

Farklı Antibiyotik-Heparin Kateter Kilit Solüsyonlarının Biyofilm İçindeki Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarına *In Vitro* Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of the In Vitro Efficacy of Various Heparin-Antibiotic Catheter Lock Solutions to the Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates Embedded in the Biofilm

Özlem Güler¹, Seniha Başaran², Didem Taşçıoğlu², Atahan Çağatay², Halit Özsüt², Haluk Eraksoy²

¹İzmit Seka Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, biyofilm oluşturmuş metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) üzerinde, antikoagülan etkisi de olan, antibiyotikli kateter kilit solüsyonlarının etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Steril Hickman kateteri parçalarında, 10 MRSA suşuyla *in vitro* biyofilm oluşturuldu. Kateter parçaları 24 saat süreyle 2 mg/ml vankomisin, teikoplanin, daptomisin, linezolid, tigesiklin ve rifampisin solüsyonlarında bekletildi. Kateterler %0.9 NaCl içinde vortekslenildikten sonra açığa çıkan bakterilerin kolonileri sayılarak antibiyotiklerin biyofilm içindeki bakterilere karşı antimikrobik etkinlikleri değerlendirildi. Ek olarak antibiyotik kilit yönteminde olduğu gibi kateter parçaları, günde dört saat beş gün üst üste vankomisin, teikoplanin, daptomisin, linezolid ve tigesiklinin 1000 İÜ/ml heparinle oluşturulan solüsyonlarında bekletildi. Antimikrobik etkinlik günlük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kateter parçaları 24 saat antibiyotik solüsyonlarında bekletildiğinde bakteri koloni sayısında en fazla azalma daptomisinle oldu. Kateter parçaları, antibiyotik solüsyonlarına günde dört saat beş gün üst üste maruz bırakıldığında, daptomisin ve tigesiklinle üçüncü gündeki bakteri koloni sayısında azalma, istatistiksel olarak daha anlamlıydı (p değerleri <0.01). Tigesiklin ve daptomisin arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.993$).

Sonuçlar: Hem daptomisin hem de tigesiklin, MRSA'nın neden olduğu santral kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik kilit solüsyonu olarak kullanılabilir umut veren ajanlardır. Bu *in vitro* çalışmadan edinilen bilgilerin klinik olarak doğrulanması gerekmektedir.

Klimik Dergisi 2016; 29(1): 25-8.

Anahtar Sözcükler: MRSA tedavisi, biyofilm, santral kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları.

Abstract

Objective: The aim of this study is to compare the efficacy of catheter lock solutions of novel antibiotics with anticoagulants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) embedded in biofilm.

Methods: Biofilm was formed *in vitro* on silicone Hickman catheter segments by 10 MRSA isolates. Catheter segments were exposed to 2 mg/ml vancomycin, teicoplanin, daptomycin, linezolid, tigecycline, and rifampin solutions for 24 hours. To evaluate the antimicrobial activities of antibiotics against MRSA, bacterial colonies were counted after catheters were vortexed in 0.9% saline. Additionally, as in antibiotic lock therapy, catheter segments were exposed to combination of vancomycin, teicoplanin, daptomycin, linezolid, and tigecycline with 1000 IU/ml heparin daily four hours for consecutive five days. Antimicrobial efficacy was assessed daily.

Results: After 24 hours of exposure, the most effective antibiotic was detected as daptomycin on the Hickman catheter segments. Both daptomycin and tigecycline decreased significantly the bacterial colony counts on the third day of 4-hour daily exposures (all p values were <0.01). There was no significant difference between these two antibiotics ($p=0.993$).

Conclusions: Both daptomycin and tigecycline are promising antimicrobial agents that can be used in antibiotic lock solution for the treatment of central line-associated bloodstream infections due to MRSA. This study provides encouraging data which should be validated in clinical settings.

Klimik Dergisi 2016; 29(1): 25-8.

Key Words: MRSA treatment, biofilm, central line-associated bloodstream infections.

