



Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarına Karşı Delafloksasinin In Vitro Etkinliğinin Araştırılması

In vitro Activity of Delafloxacin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Various Clinical Specimens

Hasan Cenk MİRZA¹ (iD), Ahmet BAŞUSTAOĞLU¹ (iD), Tuğba YANIK YALÇIN² (iD)

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Mirza HC, Başustaoğlu A, Yanık Yalçın T. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı delafloksasinin in vitro etkinliğinin araştırılması. FLORA 2021;26(4):690-6.

ÖZ

Giriş: Delafloksasin, diğer florokinolonlardan farklı yapıda; nötral pH'da anyonik, zayıf asidik karakterde yeni bir florokinolondur. Delafloksasinin etkinliğinin asidik ortamlarda arttığı bildirilmektedir. Birçok infeksiyon hastalığı sırasında ortam pH'sının asidik karakterde olduğu bilinmektedir. *Staphylococcus aureus* hafif asidik ortamlarda hayatta kalabilen ve çoğalabilen bir mikroorganizmadır. Bu çalışmanın amacı, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatlarına karşı delafloksasin ve diğer florokinolonların (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) etkinliğinin nötral (7,4) ve asidik (5,5) pH'da karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 51 adet MRSA suşu çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatların antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri için besiyeri olarak pH değeri 7,4 veya 5,5'e ayarlanmış olan Mueller Hinton Agar kullanılmıştır. Siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin için EUCAST tarafından önerilen sınır değerler kullanılmıştır. Delafloksasin için FDA tarafından önerilen sınır değerler kullanılmıştır.

Bulgular: Nötral pH değerinde MRSA izolatlarına karşı en etkili florokinolonlar moksifloksasin ve delafloksasin olarak bulunmuş, izolatların her iki antibiyotiğe duyarlılık oranı da %82,4 olarak saptanmıştır. İzolatların %9,8'i delafloksasine, %17,6'sı ise moksifloksasine dirençli bulunmuştur. Moksifloksasine dirençli bulunan izolatlardan 4'ü delafloksasine orta duyarlı olarak bulunmuştur. İzolatların sırasıyla %76,5 ve %78,4'ü siprofloksasine ve levofloksasine karşı '1 - duyarlı, yüksek dozda' olarak bulunmuş; izolatların %23,5'i siprofloksasine, %21,6'sı ise levofloksasine dirençli bulunmuştur. Asidik pH değerinde, izolatların siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin duyarlılık oranlarında değişiklik olmamıştır. Nötral pH değerinde delafloksasine orta duyarlı veya dirençli bulunan izolatların tamamı asidik pH değerinde bu antibiyotiğe duyarlı hale gelmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda asidik pH değerinde, MRSA izolatlarına karşı en etkili florokinolon delafloksasin olarak bulunmuştur. Çalışmamızın bulguları ışığında delafloksasinin, asidik pH ile karakterize MRSA infeksiyonları için bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kinolon; Delafloksasin; *S. aureus*; MRSA; pH

ABSTRACT

In vitro Activity of Delafloxacin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Various Clinical SpecimensHasan Cenk MİRZA¹, Ahmet BAŞUSTAOĞLU¹, Tuğba YANIK YALÇIN²¹Department of Medical Microbiology, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Introduction: Delafloxacin is a novel fluoroquinolone which has anionic and weak acid character at neutral pH. Activity of delafloxacin is reported to be increased in acidic environments. Many infections are characterized by acidic pH. *Staphylococcus aureus* is a microorganism which can survive and multiply in mildly acidic environments. The aim of this study was to compare the activity of delafloxacin and other fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) against MRSA isolates at neutral (7.4) and acidic (5.5) pH.

Materials and Methods: A total of 51 MRSA isolated from various clinical specimens were included in the study. Disk diffusion method was used for antimicrobial susceptibility testing. The pH of Mueller Hinton Agar was adjusted to 7.4 or 5.5, and used as the medium for antimicrobial susceptibility testing. EUCAST breakpoints were used for ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. FDA breakpoints were used for delafloxacin.

