
Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilokoklarda İndüklenebilir Klindamisin Direncinin Belirlenmesi[#]

Ayşe ULUSOY KARACA*, Neriman BALABAN*, İpek MUMCUOĞLU*,
Vedat YETENER*, Hayriye KARABULUT**

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Kulak Burun Boğaz Kliniği, ANKARA

ÖZET

Stafilokoklarda antimikrobiyallere artan direnç tüm dünyada önemli bir problemdir. Stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde klindamisin iyi bir alternatif sayılmaktadır. Klindamisine karşı gelişen direnç yapısal veya indüklenebilir yapıdadır. İndüklenebilir direnç konvansiyonel antibiyotik duyarlılık testleriyle belirlenemez. İndüklenebilir direnç rutin olarak araştırılmazsa klindamisine gerçek direnç oranları olduğundan düşük bildirilir. Bu çalışmada "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" tarafından önerilen D-test metodu *Staphylococcus aureus* ve koagülaz-negatif stafilokok (KNS) suşlarında indüklenebilir klindamisin direncini belirlemek için kullanılmıştır. Kasım 2004-Temmuz 2005 tarihleri arasında izole edilen 295 *S. aureus* ve 205 KNS suşu D-test yöntemiyle test edilmiştir. Eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı suşlar arasında indüklenebilir klindamisin direncinin metisiline dirençli *S. aureus*'larda %19.6, metisiline duyarlı *S. aureus*'larda %8.7, metisiline dirençli KNS'lerde %33.2 ve metisiline duyarlı KNS'lerde %26.9 oranında olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma, stafilokok infeksiyonlarının optimal tedavisinde indüklenebilir klindamisin direncini belirleyen D-test yönteminin rutin olarak kullanılmasının önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, Koagülaz-negatif stafilokok, İndüklenebilir klindamisin direnci, D-test

SUMMARY

Detection of Inducible Clindamycin Resistance in Staphylococci Isolated from Clinical Samples

The resistance to antimicrobial agents among staphylococci is an increasing problem in worldwide. Clindamycin is considered to be one of the alternative agents in these infections. Clindamycin resistance in staphylococci can be either constitutive or inducible. Inducible resistance can not be detected by the conventional antimicrobial susceptibility tests. The true percentage of clindamycin resistance could be underestimated if inducible resistance is not routinely performed. In this study D-zone disk method suggested by "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" was used for detecting inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci (CoNS). Between November 2004 and July 2005, 295 *S. aureus* and 205 CoNS were tested for inducible resistance to clindamycin by the D-zone test.

Among the erythromycin resistant, clindamycin-susceptible isolates, 19.6% of methicilin resistant *S. aureus*, 8.7% of methicilin susceptible *S. aureus*, 33.2% of methicilin resistant CoNS, and 26.9% of methicilin susceptible CoNS had inducible clindamycin resistance. This study indicates importance of the D-zone test in detecting inducible clindamycin resistance in staphylococci to aid the optimal treatment of patients.

Key Words: *Staphylococcus aureus*, Coagulase negative staphylococci, Inducible clindamycin resistance, D-test

Bu çalışma, XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (12-16 Eylül 2006, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Stafilokoklar, günümüzde kullanılan güçlü anti-mikrobiyal maddelere ve infeksiyon kontrol önlemlerine rağmen insanlarda infeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen mikroorganizmalar arasında yer almaktadır^[1,2]. *Staphylococcus aureus* stafilokoklar arasında en önemli insan patojeni olup, gerek toplum gerekse hastane kökenli infeksiyonların en sık rastlanan etkenlerindendir^[3,4]. Koagülaz-negatif stafilokok (KNS)'lar ise başta sepsis ve bakteremilerde olmak üzere, son yıllarda hastane infeksiyonlarının önemli etkenleri arasına girmiştir^[5,6].