53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (10-13 Eylül 2013, Denver, Colorado, ABD)'de bildirilmiştir.

Presented at the 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (10-13 September 2013, Denver, Colorado, USA).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Özlem Güler, İzmit Seka Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmit, Kocaeli, Türkiye

E-posta/E-mail: gulerozlem@gmail.com

(Geliş / Received: 9 Ocak / January 2016; Kabul / Accepted: 4 Mart / March 2016)

DOI: 10.5152/kd.2016.06



Giriş

Santral kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları, kateterin iç ve dış yüzeyinde mikrobiyal biyofilm oluşumuyla ilişkilidir. Bu infeksiyonların tedavisinde sistemik antibiyotik uygulamasıyla birlikte genellikle kateterin çekilmesi de gerekir. Antibiyotik kilit yöntemi, biyofilm oluşmasını engellemek ya da oluşmuş biyofilmi ortadan kaldırmak üzere bir antimikrobik ajanı yüksek konsantrasyonda ve yeterli bir zaman süresince kateterin içinde bırakarak uygulanan bir yaklaşımdır (1). Bu çalışmada, kateterin çekilemediği durumlarda *in vivo* kullanılabilir en uygun antibiyotik kilit solüsyonunu ortaya koymak üzere, heparinle kombine edilen daptomisin, linezolid ve tigesiklin gibi yeni antibiyotiklerin ve vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptidlerin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) tarafından silikon kateter parçalarında oluşturulmuş biyofilm üzerindeki *in vitro* etkinlikleri araştırılmıştır.

Yöntemler

Suşlar: Çalışmada kullanılan 10 farklı MRSA suşunun izole edildiği hastalara santral kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu tanısı konulmuştu (2). Suşlar Gram boyaması ve katalaz testlerinden sonra tüp koagülaz ve DNaz testleriyle tanımlandı. Oksasilin direnci sefoksitin diski (Oxoid, Basingstoke, Birleşik Krallık) kullanılarak, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ölçütlerine göre Mueller-Hinton agarında (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) saptandı (3). Kontrol MRSA suşu olarak *S. aureus* ATCC 43300 kullanıldı.

Duyarlılık testleri: Suşlara karşı denenen antibiyotiklerin başlangıçtaki minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ve beş gün sonundaki MİK değerleri, üreme olmazsa en son üremenin olduğu günlük MİK değerleri, Etest® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) yöntemiyle Mueller-Hinton agarında (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi ve CLSI ölçütlerine göre değerlendirildi (3). Daptomisin için Mueller-Hinton agarına 50 mg/lit Ca^{2+} eklendi.

Biyofilm oluşturulması: 9F kalınlığında erişkin Hickman kateterleri (Bard Access Systems, Salt Lake City, UT, ABD) steril koşullarda 0.5 cm'lik parçalar halinde kesildi. Bu steril silikon kateter parçaları fibrin ve diğer kan ürünlerinin kateter duvarına yerleşmesini sağlamak için, insan plazmasına konularak 37°C'de 24 saat sallanarak inkübe edildi.

%0.25 glukoz (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Almanya) eklenmiş sıvı besiyerinde (Tryptic Soy Broth, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) 10 farklı MRSA izolatının her birinden 0.5 McFarland bulanıklığında (10^8 hücre/ml) bakteri süspansiyonları hazırlandı. Bu besiyeri biyofilmi güçlendirdiği için yeğlendi (4). Plazmadan çıkarılan kateter parçaları, %0.9 NaCl ile yıkandıktan sonra hazırlanan bakteri süspansiyonlarına konularak biyofilm oluşumunu sağlamak üzere 37°C'de 24 saat daha inkübe edildi (5).