Results: The most active fluoroquinolones against MRSA isolates at neutral pH were delafloxacin and moxifloxacin. Delafloxacin and moxifloxacin susceptibility rates of isolates were same (82.4%) at neutral pH. Of the isolates, 9.8% and 17.6% were resistant to delafloxacin and moxifloxacin, respectively. Four moxifloxacin-resistant isolates were categorized as intermediate to delafloxacin. Of the isolates, 76.5% and 78.4% were '1 - susceptible, increased exposure' to ciprofloxacin and levofloxacin, respectively. Of the isolates, 23.5% and 21.6% were resistant to ciprofloxacin and levofloxacin, respectively. At acidic pH; ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin susceptibility rates of isolates were not changed. However, all delafloxacin resistant/intermediate isolates at neutral pH became susceptible to delafloxacin at acidic pH.

Conclusion: Delafloxacin was the most active fluoroquinolone against MRSA isolates at acidic pH. Based on our findings, delafloxacin may represent a treatment option for MRSA infections characterized by low pH.

Key Words: Quinolones; Delafloxacin; *S. aureus*; MRSA; pH

GİRİŞ

Florokinolonlar, bakteriyel DNA giraz ve topoizomeras IV enzimlerini inhibe ederek etki gösteren antibiyotiklerdir^[1]. Klinik kullanımda olan florokinolonlar her iki enzimi de inhibe etmekle birlikte; gram-negatif bakterilerde DNA giraz enziminin, gram-pozitif bakterilerde ise topoizomeras IV enziminin florokinolonların etkisine daha duyarlı oldukları bilinmektedir^[1,2]. En sık kullanılan antibiyotiklerden olan florokinolonların yaygın kullanımını sonucunda, florokinolon direnci prevalansı önemli derecede yükselmıştır^[1].

Delafloksasin, diğer florokinolonlardan farklı yapıda; nötral pH'da anyonik, zayıf asidik karakterde yeni bir florokinolondur^[3]. Asidik ortamlarda delafloksasinin etkinliği artmaktadır^[4]. Delafloksasin, akut bakteriyel cilt ve ciltle ilişkili yapıların infeksiyonlarında kullanım için 2017 yılında FDA

(Food and Drug Administration) onayı almıştır. Kullanım endikasyonlarına metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) tarafından oluşturulan deri ve yumuşak doku infeksiyonları da dahildir^[5]. Delafloksasinin toplum kökenli bakteriyel pnömonilerde kullanımı ise FDA tarafından 2019 yılında onaylanmıştır^[6].

Staphylococcus aureus, düşük pH değerlerine yüksek tolerans gösteren, hafif asidik ortamlarda (deri, vajina, üriner sistem, infekte hücrelerin fagolizozomları gibi) hayatta kalıp çoğalabilen bir infeksiyon etkenidir^[4]. Bu çalışmanın amacı çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarına karşı delafloksasinin in vitro etkinliğinin araştırılması; nötral (7,4) ve asidik (5,5) pH değerlerinde delafloksasin ile diğer florokinolonların (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Baskent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: DA19/09) ve Baskent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Çalışmamıza Baskent Üniversitesi Ankara Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden izole edilen 51 adet (15 kan, 10 doku biyopsisi, sekiz yara, sekiz idrar, dört balgam, üç apse, iki derin trakeal aspirat, bir bronkoalveolar lavaj) MRSA suşu dahil edilmiştir. Her hastadan tek izolat çalışmaya alınmıştır. *S. aureus* izolatlarının tanımlanmasında Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri; metisilin direncinin saptanmasında da sefoksitin disk difüzyon testi yapılmıştır. İzolatların siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve delafloksasin antibiyotiklerine duyarlılıklarının saptanması amacıyla disk difüzyon testi [MASTDISCS (Mast Group Ltd. Bootle, Birleşik Krallık)] kullanılmış, antibiyotiklerin MRSA izolatlarına karşı etkinliği nötral ve asidik pH değerlerinde araştırılmıştır. Bu amaçla Mueller Hinton Agar (Condalab, Madrid, İspanya) besiyeri otoklavda sterilize edildikten sonra 0,1 N HCl/0,1 N NaOH ile istenilen pH değerine (7,4 veya 5,5) ayarlanmış ve steril petri kutularına dökülmüştür. İzolatların antibiyotiklere duyarlılık sonuçları siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin için EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir^[7]. EUCAST klinik sınır değer tabloları sürüm 10.0'dan itibaren *S. aureus* için siprofloksasin diski inhibisyon zon çapı 21 ile 50 mm arasında bulunan izolatlar ve levofloksasin diski inhibisyon zon çapı 22 ile 50 mm arasında bulunan izolatlar 'I - Duyarlı, yüksek dozda' şeklinde kategorize edilmiştir. Belirtilen 50 mm'lik sınır değeri, ölçüm dışı bir değer olup *S. aureus* izolatlarının siprofloksasin