Stafilokoklar önce penisilinlere, daha sonra metisiline, günümüzde de diğer birçok antibiyotiğe direnç geliştirmiş durumdadır^[7-10]. Stafilokokal infeksiyonların tedavisinde makrolid, linkozamid, streptogramin B (MLS_B) grubu antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Kimyasal yapıları farklı olan bu antibiyotikler bakterilerin protein sentezi üzerine benzer inhibitör etkiye sahiptirler^[11]. Bakteri ribozomundaki bağlanma bölgeleri örtüştüğü için MLS_B grubu antibiyotikler arasında çapraz direnç oluşmaktadır^[11,12]. Stafilokoklarda MLS_B direnci üç mekanizmayla meydana gelmektedir. En yaygın mekanizma, eritromisin ribozomal metilaz (*erm*) genleri aracılığıyla ribozomal hedef bölgenin modifikasyonu^[13,14]. Diğer mekanizmalar ise efluks yoluyla ilacın hücre içi konsantrasyonunun azaltılması ve daha nadir olarak görülen ilacın enzimatik yollarla inaktivasyonu^[12,13,15]. Direncin fenotipik görünümü yapısal ya da indüklenebilir olmaktadır^[13,16]. İndüklenebilir MLS_B (iMLS_B) direnci taşıyan suşlar 14 ve 15 üyeli makrolidlere dirençli iken linkozamidlere ve streptogramin B'ye duyarlı, yapısal MLS_B (cMLS_B) dirençli suşlar bu grup antibiyotiklerin tümüne dirençlidir^[13,16].

cMLS_B direnç fenotipi standart duyarlılık yöntemleriyle belirlenebilir, ancak iMLS_B direnci belirlenemez^[14,16]. Stafilokoklarda indüklenebilir klinda-

misin direncinin tespiti için eritromisin ve klindamisin diskleri kullanılarak yapılan ve D-test adı verilen özel bir disk yaklaşma testi kullanılmaktadır^[16-18]. "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" ilk olarak 2004 yılında eritromisine dirençli (ER-R), klindamisine duyarlı (CL-S) stafilokokların D-testi yapılmadan klindamisine duyarlı olarak rapor edilmesi gerektiğini bildirmiştir^[19].

MLS_B direncinin sıklığı ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkede merkezler, hasta grupları ve bakteri türleri arasında değişkenlikler göstermektedir^[16-18,20,21]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir^[22,23]. Lokal MLS_B direnç fenotiplerinin bilinmesi klinisyene ampirik tedavi seçiminde yardım edebilir. Bu nedenle stafilokoklardaki MLS_B direnci ile ilgili süveyans çalışmaları önemlidir. Çalışmamızda, hastanemizdeki çeşitli servislerden gönderilen klinik örneklerden izole edilen stafilokoklardaki indüklenebilir klindamisin direncinin sıklığının ve diğer MLS_B direnç fenotiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Kasım 2004-Temmuz 2005 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 500 (295 *S. aureus*, 205 KNS) adet stafilokok suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların tamamı farklı hastalardan izole edilmiştir. Kanlı agarda üreyen şüpheli kolonilere Gram boyama yapılmış ve gram-pozitif kok morfolojisindeki bakterilere katalaz ve koagülaz testleri uygulanmıştır. Katalaz ve koagülaz testleri pozitif olan koloniler *S. aureus* olarak değerlendirilirken, katalaz pozitif, koagülaz negatif olan koloniler KNS olarak değerlendirilmiştir. KNS'lerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri Vitek sistemi (bioMérieux-Fransa) ile yapılmıştır. ER-R ve CL-S suşlar CLSI önerilerine uygun olarak D-test yöntemiyle ça-