Antibiyotiklerin biyofilm üzerindeki etkilerinin araştırılması: %0.9 NaCl ile 30 dakika sallanarak üç kez yıkanan silikon kateter parçaları, antibiyotik kilit solüsyonu olarak farklı tüplerde hazırlanmış 2 mg/ml konsantrasyondaki daptomisin (fizyolojik konsantrasyonda 50 mg/lit Ca^{2+} eklendi), linezolid, tigesiklin, vankomisin, teikoplanin, rifampisin ve

1000 IU/ml heparin karışımına ve kontrol olarak da sıvı besiyerine (Mueller-Hinton Broth, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) kondu (5).

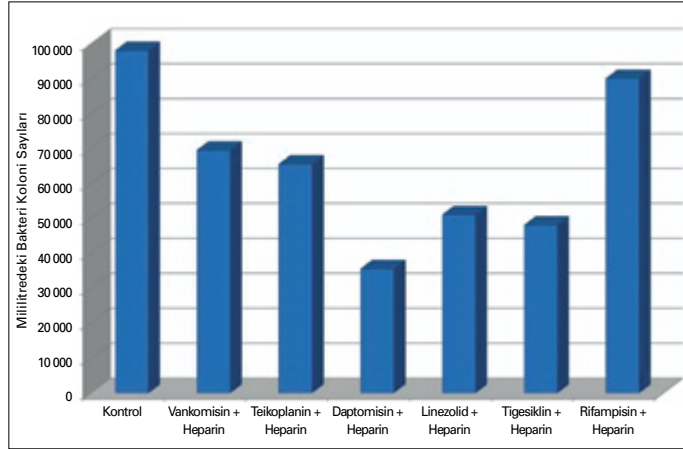
Rifampisin dışındaki tüm antibiyotik solüsyonları ve heparin ticari olarak bulunan formlarından üretici firmaların önerileri doğrultusunda her gün taze olarak hazırlandı; daptomisin (Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) tigesiklin ve linezolid (Pfizer İlaçları Ltd.Şti., İstanbul, Türkiye), teikoplanin (Sanofi-Aventis İlaçları Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye), vankomisin (Meditera Group, İzmir, Türkiye), heparin (Mustafa Nevzat İlaç San. A.Ş., İstanbul, Türkiye) ticari ürün olarak, rifampisin (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Almanya) ise toz şeklinde sağlandı. Antibiyotiklerin heparinle kombinasyonunda solüsyonlarda gözle görülebilir bir partikül oluşumu, presipitasyon, bulanıklıklaşma, renk değişikliği ya da gaz oluşumu olmadı.

Tüpler 37°C'de 24 saat inkübe edilerek antibiyotik kilit solüsyonlarının biyofilm üzerine etki etmesi beklendi. Silikon parçaları %0.9 NaCl ile yıkanıp, farklı bir tüpte hazırlanmış 5 ml %0.9 NaCl içine konarak 30 saniye vortekslenildikten sonra 100 µl sıvı alınıp %5 koyun kanlı agara ekildi. 37°C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra tek düşmüş koloniler sayıldı (5). Her örneğin ml'sindeki bakteri sayıları, koloni oluşturan birim (kob)×100 (inokülasyon kat sayısı) hesabıyla bulundu. Koloni sayısı açısından saptanabilir üst sınır 10^5 kob/ml, alt sınır 10^2 kob/ml idi.