veya levofloksasin antibiyotiklerine karşı 'S - Duyarlı, standart doz' şeklinde kategorize edilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. EUCAST rehberinde moksifloksasin sınır değerleriyle ilgili bir değişiklik yapılmamış olup, moksifloksasin inhibisyon zon çapı <25 mm bulunan izolatlar 'R - dirençli', ≥25 mm bulunan izolatlar 'S - Duyarlı, standart doz' kategorisindedir^[7]. Delafloksasin disk difüzyon testi için ise henüz EUCAST veya CLSI tarafından belirlenmiş sınır değerler bulunmadığından, FDA tarafından önerilen sınır değerler kullanılmıştır. FDA tarafından *S. aureus* için belirlenen delafloksasin sınır değerleri cilt/ciltle ilişkili yapıların infeksiyonları ve pnömoni için farklıdır. Pnömoni için belirtilen sınır değerler sadece metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) izolatları için geçerlidir. Cilt/ciltle ilişkili yapıların infeksiyonları için belirtilen sınır değerler ise hem MRSA hem de MSSA izolatları için geçerlidir. Çalışmamıza sadece MRSA izolatlarının dahil edilmesi nedeniyle, cilt/ciltle ilişkili yapıların infeksiyonları için belirtilen sınır değerler (≥23 mm duyarlı, 20-22 mm orta duyarlı, ≤19 mm dirençli) delafloksasin duyarlılığının belirlenmesi için kullanılmıştır^[8]. Siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin antibiyotik diskleri için kalite kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır. Delafloksasin antibiyotik diski için ATCC 29213 suşuna ait kalite kontrol aralıkları bulunmadığından, *S. aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır^[9,10].

