≥32
	Vankomisin	0.5	1	0.25-1	100	≤4	≥32
	Linezolid	0.5	1	0.25-1	100	≤4	-

MSSA: Metisilin duyarlı *S. aureus*;

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*;

MS-KNS: Metisilin duyarlı KNS;

MR-KNS: Metisilin dirençli KNS;

S: Duyarlı,

R: Dirençli.

&BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) MİK yorumlama standardına göre.

Tablo 2. Enterokok suşları için linezolid ve çeşitli antibiyotiklerin MİK değerleri

Mikroorganizma (n)	Antibiyotik	MİK (µg/ml)			Duyarlılık (%)	MİK Yorumlama	
		MİK ₅₀	MİK ₉₀	Aralık		(S)	(R)
E. faecalis (25)	Penisilin	4	16	2->32	80	≤8	≥16
	İmipenem#	1	1	1	100	≤1	≥16
	Levofloksasin	0.5	1	0.25-2	100	≤2	≥8
	Teikoplanin	0.25	0.5	0.12-2	100	≤8	≥32
	Vankomisin	0.25	0.5	0.25-1	100	≤4	≥32
	Linezolid	1	2	1-2	100	≤2	≥8
E. faecium (25)	Penisilin	>32	>32	>32	0	≤8	≥16
	İmipenem#	32	64	2-64	0	≤1	≥16
	Levofloksasin	1	8	0.5->32	76	≤2	≥8
	Teikoplanin	0.25	0.5	0.12-1	100	≤8	≥32
	Vankomisin	0.5	1	0.25-2	100	≤4	≥32
	Linezolid	2	2	1-4	100	≤2	≥8

#SRGA (Swedish Reference Group for Antibiotics) MİK yorumlama standardına göre.

S: Duyarlı,

R: Dirençli.

Tablo 3. Pnömonok suşları için linezolid ve çeşitli antibiyotiklerin MİK değerleri

Mikroorganizma (n)	Antibiyotik	MİK (µg/ml)			Duyarlılık (%)	MİK Yorumlama	
		MİK ₅₀	MİK ₉₀	Aralık		(S)	(R)
S. pneumoniae (20)	Penisilin	0.06	0.5	0.03-1	52	≤0.06	≥2
	İmipenem	0.03	0.125	0.03-0.25	60	≤0.12	≥1
	Levofloksasin	0.5	2	0.25-2	100	≤2	≥8
	Vankomisin	0.25	0.5	0.06-0.5	100	≤4	≥32
	Linezoli	0.5	1	0.25-1	100	≤2	-

S: Duyarlı,

R: Dirençli.

biyotikler klinik uygulamaya sunulmuştur. Yeni bir antibakteriyel sınıf olan oksazolidinon grubunun üyesi linezolid bunlardan bu antibiyotiklerden biridir. Linezolid, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) onayını aldıktan sonra 2000 yılında kullanıma başlamıştır. Bu antibiyotik özellikle MRSA ve VRE infeksiyonlarının tedavisinde ümit vericidir (3-5,10-12).

Çalışmamızda incelenen stafilokok suşlarının linezolidde %100 duyarlı olduğu gözlenmiştir. Test edilen stafilokoklarda vankomisin ve teikoplanin direncine rastlanmamıştır. Linezolidin MİK₉₀ değerleri MSSA, MRSA ve MS-KNS grubunda 2µg/ml, MR-KNS grubunda 1 µg/ml olarak bulunmuştur. Elde edilen aynı veya yakın MİK₉₀ sonuçlarının ışığında stafilokoklarda metisilin direncinin linezolid MİK değerini etkilemediği sonucuna varılmıştır. Buna karşın siprofloksasinin metisilin direncinden etkilendiği gözlenmiştir (Tablo 1). Çeşitli çalışmalarda benzer sonuçlar alınmıştır. 1997-1999 yılları arasında 1707 MRSA suşu ile yapılan bir çalışmada linezolid duyarlılığı %100, MİK₉₀ ise 4 µg/ml olarak saptanmıştır (9). MİK₉₀ değerini, Ballou ve ark. (13) stafilokoklarda 2 µg/ml, Jorgensen ve ark.(14) *S. aureus*'ta 4 µg/ml, KNS'de 2 µg/ml olarak saptamışlardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz MİK aralıkları değerlendirildiğinde MSSA: 1-4 µg/ml, MRSA:0.5-2 µg/ml, MS-KNS: 0.25-2 µg/ml, MR-KNS:0.25-1 µg/ml değerleri elde edilmiştir. Cuny ve ark.(15), Johnson ve ark.(16) ve Tubau ve ark.(17) stafilokoklarda linezolid MİK aralığını 0.5-4µg/ml bulmuşlardır. Rybak ve ark.(18) ve Kaatz ve ark.(19) ise bu aralığın üst sınırını 8 µg/ml şeklinde bildirmişlerdir.