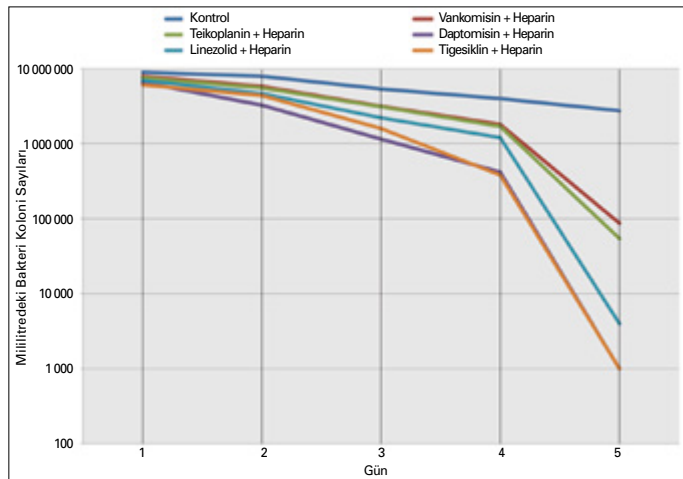
Antibiyotiklerin etkilerinin kateter kilit modelinde araştırılması: Antibiyotiklerin siklik kısa dönem aktivitelerini değerlendirmek için, 10 farklı MRSA suşuyla 24 saat inkübe edilmiş kolonize kateter parçaları, yukarıda söz edilen antibiyotiklerin heparinle kombinasyonundan oluşan her bir antibiyotik kilit solüsyonunda, antibiyotik kateter kilit yönteminde olduğu gibi, her gün dört saat olmak üzere beş gün süreyle bekletildi. Bu arada her gün dört saatin sonunda bazı kateter parçalarının yukarıda anlatıldığı gibi kantitatif kültürleri yapıldıktan sonra koloni sayıları kaydedildi; değerlerinin ise Mueller-Hinton sıvı besiyerindeki 24 saatlik inkübasyonu sürdürüldü. Böylece beşinci günün sonunda kültürü yapılan kateter parçaları, toplamda beş gün günde dört saat antibiyotiğe maruz kalmış oldu (5).

İstatistiksel analiz: Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programından yararlanıldı. Kantitatif verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, homojenliği Levene testiyle incelendi. Normal dağılım gösterenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Parametrik yöntemlerden, bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA, gruplar arası farkı homojen varyansa sahip olanlar için LSD ve Dunnett, homojen varyansa sahip olmayanlar için Games-Howell testleri kullanıldı. Parametrik olmayan yöntemlerden, bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi, gruplar arası farkın karşılaştırılmasında Tukey testi kullanıldı. Denenen antibiyotik kilit solüsyonlarının biyofilm içindeki bakterilere karşı inhibitör aktivitelerinin karşılaştırılması

diği grafikler hazırlanırken, 10 farklı suşla elde edilen kantitatif verilerin ortalamaları alındı. Veriler %95 güven aralığı düzeyinde incelenerek $p < 0.05$ ise anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 1. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının 24 saat antibiyotik kilit solüsyonuna maruz kaldıktan sonraki ortalama koloni sayıları.



Şekil 2. Farklı antibiyotik-heparin kateter kilit solüsyonları karşısında ortalama bakteri sayılarındaki günler içinde gözlenen azalma.

Çalışma İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu'nun 4 Kasım 2011 tarih ve 1777 sayılı kararıyla onaylandı.

Bulgular

Rifampisin dışındaki tüm antibiyotiklerin, antibiyotik kilit solüsyonlarına 24 saat maruz kalan MRSA ile kolonize kateter parçaları üzerinde farklı derecelerde biyofilm inhibisyonu sağladığı gözlemlendi. Denenen antibiyotiklerin MRSA suşlarına karşı başlangıçtaki MİK'leri Tablo 1'de görülmektedir. Bazı suşların beşinci günde ya da en son üremenin saptandığı günde ölçülen MİK'lerinde artış olsa da direnç gelişimi saptanmadı.

10 MRSA suşunun antibiyotik-heparin kilit solüsyonuna 24 saat süreye maruz kaldıktan sonraki ortalama koloni sayıları Şekil 1'de görülmektedir.

Daptomisin, biyofilmin inhibisyonu açısından en etkili antibiyotikti (tüm p değerleri < 0.05). Etkinlik açısından daptomisini tigesiklin ve linezolid izledi. Linezolid ve tigesiklin arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.989$); her iki antibiyotik de glikopeptid antibiyotiklere göre daha etkindi. Rifampisinin ise kontrolle karşılaştırıldığında biyofilme karşı bir etkinliği saptanmadı ($p=0.203$).