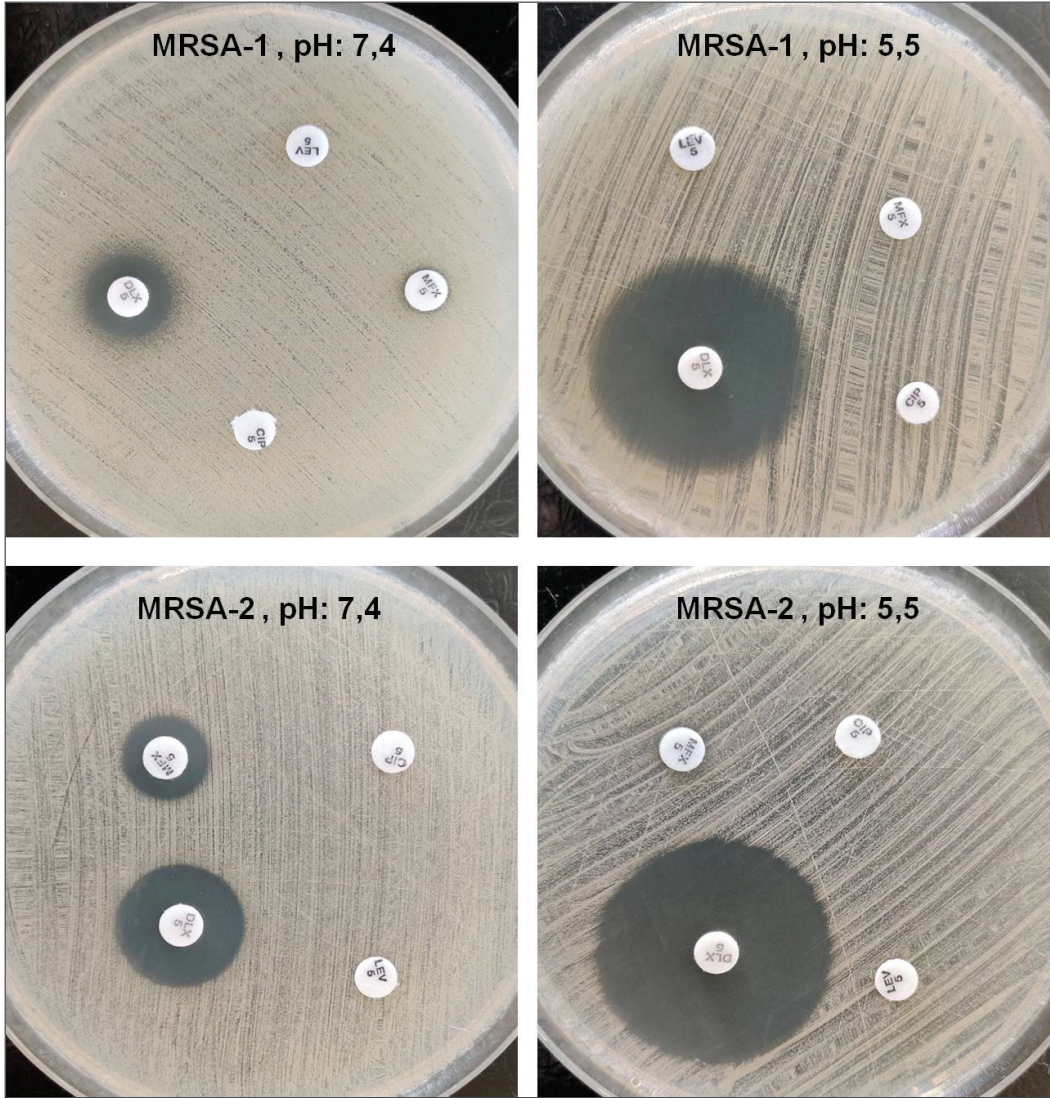
BULGULAR

MRSA izolatlarının nötral ve asidik pH değerlerinde delafloksasin ve diğer florokinolonlara duyarlılık oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. Nötral pH değerinde MRSA izolatlarına karşı en etkili florokinolonlar moksifloksasin ve delafloksasin olarak bulunmuş, izolatların her iki antibiyotiğe

Tablo 1. 51 adet MRSA izolatının nötral ve asidik pH değerlerinde florokinolonlara duyarlılıkları [n (%)]

	pH 7,4			pH 5,5		
	S	*I	R	S	I	R
Siprofloksasin	-	39 (76.5)	12 (23.5)	-	39 (76.5)	12 (23.5)
Levofloksasin	-	40 (78.4)	11 (21.6)	-	40 (78.4)	11 (21.6)
Moksifloksasin	42 (82.4)	-	9 (17.6)	42 (82.4)	-	9 (17.6)
Delafloksasin	42 (82.4)	4 (7.8)	5 (9.8)	51 (100)	-	-

*I kategorisi EUCAST rehberinde 'duyarlı, yüksek dozda' şeklinde tanımlanırken, FDA tarafından 'orta duyarlı' olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 1. Nötral pH değerinde delafloksasine dirençli iken, asidik pH değerinde duyarlı hale gelen iki MRSA izolatının farklı pH değerlerinde florokinolonlara duyarlılıkları. MRSA-1 izolatı için delafloksasin zon çapı pH: 7,4'te 13 mm, pH: 5,5'te ise 29 mm ölçülmüştür. MRSA-2 izolatı için delafloksasin zon çapı pH: 7,4'te 18 mm, pH: 5,5'te ise 33 mm ölçülmüştür. DLX: Delafloksasin, MFX: Moksifloksasin, LEV: Levofloksasin, CIP: Siprofloksasin.