lıdır^[19]. Bakteri inokulumu 24 saatlik kanlı agar kültüründen buyyonda 0.5 McFarland (10^8 cfu/mL) standart bulanıklıkta olacak şekilde hazırlanmış ve steril eküvyon yardımıyla Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine inoküle edilmiştir. İndüklenebilir klindamisin direncinin tespiti için eritromisine dirençli *S. aureus* izolatlarında eritromisin (15 µg, BD BBL™) ve klindamisin (2 µg BD BBL™) diski 15-20 mm mesafeye, KNS izolatlarında ise 20-26 mm mesafeye yerleştirilerek çift disk difüzyon testi uygulanmıştır. *S. aureus* 25923 (makrolid ve klindamisine duyarlı *ermA*, *ermC* ve *msrA* genlerini içermez) duyarlılık testinde kontrol suş olarak kullanılmıştır. Plaklar 35°C'de 18 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirilmiştir. Eritromisin ve klindamisin diski etrafında oluşan inhibisyon zon çapları ölçülmüştür.

Eritromisin için inhibisyon zon çapı ≥ 23 mm, eritromisine duyarlı (ER-S); 14-22 mm, orta düzeyde duyarlı (ER-I); ≤ 13 mm, dirençli olarak (ER-R), klindamisin için inhibisyon zon çapı ≥ 21 mm, CL-S; 15-20 mm, orta düzeyde duyarlı (CL-I); ≤ 14 mm, dirençli (CL-R) olarak değerlendirilmiştir.

İndüklenebilir klindamisin direncini tespit edebilmek için kullanılan D-test yöntemi sadece ER-R ve CL-S suşlara uygulanmıştır. ER-R, CL-S olan suşlarda, klindamisin zonunun eritromisine bakan tarafında düzleşme olmuşsa indüklenebilir klindamisin direnci pozitif (D-test pozitif, iMLS_B direnç fenotipi), düzleşme olmaksızın dairesel bir inhibisyon alanı oluşmuşsa indüklenebilir klindamisin direnci negatif (D-test negatif, MS direnç fenotipi) olarak değerlendirilmiştir. Eritromisin ve klindamisin her ikisine de dirençli olan suşlar cMLS_B direnç fenotipi, her ikisine de duyarlı olanlar S fenotipi olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS 10.0 programı ile ki-kare testi uygulanarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 500 stafilokok arasında 295 (%59) izolatın *S. aureus*, 205 (%41) izolatın ise KNS olduğu tespit edildi. *S. aureus*'ların 167 (%56.6)'sinin metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), 128 (%43.3)'inin ise metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olduğu saptandı. KNS'lerin ise 127 (%62)'sinde metisilin direnci (MR-KNS) görülürken, suşların 78 (%38)'i metisiline duyarlı (MS-KNS) olarak bulunmuştur.

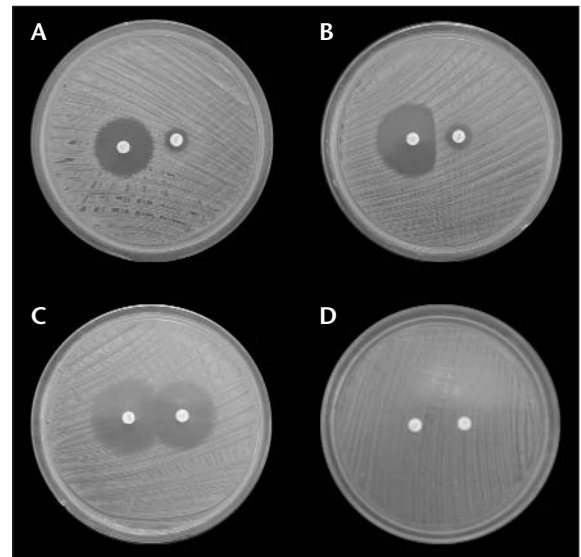
Eritromisine direnç oranının *S. aureus*'ta %53.9 (159 suş), KNS'de %61 (125 suş) olduğu; klindamisin duyarlılık oranının *S. aureus*'ta %64.7 (191 suş),

KNS'lerde %71.2 (146 suş) ise olduğu saptandı. Makrolid direnç fenotiplerinin belirlenmesi amacıyla tüm ER-R, CL-S izolatlar için D-test uygulandı. ER-R, CL-S bulunan 56 (%18.9) *S. aureus* suşunun 43 (%14.6)'ünde D-test ile indüklenebilir klindamisin direnci saptanmıştır. D-test pozitif bulunan suşlar iMLS_B direnç fenotipi olarak değerlendirilirken negatif bulunan suşlar MS fenotip olarak değerlendirilmiştir.