MRSA'ya karşı linezolidin etkinliği vankomisin ve

teikoplanin ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Linezolidin, test edilen metisiline dirençli olanlar dahil tüm KNS suşlarına karşı MİK değerleri, vankomisin için elde edilen MİK değerlerinin bir ya da iki katı dilüsyon sınırları içinde olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda özellikle MRSA suşlarında %100, MR-KNS suşlarında %90 olarak yüksek düzeyde fusidik asitte duyarlılık saptanmıştır. Birçok çalışmada da saptanan bu sonuç, fusidik asidin metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde uygun bir seçenek olabileceğini bir kez daha ortaya koymaktadır (20-22).

Enterokoklarda vankomisine direncin ilk kez bildirildiği 1988 yılından bu yana, VRE suşlarının oranında dramatik artışlar gözlenmiştir. ABD'de infeksiyon etkeni olarak izole edilen enterokokların %20'sinin vankomisine dirençli olduğu bildirilmiştir. Tüm dünyada gittikçe artan sayıda VRE salgınları rapor edilmektedir. Enterokoklarda vankomisine direncin yüksek düzey penisilin ve aminoglikozid direnciyle de yakından ilişkili olduğu düşünüldüğünde, daha önce tedavide başarı ile kullanılan sınırlı sayıdaki antibiyotığın de etkisiz kalacağı açıktır. Özellikle VRE infeksiyonlarının tedavisinde yeni ilaçların geliştirilmesi çok büyük önem taşımaktadır. Linezolid, bu sorunlu bakterilere karşı da iyi bir seçenek olarak görülmektedir (5, 12, 23).

Linezolidin enterokok suşlarına karşı etkinliği değerlendirildiğinde *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının %100 duyarlı, MİK₉₀ değerlerinin aynı (2 µg/ml) ve MİK aralıklarının ise birbirine çok yakın (sırasıyla 1-2 µg/ml'ye karşılık 1-4 µg/ml) olduğu saptanmıştır. İncelenen enterokok suşlarında vankomisine ve teikoplane dirence rastlanmamıştır. *E. faecium* suşların-

da penisilin ve imipenem direncinin %100 oranında bulunmasına karşın linezolidde karşı direnç saptanmaması dikkat çekicidir (Tablo 2). Tüm dünyada yüksek düzeyde aminoglikozid ve penisilin direnci ve daha da önemlisi vankomisin direnci gösteren enterokokların büyük çoğunluğunu *E. faecium* suşlarının oluşturduğu bilinmektedir. Linezolidin adı geçen direnç mekanizmalarından etkilenmemesi çok önemli bir avantaj sağlamaktadır (5,11,23). *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında linezolidde duyarlılığın %99,7, MİK₉₀ değerlerinin ise 4 µg/ml olduğu bildirilmektedir (11). Birçok çalışmada çeşitli enterokok suşlarında 2 veya 4 şeklinde benzer MİK₉₀ değerleri rapor edilmiştir (13,17,24). Saptanan bu değerlerde küçük de olsa farklılık gözlenmesi, incelenen suşlar arasında tür (*E. faecalis* veya *E. faecium*) ya da dirençlilik (VRE olup olmaması) farklılıklarından kaynaklanabilir.

Başta beta-laktamlar ve makrolidler olmak üzere birçok antibiyotiğe yüksek düzeyde direnç gösteren pnömokok suşları tüm dünyada artış göstermektedir. Bu bakterilerde çapraz direnç de yaygındır. Dirençli pnömokoklara bağlı hayatı tehdit eden infeksiyonların tedavisinde en önemli silahlardan birini yine vankomisin başta olmak üzere glikopeptitler oluşturmaktadır. Pnömokoklarda vankomisine direncin henüz bildirilmemiş olmasına karşın, vankomisin toleransı gösterilmiştir. Vankomisin toleransı gösteren suşların yaygınlaşmasıyla ileride tedavide başarısızlıklarla ve vankomisin direnciyle karşılaşılacağı öngörülmektedir (2,25).

İncelenen 20 pnömokok suşunun tamamı linezolidde duyarlı bulunmuştur. Bu suşlarda %52 oranında penisilin direnci gözlenirken, glikopeptit direncine rastlanmamıştır. Linezolid için MİK₉₀ değeri 1µg/ml, MİK aralığı ise 0.25-1 µg/ml bulunmuştur (Tablo 3). Çeşitli Avrupa Ülkelerinin dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada pnömokoklara karşı linezolid aktivitesi vankomisine eşdeğer bulunmuştur (24). İngiltere’de antibiyotik direncinin izlendiği bir referans laboratuvarında yapılan çalışmada linezolidin penisilin direncinden etkilenmeksizin tüm pnömokoklara karşı eşit etkinlik gösterdiği, MİK sınırlarının ise 0.5-2 µg/ml olarak saptandığı bildirilmiştir

(16). Çeşitli çalışmalarda pnömokoklarda linezolid için 0.75, 1 veya 2 µg/ml olarak MİK₉₀ değerleri elde edilmiştir (13,17,26-28).