duyarlılık oranı da %82.4 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte nötral pH değerinde moksifloksasine dirençli bulunan dokuz izolattan dördü delafloksasine orta duyarlı olarak bulunmuştur. Delafloksasine orta duyarlı veya dirençli bulunan izolatların tamamı siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin antibiyotiklerine dirençli olarak tespit edilmiştir. İzolatların sırasıyla %76.5 ve %78.4'ü siprofloksasine ve levofloksasine karşı 'I - duyarlı, yüksek dozda' olarak bulunmuş; izolatların %23.5'i siprofloksasine, %21.6'sı ise levofloksasine dirençli bulunmuştur.

Asidik pH değerinde MRSA izolatlarının siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasine duyarlılık kategorilerinde değişiklik olmazken; delafloksasine orta duyarlı veya dirençli bulunan izolatların tamamı bu antibiyotiğe duyarlı hale gelmiştir. Nötral pH değerinde delafloksasine dirençli olup, asidik pH değerinde duyarlı hale gelen MRSA izolatlarından ikisine ait fotoğraflar Şekil 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Delafloksasin geniş spektrumlu bir antibiyotik olup; gram-pozitif bakteriler, gram-negatif bak-

teriler, atipik bakteriler (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) ve anaerobik bakterilere karşı in vitro aktivite göstermektedir^[11]. Bu çalışma, araştırmanın yapıldığı tarih göz önüne alındığında, MRSA izolatlarına karşı delafloksasinin etkinliğinin araştırıldığı, ülkemizde yapılan ilk çalışmadır.

Nötral pH değerlerinde zwitterion (yapısında pozitif ve negatif yük bulunan, toplam yükü sıfır olan molekül) şeklinde bulunan diğer florokinolonların aksine, delafloksasin nötral pH'da anyonik karaktere sahiptir^[11]. Delafloksasin asidik pH'da ise yüksüz şekildedir^[11]. Antibiyotiklerin yüksüz formlarının, bakteri ve ökaryot hücre membranlarından daha kolay geçtiği bilinmektedir^[1,4]. Deri ve vajina gibi asit pH'lı bölgelerde ve asidik karakterdeki birçok enfeksiyonda (abseler, ampiyem, üriner sistem enfeksiyonları, kronik osteomyelit, intra-abdominal enfeksiyonlar, dekübitus ülserleri, infekte hücrelerin fagolizozomları) delafloksasin çoğunlukla yüksüz formda bulunmakta ve membranlardan bakteri ve ökaryot hücre içerisine geçisi kolaylaşmaktadır^[1,3,12,13]. Hücre içerisindeki ortam nötral pH yapısındadır. Hücre içerisine giren delafloksasin, nötral pH'da iyonize hale geçmekte ve hücre içerisinde kalmaktadır. Diğer florokinolonlar ise bakteri içerisine girdiklerinde zwitterion şeklinde bulunmakta, bu da delafloksasine kıyasla ilaçların bakteri hücresinden dışarıya daha kolay çıkmalarına neden olmaktadır^[4,11]. Ayrıca diğer florokinolonlardan farklı olarak, delafloksasinin DNA giraz ve topoizomerez IV enzimlerine neredeyse eşit afinite gösterdiği bildirilmektedir^[11].