S. aureus'ların 98 (%33.2)'inin hem ER-R, hem de CL-R olduğu belirlendi ve cMLS_B direnç fenotipi olarak değerlendirildi. *S. aureus*'ların 141 (%47.7)'inin ise ER-S ve CL-S olduğu gözlemlendi ve duyarlı (S fenotipi) olarak değerlendirildi. D-testte saptanan MLS_B direnç fenotiplerinin görünümü Resim 1'de görülmektedir.

ER-R, CL-S bulunan 77 (%37.5) KNS için D-test uygulandığında; KNS'lerin 62 (%30.2)'sinde indüklenebilir klindamisin direnci saptandı ve iMLS_B fenotipi olarak tanımlandı. İndüklenebilir klindamisin dirençli KNS'ler tür düzeyinde incelendi ve 36 *Staphylococcus epidermidis*, 11 *S. haemolyticus*, yedi *Staphylococcus hominis*, dört *Staphylococcus simulans*, bir *Staphylococcus warneri* ve bir *Staphylococcus saprophyticus*'da indüklenebilir direnç saptanmıştır.

KNS'lerin 51 (%24.9)'inde ER-R ve CL-R tespit edildi ve cMLS_B direnç fenotipi olarak değerlendirildi.



Resim 1. D-testle saptanan MLS_B direnç fenotipleri.

- A. MS fenotip (D-test negatif),
- B. iMLS_B fenotip (D-test pozitif),
- C. S fenotip,
- D. cMLS_B fenotip.

Tablo 1. MLS_B direnç fenotipleri

Fenotip	MRSA		MSSA		MR-KNS		MS-KNS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
• ER-S CL-S S fenotip	33	19.7	108	84.3	40	31.5	37	47.4
• ER-R CL-R cMLS _B	93	55.7	5	3.9	36	28.3	15	19.2
• ER-R CL-S D-test pozitif iMLS _B	32	19.2	11	8.6	41	32.3	21	26.9
• ER-R CL-S D ⁻ D-test negatif MS fenotip	9	5.3	4	3.1	10	7.9	5	6.4
Toplam	167	100	128	100	127	100	78	100

ER-S: Eritromisine duyarlı, CL-S: Klindamisin duyarlı, ER-R: Eritromisine dirençli, CL-R: Klindamisin dirençli, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MR-KNS: Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok, MS-KNS: Metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok.

Yapısal dirence sahip KNS'ler tür düzeyinde incelen-
diğinde ise 33 *S. epidermidis*, sekiz *S. hominis*, al-
tı *S. haemolyticus*, üç *S. auricularis* ve bir *S. simu-*
lans'ta yapısal direnç saptanmıştır. Yetmiş yedi izo-
latta ise ER-S ve CL-S görüldü ve S fenotip olarak
değerlendirildi.

S. aureus suşlarının 14'ünde, KNS'lerin ise be-
şinde klindamisin diski etrafında diskin kenarından
başlayarak ince üremelerin olduğu bir alan ve diskten
uzaklaştıkça sıkı üremenin görüldüğü D şeklinde çift
zonlu bir üreme alanı gözlemlendi. Bu suşlar cMLS_B ola-
rak kabul edildi ve dirençli rapor edildi. Tablo 1'de *S.*
aureus ve KNS'lerdeki makrolid direnç fenotiplerinin
dağılımı görülmektedir.