Sonuç olarak, linezolidin incelenen tüm stafilokok, enterokok ve pnömokok suşlarına karşı %100 oranında in vitro etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır. Stafilokoklarda metisiline, enterokoklarda ve pnömokoklarda ise penisiline direncinin linezolidin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini etkilemediği gözlenmiştir. Linezolidin incelenen Gram pozitif koklara karşı etkinliği şu an tedavide kullanılan ve en etkin antimikrobikler olan vankomisin ve teikoplanin ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında linezolidin dirençli Gram pozitif koklara bağlı hayatı tehdit eden infeksiyonların tedavisinde şimdilik etkin ve güvenilir bir seçenek olabildiği görülmektedir.

Kaynaklar

1. Ulusoy S. Dirençli Gram pozitif kok infeksiyonlarında antimikrobial tedavi. *Ankem Derg* 2001; 15: 407.
2. Plauffe JF. Emerging therapies for serious Gram-positive bacterial infections: a focus on linezolid. *Clin Infect Dis* 2000; 31:144.
3. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: A review of its use in the management of serious Gram-positive infections *Drugs* 2001; 61:525.
4. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000; 59:815.
5. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138:135.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Sixth Edition. NCCLS document M100-S13 (M7). NCCLS, Wayne, PA USA (2003).
7. Kloos WE, Bannerman TL. *Staphylococcus and Micrococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington DC: ASM Press 1999; 264.
8. Ruoff KL, Wiley RA, Beighton D. *Streptococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington DC: ASM Press 1999; 283.
9. Facklam RR, Sahm DF, Teixeira LM. *Enterococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington DC: ASM Press 1999; 297.
10. Appelbaum PC. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*. In: 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Kitabı, İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2003:15.

11. Usluer G. Oksazolidinonlar. In: 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Kitabı, İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2003: 76.
12. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001; 358:1975.
13. Ballou C, Jones R, Biedenbach D, Bolmström A. Multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in Europe. *Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 7:1.
14. Jorgensen J, McElmeel ML, Trippy CW. In vitro activities of oxazolidinone antibiotics U-100592 and U-100766 against *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococcus* species. *Antimicrob Agent Chemother* 1997; 41: 465.
15. Cuny C, Witte W. In vitro activity of linezolid against *Staphylococci*. *Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 6:328.
16. Johnson AP, Warner M, Livermore DM. Activity of linezolid against multi-resistant Gram positive bacteria from diverse hospitals in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 225.
17. Tubau F, Roblas RF, Linares J, Martin R, Soriano F. in vitro activity of linezolid and 11 other antimicrobials against 566 clinical isolates and comparison between NCCLS microdilution and E-test methods. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 675.
18. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In vitro activity of daptomycin, vancomycin, linezolid and quinopristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1062.
19. Kaatz GW, Seo SM. In vitro activities of oxazolidinone compounds U100592 and U100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 799.
20. Atmaca S, Özekinci S, Özerdem N. Metisiline duyarlı ve metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının fusidik aside karşı duyarlılığı. *Mikrobiyol Bül* 2001; 35:25.
21. Kocabeyoğlu Ö, Diler M, Emektaş G, Erdemoğlu A, Kutlu H. Türkiye'de yeni kullanıma giren fusidik asidin stafilokok suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılması. *Ankem Derg* 1999; 13: 48.
22. Baysal B, Tuncer İ, Erayman B, Arslan U. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeks Derg* 2003; 17:27.
23. Başustaoğlu A. Enterokoklarda vankomisin direnci. In: 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Kitabı, İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2003:16.
24. Gemmel CG. Susceptibility of a variety of clinical isolates to linezolid: a European intercountry comparison. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 47.
25. Gür D. Gram pozitif koklarda direnç mekanizmaları. *Ankem Derg* 2001; 15:384.
26. Betriu C, Redondo M, Palau ML, Sances A, Gomez M et al. Comparative in vitro activity of linezolid, quinopristin-dalfopristin, dalfopristin, moxifloxacin and trovafloxacin against erythromycin-resistant and -susceptible *Streptococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1838.
27. Mouton JW, Jansz AR. The DUEL study: a multi-center in vitro evaluation of linezolid compared with other antibiotics in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 7:486.
28. Philips OA, Udo EE, Ali AM. Comparative in vitro antimicrobial activity of linezolid against Gram positive clinical isolates from hospitals in Kuwait. *Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 7(Suppl 1): 1.