Bu çalışmada nötral pH'da MRSA izolatlarının moksifloksasin ve delafloksasine karşı duyarlılık oranları eşit (%82.4) bulunmuştur. Saravolatz ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada 110 adet MRSA kan izolatına karşı delafloksasinin etkinliği araştırılmış; izolatların %68'i delafloksasine duyarlı, %14'ü orta duyarlı ve %18'i dirençli bulunmuştur^[14]. Shortridge ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada 3632 MSSA ve 852 MRSA'nın da içinde olduğu klinik izolatlara karşı delafloksasinin etkinliği araştırılmıştır^[6]. Metisiline duyarlı izolatlarda delafloksasine duyarlılık oranı %98.7; metisiline dirençli izolatlarda duyarlılık oranı ise %65.6 olarak bulunmuştur. Pfaller ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada akut bakteriyel cilt ve ciltle ilişkili

yapıların enfeksiyonlarından izole edilen ve 2766 MSSA ile 1694 MRSA'nın da içinde olduğu mikroorganizma grubuna karşı delafloksasinin etkinliği araştırılmıştır^[15]. MSSA izolatlarında delafloksasine duyarlılık oranı %98.5 bulunurken, MRSA izolatlarında duyarlılık oranı %83.6 bulunmuştur. Bu çalışmada nötral pH değerinde MRSA izolatlarındaki delafloksasin duyarlılık oranı (%82.4), Pfaller ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmanın sonuçları ile uyumludur^[15].

Lemaire ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada pH değerlerindeki değişimin, delafloksasin ve moksifloksasinin etkinliği üzerine olan etkisi araştırılmıştır^[4]. Delafloksasinin *S. aureus* ATCC 25923 için nötral pH'da (7,4) ölçülen MİK değeri, asidik pH'da (5,5) ölçülen MİK değerinden 4-5 dilüsyon daha yüksek bulunmuştur. Moksifloksasin için ise bu durumun tersi gözlenmiş; nötral pH'da ölçülen MİK değeri, asidik pH'da ölçülen MİK değerinden 2 dilüsyon daha düşük bulunmuştur. MİK değerlerindeki değişimin, delafloksasin ve moksifloksasinin bakteri içerisindeki birikimiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir^[4]. Bu çalışmada disk difüzyon testinin kullanılması nedeniyle delafloksasin MİK değerleri saptanamamış olsa da delafloksasin disk zon çaplarının asidik pH'da artmasının; MİK değerlerindeki düşmenin ve bakteri içerisinde biriken delafloksasin miktarındaki artışın dolaylı bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Siala ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada *S. aureus* izolatları tarafından oluşturulan biyofilm tabakalarının asidik pH değerine sahip olduğu saptanmış; biyofilm tabakasının derinliğine göre pH değeri değişmekle birlikte bazı izolatlar için 5,28'e kadar düşen pH değerleri gösterilmiştir^[16]. Stafilokokların 5 ile 9 arasındaki geniş bir pH aralığında üreyebildikleri bilinmektedir^[17].

Bakteriyel enfeksiyon sırasında idrar, vajina ve cilt ortamının ortalama pH değerleri sırasıyla 5,2, 4,8 ve 6,2 olarak bildirilmiştir^[18]. Tate ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada kistik fibrozis hastalarından alınan 'yoğunlaştırılmış soluk havası' örneklerinin pH değerinin, sağlıklı insanlara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiş; alevlenme dönemindeki kistik fibrozis hastalarının örneklerinde ortalama pH değeri 5,3 olarak bulunmuştur^[19]. Metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere, *S. aureus*'un kistik fibrozis hastalarında pul-

moner alevlenmeye neden olan mikroorganizmalar arasında olduğu bilinmektedir.^[20]

Stafilokoklarla infekte hücrelerin fagolizozomlarında pH değerinin 5,3-5,5 aralığında olduğu bildirilmiştir. *S. aureus*'un konak hücreleri içerisinde değişken süreler boyunca canlı kalabildiği gösterilmiş, bunun da kronik infeksiyon oluşumu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^[21,22]

Bu çalışmaya dahil edilen MRSA izolatların tamamı asidik pH değerinde (5,5) delafloksasine duyarlı olarak bulunmuştur. *S. aureus* infeksiyonu sırasında asidik pH değerleri ile karakterize olan birçok durum göz önünde bulundurulduğunda, delafloksasinin bu mikroorganizmanın neden olduğu infeksiyonlar için tedavi seçenekleri arasında yer alabileceği düşünülmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için, Baskent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: DA19/09, Tarih: 03/05/2019).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: HCM, AB