KNS'lerde indüklenebilir klindamisin direnci *S.*
aureus'a göre anlamlı olarak yüksek bulundu
($p < 0.001$). MRSA ve MSSA suşları arasında indük-
lenebilir klindamisin direnci oranları farklı bulundu
($p < 0.05$).

cMLS_B direnç oranının *S. aureus* ve KNS suşla-
rı arasında farklı olduğu ($p < 0.05$) ve MRSA suşla-
rında MSSA'lara göre cMLS_B direncinin anlamlı ola-
rak yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

Direnç nedeniyle tedavi başarısızlıklarını en aza
indirmek ancak duyarlılık testlerinin doğru yöntem-
lerle uygulanması ve sonuçların doğru yorumlanma-
sıyla mümkündür^[17,21]. 2004 yılında CLSI indükle-
nebilir klindamisin direncinin saptanması için D-test
yönteminin uygulanmasını tavsiye etmiştir^[19].

Çalışmamızda 295 *S. aureus* suşunda iMLS_B,
cMLS_B ve MS ve S fenotipleri sırasıyla 43 (%14.6),
98 (%33.2), 13 (%4.4), 141 (%47.8) suşta tespit
edilirken 205 KNS suşunda sırasıyla 62 (%30.2),
51 (%24.9), 15 (7.3) ve 77 (%37.6) olarak tespit
edilmiştir.

Delialioğlu ve arkadaşları 230 *S. aureus*, 291
KNS suşunda D-test yöntemiyle iMLS_B, cMLS_B ve
MS fenotiplerini incelemişlerdir. *S. aureus*'ta
cMLS_B direnç oranı %24.3, iMLS_B direnç oranı ise
%7.8 olarak bulunmuş ancak hiçbir suşta MS feno-
tipi gözlenmemiştir. KNS'lerin %40.2'sinde cMLS_B,
%14.7'sinde iMLS_B, %18.2'sinde MS fenotipini
saptamışlardır^[22].

Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada Azap ve
arkadaşları 408 stafilokok (105 MRSA, 111 MSSA,
94 MR-KNS ve 98 MS-KNS) suşunda D-testle in-
düklenebilir klindamisin direncinin sıklığının
MRSA'da %5.7, MSSA'da %3.6, MR-KNS'de
%30.8, MS-KNS'de %11.2 olduğunu bildirmişler-
dir^[23]. Çalışmamızda Delialioğlu ve Azap'ın çalışma-
sıyla uyumlu olarak KNS'lerde indüklenebilir klinda-
misin dirençli suşların sayısının daha yüksek olduğu
bulunmuştur.

Fokas ve arkadaşları tarafından Yunanistan'da
yapılan çalışmada 120 (45 *S. aureus*, 75 KNS) stafi-
lokok suşu arasında cMLS_B (%60), iMLS_B (%35) ve
klindamisin duyarlı (%5) fenotipin takip ettiğini bil-
dirmişlerdir. Araştırmacılar D-test uygulanmadığında
iMLS_B dirençli suşların klindamisin duyarlı olarak ra-
por edileceğini ve klindamisin direnç oranının %95

yerine %60 olarak rapor edileceğini bildirmişlerdir^[24]. Bizim çalışmamızda D-test çalışılmamış olsaydı, *S. aureus* suşlarının %14.6'sı ve KNS suşlarının %30.2'sinin klindamisine direnç oranları yanlış olarak rapor edilecekti.

Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda *S. aureus* ve KNS'lerde eritromisin ve klindamisin disklerinin 28 mm'ye kadar olan aralıklarla yerleştirilmesiyle indüklenebilir direncin saptanabileceği bildirilmiş, ancak bazı araştırmacılar iki disk arasındaki mesafe ne kadar arttırılırsa indüklenebilir klindamisin direncinin tespitinin de o oranda zor olacağını, farklı bir çalışmada ise araştırmacılar KNS'ler için sınırlı bilgiye sahip olduklarını, ancak genellikle diskler 20 mm'den daha fazla uzaklıkta yerleştirildiğinde iMLS_B direncinin yorumlanmasının zor olacağını vurgulamışlardır^[16,25,26]. Çalışmamızda CLSI önerileri doğrultusunda *S. aureus* izolatlarında eritromisin ve klindamisin diski 15-20 mm mesafeyle, KNS izolatlarında ise 20-26 mm mesafeyle yerleştirilerek değerlendirilmiştir^[19]. CLSI klindamisin indüksiyon testi için iki yeni kalite kontrol suşunu tavsiye etmiştir. Bunlar *ermA* geni içeren ATCC® BAA-977 ve *msrA* genine sahip ATCC® BAA-976'dır^[27].

Steward ve arkadaşları ER-R 128 *S. aureus* suşunu D-test yöntemiyle incelemiş ve iki farklı indüksiyon fenotipi (D, D⁺), dört farklı indüklenebilir olmayan fenotip saptadıklarını bildirmişlerdir. Klindamisin diski etrafında D şeklinde temiz bir inhibisyon alanı oluşturan, suşlar D fenotip, yine D şeklinde zon oluşturan fakat inhibisyon zonunun kenarıyla disk arasında hafif üremelerin görüldüğü suşlar D⁺, ER-R CL-S, fakat klindamisin diski etrafında dairesel inhibisyon zonu oluşturan suşlar negatif fenotip, klindamisin diskinin kenarına doğru üremenin azaldığı çift zonlu inhibisyon alanı oluşturan suşlar HD fenotip, klindamisin ve eritromisin diski etrafında sıkı üremenin görüldüğü suşlar R fenotip, klindamisin ve eritromisin diski etrafında dairesel geniş bir inhibisyon alanı oluşturan suşlar S fenotip olarak değerlendirilmiştir^[26].

Bizim çalışmamızda, ER-R *S. aureus*lar'ın 14'ünde KNS'lerin ise beşinde Steward ve arkadaşlarının "hazy D zon [HD]" olarak tanımladıkları D şeklinde çift zonlu bir üreme alanı gözlenmiştir. Bu direnç fenotipini gösteren 19 suş cMLS_B dirençli olarak değerlendirilmiştir.

Siberry ve arkadaşları stafilokoklarda iMLS_B direncinin hızla cMLS_B direncine dönüşebileceğini bildirmişlerdir^[17].

Sonuç olarak, antibiyotiklerin gereksiz kullanılması dirençli suşların seçilmesine yol açmaktadır. Uygun antibiyotik seçimi, enfeksiyona yol açan etken konusunda yaklaşımda bulunabilecek deneyime sahip olmayı, antibiyotik duyarlılık testlerinin doğru yorumlanmasını, tedavide kullanılacak antimikrobiklerin lokal direnç paternlerini, bu ilaçların direnç mekanizmalarını, bunların etkileyeceği antibiyotik sınıflarını ve aktivite spektrumlarını bilmeyi gerektirir. MLS_B grubu antibiyotikler stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu antibiyotiklerin geniş oranda kullanımı stafilokoklar arasında dirençli suşların artışına yol açmıştır. İzolatların fenotipik karakterleri büyük olasılıkla direnç mekanizmalarını göstermektedir. ER-R, CL-R fenotip cMLS_B direncini gösterirken, ER-R, CL-S fenotip iMLS_B ya da sadece makrolid ve streptogramin direncinden sorumlu olan aktif eflüks direnç mekanizmasını göstermektedir. Bu yüzden klindamisin stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilmesi için, tüm eritromisin dirençli suşların klindamisine de dirençli olarak rapor edilmemesi gerekmektedir. Stafilokoklarda klindamisin için in vitro duyarlılık testleri; buyyon ve agar difüzyon ve disk difüzyon testinde klindamisin ve eritromisin diskleri bitişik pozisyonda yerleştirilmediği zaman yanlış duyarlılığı gösterebilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda bölgeler ve hastaneler arasında MLS_B direnç sıklığının değiştiği görülmüştür. Ampirik tedavinin belirlenebilmesi açısından bunların bilinmesi gerekmektedir. Her laboratuvarında stafilokoklarda MLS_B direnç sıklığı belirlendikten sonra D-testin rutin olarak uygulanmasının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bannerman TL. *Staphylococcus, Micrococcus*, and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology. Vol. 1. 8th ed. Washington DC: 2003; 384-404.
2. Dündar V, Öztürk Dündar D. Stafilokok enfeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002;1507-16.
3. Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia from 1980 to 1993: Impact of intravascular devices and methicillin-resistance. *Clin Infect Dis* 1996;23:255-9.
4. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infections. *Am J Med* 1991;91:72-5.