Kateterlerin beş gün üst üste, günde dört saat farklı antibiyotiklerle heparine maruz kalmasının etkisi, MRSA koloni sayılarındaki ortalama azalma hızlarının karşılaştırılmasıyla değerlendirildi. Bazı suşlar bazı antibiyotiklerle karşılaştıkları üçüncü günden sonra tam bir inhibisyona uğradı. Bu nedenle ön planda başlangıçla üçüncü gün ve sonraki günlerin karşılaştırması yapıldı. Antibiyotiksiz heparin solüsyonuyla yapılan kontrole göre rifampisin dışında tüm antibiyotiklerin biyofilme karşı farklı derecelerde aktiviteleri olduğu saptandı. Üçüncü ve dördüncü gün değerlendirmelerinde daptomisin ve tigesiklinin biyofilme karşı etkinliği daha fazlaydı. Ancak kendi aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.993$). Etkinlik bakımından linezolid, vankomisin ($p=0.168$) veya teikoplaninden ($p=0.495$) farklı değildi. Vankomisin ve teikoplanin karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.986$). Beşinci güne gelindiğinde antibiyotiklerin birbiriyle karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark sap-

Tablo 1. Denenen Antibiyotiklerin Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarına Karşı Başlangıçtaki Minimal İnhibitör Konsantrasyonları

Suşlar	Minimal İnhibitör Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)					
	Vankomisin	Teikoplanin	Daptomisin	Linezolid	Tigesiklin	Rifampisin
1	2	4	0.094	1	0.25	>32
2	2	3	0.094	1	0.25	>32
3	1.5	2	0.125	0.75	0.25	>32
4	1	2	0.125	1	0.25	>32
5	2	3	0.38	1.5	0.38	>32
6	2	3	0.094	0.5	0.25	>32
7	2	3	0.125	1	0.094	>32
8	2	3	0.125	1	0.38	>32
9	1	3	0.19	1.5	0.38	0.016
10	1	1.5	0.25	1	0.064	0.004

tanmadı. Bu durum dördüncü günden sonra bakteri koloni sayılarının suşlar için çok azalmasına, hatta sıfırlanmasına bağlandı. Heparin ve kontrol grubu arasında da anlamlı bir fark yoktu. Farklı antibiyotik-heparin kateter kilit solüsyonları karşısında ortalama bakteri sayılarındaki günler içinde gözlenen azalma Şekil 2'de görülmektedir.

İrdeleme

S. aureus biyofilm oluşturma yeteneği nedeniyle kateterden kaynaklanan nozokomiyal infeksiyonlarla ilişkili en önemli mikroorganizmalardan birisidir. Kateterin çekilmesi, *S. aureus*'un neden olduğu santral kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu tedavisinde en güvenli seçenektir. Ancak başka bir damar yolu bulunamayan, hemodinamik olarak stabil ve transözofageal ekokardiyografiyle endokardit varlığı dışlanan, *S. aureus* bakteriyemisi olan ve nötropenik olmayan olgularda antibiyotik kilit yöntemi sistemik antibiyoterapiyle birlikte denenebilir (6). Çalışmamızda kullanılan rifampisin dışındaki tüm antibiyotiklerin, antibiyotik kilit solüsyonu olarak, biyofilm içindeki bakterilere bir miktar etkisi olsa da, en etkin antibiyotikler daptomisin ve tigesiklidir. Rifampisin etkisinin bulunmaması, kullandığımız 10 MRSA suşundan sekizinin rifampisine dirençli olmasıyla açıklanabilir.