Veri sağlama: HCM, TYY

Yazım: HCM

Gözden Geçirme ve Düzeltme: HCM, AB

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

- Jorgensen SCJ, Mercurio NJ, Davis SL, Rybak MJ. Delafloxacin: Place in therapy and review of microbiologic, clinical and pharmacologic properties. *Infect Dis Ther* 2018;7:197-217.
- Saravolatz LD, Stein GE. Delafloxacin: A New Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Fluoroquinolone. *Clin Infect Dis* 2019;68(6):1058-62.
- Ocheretyaner ER, Park TE. Delafloxacin: a novel fluoroquinolone with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16:523-30.
- Lemaire S, Tulkens PM, Van Bambeke F. Contrasting effects of acidic pH on the extracellular and intracellular activities of the anti-gram-positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:649-58.
- Adler A, Chaudhry S, Goldberg T. Baxdela™ (Delafloxacin): A Novel Fluoroquinolone for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *P T* 2018;43:662-6.
- Shortridge D, Pfaller MA, Streit JM, Flamm RK. Update on the activity of delafloxacin against acute bacterial skin and skin-structure infection isolates from European hospitals (2014-2019). *J Glob Antimicrob Resist* 2020;23:278-83.
- EUCAST. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 11.0. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints
- FDA. Delafloxacin Injection and Oral Products. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/delafloxacin-injection-and-oral-products>
- EUCAST. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 11.0, 2021. Available from: <http://www.eucast.org>
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- Mogle BT, Steele JM, Thomas SJ, Bohan KH, Kufel WD. Clinical review of delafloxacin: a novel anionic fluoroquinolone. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1439-51.
- Candel FJ, Peñuelas M. Delafloxacin: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:881-91.
- Idelevich EA, Kriegeskorte A, Stubbings W, Kahl BC, Peters G, Becker K. Comparative in vitro activity of finafloxacin against staphylococci displaying normal and small colony variant phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2809-13.
- Saravolatz LD, Pawlak JM, Wegner C. Delafloxacin activity against *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility or resistance to methicillin, vancomycin, daptomycin or linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:2605-8.
- Pfaller MA, Flamm RK, McCurdy SP, Pillar CM, Shortridge D, Jones RN. Delafloxacin In Vitro Broth Microdilution and Disk Diffusion Antimicrobial Susceptibility Testing Guidelines: Susceptibility Breakpoint Criteria and Quality Control Ranges for an Expanded-Spectrum Anionic Fluoroquinolone. *J Clin Microbiol* 2018;56:e00339-18.
- Siala W, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Hallin M, Denis O, Van Bambeke F. Comparison of the antibiotic activities of Daptomycin, Vancomycin, and the investigational Fluoroquinolone Delafloxacin against biofilms from *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6385-97.
- Weinrick B, Dunman PM, McAleese F, Murphy E, Projan SJ, Fang Y, et al. Effect of mild acid on gene expression in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2004;186:8407-23.
- Higgins PG, Stubbings W, Wisplinghoff H, Seifert H. Activity of the investigational fluoroquinolone finafloxacin against ciprofloxacin-sensitive and -resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1613-5.

19. Tate S, MacGregor G, Davis M, Innes JA, Greening AP. Airways in cystic fibrosis are acidified: detection by exhaled breath condensate. *Thorax* 2002;57:926-9.
20. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013;22:205-16.
21. Giese B, Dittmann S, Paprotka K, Levin K, Weltrowski A, Biehler D, et al. Staphylococcal alpha-toxin is not sufficient to mediate escape from phagolysosomes in upper-airway epithelial cells. *Infect Immun* 2009;77:3611-25.
22. Garzoni C, Kelley WL. Staphylococcus aureus: new evidence for intracellular persistence. *Trends Microbiol* 2009;17:59-65.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hasan Cenk MİRZA

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-posta: h_cenkmirza@yahoo.com.tr