5. Von Eiff C, Proctor RA, Peters G. Coagulase-negative staphylococci: Pathogens have major role in nosocomial infections. *Postgrad Med* 2001;110:63-76.
6. Thylefors JD, Harbarth S, Pittet D. Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: Fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:581-9.
7. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, et al. Antimicrobial resistance in staphylococci: Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:813-49.
8. Livermore DM. Antibiotic resistance in Staphylococci. *Int J Antimicrob Agent* 2000;16 (Suppl 1):3-10.
9. Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP, James D, Warner M, Gardiner A, and the Linezolid Study Group. Susceptibility of gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:931-40.
10. Lacey RW. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and streptococci. *Br Med Bull* 1984;40:77-83.
11. Yalçın AN. Makrolidler. Leblebicioğlu H, Ulusoy S, Uslu G (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:325-33.
12. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2823-30.
13. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002;34:482-92.
14. Weisblum B. Macrolide resistance. *Drug resistance*. Update 1998;1:29-41.
15. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:20-51.
16. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, et al. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 2003;41:4740-4.
17. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 2003;37:1257-60.
18. Sanchez ML, Flint KK, Jones RN. Occurrence of macrolide-lincosamide-streptogramin resistances among staphylococcal clinical isolates at a university medical center. Is false susceptibility to new macrolides and clindamycin a contemporary clinical and in vitro testing problem? *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:205-13.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Methods for antimicrobial susceptibility testing for bacteria that grow aerobically. CLSI/NCCLS M100-S14. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. 2004.
20. Lim JA, Kwon AR, Kim SK, Chong Y, Lee K, Choi EC. Prevalence of resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in gram-positive cocci isolated in a Korean Hospital. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:489-95.
21. Schreckenberger PC, Ilendo E, Ristow KL. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in a community and a tertiary care hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:2777-9.
22. Delialioğlu N, Aslan G, Ozturk C, Baki V, Emekdas G. Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples. *J Clin Infect Dis* 2005;40:280-5.
23. Azap OK, Arslan H, Timurkaynak F, Yapar G, Oruç E, Gagır U. Incidence of inducible clindamycin resistance in staphylococci: First results from Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:582-4.
24. Fokas S, Tsironi M, Kalkani M, Dionysopoulou M. Prevalence of inducible clindamycin resistance in macrolide-resistant *Staphylococcus* spp. *Clin Microbiol Infect* 2005;4:337-40.
25. Jenssen WD, Thakker-Varia S, Dubin DT, Weinstein MP. Prevalence of macrolides-lincosamides-streptogramin B resistance and *erm* gene classes among clinical strains of staphylococci and streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:883-8.
26. Steward CD, Raney PM, Morrell AK, et al. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005;43:1716-21.
27. Zelazny AM, Ferraro MJ, Glennen A. Selection of strains for quality assessment of the disk inducer for detection of inducible clindamycin resistance in staphylococci: A CLSI collaborative study. *J Clin Microbiol* 2005;43:2613-15.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. İpek MUMCUOĞLU

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. Mikrobiyoloji ve

Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Samanpazarı-ANKARA

e-mail: ipeknumcuoglu@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 29.03.2007

Kabul Tarihi: 09.08.2007