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin damar içi santral kateterle ilişkili infeksiyonların önlenmesi kılavuzunda, uzun süreli kateteri olan hastalarda, birden fazla santral kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu öyküsü varsa antibiyotik kilit solüsyonu kullanımı önerilmektedir. Ancak kateter lümeninin içini doldurmak için hangi solüsyonun hangi konsantrasyonda kullanılacağı ve kateter içinde ne kadar bekletileceği belirtilmemiştir. Bir santral venöz kateterin trombozuyla infeksiyonu arasında yakın bir ilişki vardır. Bu nedenle heparin gibi antikoagülanlar da kateterin trombozunu önlemek ve infeksiyon riskini azaltmak için kullanılmaktadır (2). Daptomisin, linezolid ve tigesiklin gibi yeni antibiyotiklerin MRSA'ya karşı biyofilm içindeki *in vitro* etkinliği araştırılmıştır (7). Ancak bu antibiyotiklerin heparinle kombinasyonunun biyofilm üzerindeki etkisine ilişkin bilgiler yetersizdir. Heparinin *in vitro* biyofilm oluşumunu uyardığı da saptanmıştır (4).

Daptomisinin antibiyotik kilit solüsyonu olarak kullanıldığı olgu bildirimleri vardır. Bir olgu bildiriminde, karaciğer metastazları olan kolon kanserli bir hastada gelişen, arteriyel kateter infeksiyonu, daptomisinin sistemik ve antibiyotik kilit solüsyonu olarak kullanımıyla tedavi edilmiştir (8). Başka bir olgu bildiriminde ise daptomisin *S. aureus* ile infekte bir koroner stentten kaynaklanan bakteriyemiyi tedavi etmiştir (9). Üçüncü bir olguda diyaliz kateteri çıkarılmayan ve kateter kaynaklı MRSA bakteriyemisi olan bir hasta sistemik daptomisine ek

olarak daptomisin kilit tedavisiyle tedavi edilmiştir (10). Tigesiklin için ise şu anki bilgilerimize göre stafilokokların neden olduğu kateter infeksiyonu tedavisinde antibiyotik kilit solüsyonu olarak kullanımına ilişkin bir deneyim yoktur. Sonuç olarak klinik çalışmalara yol gösterici olabilecek bu çalışmamızın verilerinin, randomize klinik çalışmalarla desteklenmesi ve her iki ajanın *in vivo* etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Donlan RM. Biofilm elimination on intravascular catheters: important considerations for the infectious disease practitioner. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(8): 1038-45. [\[CrossRef\]](#)
2. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(9): e162-93. [\[CrossRef\]](#)
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*. Ninth ed. Approved Standard M07-A9. Wayne, PA: CLSI, 2012.
4. Shanks RMQ, Donegan NP, Graber ML, et al. Heparin stimulates *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Infect Immun*. 2005; 73(8): 4596-606. [\[CrossRef\]](#)
5. Sherertz RJ, Boger MS, Collins CA, Mason L, Raad II. Comparative *in vitro* efficacies of various catheter lock solutions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(5): 1865-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Hidalgo NF, Gavalda J, Almirante B, et al. Evaluation of linezolid, vancomycin, gentamicin and ciprofloxacin in a rabbit model of antibiotic-lock technique for *Staphylococcus aureus* catheter-related infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(3): 525-30. [\[CrossRef\]](#)
7. 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. [\[CrossRef\]](#)
8. Vandenhende MA, Buret J, Camou F, Morlat P, Bonnet F. Successful daptomycin lock therapy for implantable intra-arterial catheter infection in a patient with liver metastases of colon cancer. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 78(4): 497-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Cunha BA, Eisenstein LE, Hamid NS. Pacemaker-induced *Staphylococcus aureus* mitral valve acute bacterial endocarditis complicated by persistent bacteremia from a coronary stent: Cure with prolonged/high-dose daptomycin without toxicity. *Heart Lung*. 2006; 35(3): 207-11. [\[CrossRef\]](#)
10. Yılmaz H, Mutlu Yılmaz E, Esen S, Sünbül M, Leblebicioğlu H. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı hemodiyaliz kateteri ile ilişkili bakteriyeminin daptomisin kilit yöntemiyle tedavisi. *Mikrobiyol Bül*. 2012; 46(3): 470-4.