

Yoğun Bakım Örneklerinden İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarında Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B Direnç Fenotipleri

Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Phenotypes in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Patients in Intensive Care Units

Laser ŞANAL¹, Salih CESUR², Hatice ULUDAĞ ALTUN³, Nezih YILMAZ⁴

¹ Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Yaşam Kordon Kanı Bankası, Ankara, Türkiye

⁴ Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotiplerinin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 2013-2016 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan (45 adet) ve derin trakeal aspirat (5 adet) örneklerinden izole edilen 50 adet MRSA suşu çalışmaya dahil edilmiştir. MLS_B direnç fenotipleri, eritromisin (15 µg Oxoid, UK) ve klindamisin (2 µg Oxoid, UK) diski kullanılarak, D test yöntemi ile belirlenmiştir. Eritromisin ve klindamisin her ikisine de direnç tespit edilmesi yapısal/konstitütif (cMLS_B) tipi direnç, eritromisine dirençli suşlarda klindamisin diskinin eritromisin diskine bakan kenarında bir düzleşme olması (D zonu olarak tanımlanan bölgenin oluşması) indüklenebilir (iMLS_B) tipi direnç, eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı olmasına rağmen D zon görülmemesi efluks (MS_B) tipi direnç, hem eritromisine, hem de klindamisine duyarlı suşlar ise S fenotipi olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 50 adet MRSA suşunun 42 (%84)'si eritromisine, 24 (%48)'ü ise klindamisine dirençli olarak saptanmıştır. Eritromisine dirençli suşlar içerisinde %57.1 (24 suş) oranında cMLS_B tipi direnç, %35.7 (15 suş) oranında iMLS_B tipi direnç, %7.1 (3 suş) oranında ise MS_B tipi direnç saptanmıştır. Sekiz suş hem eritromisine hem de klindamisine duyarlı (S fenotipi) olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Stafilokoklarda iMLS_B direnci mikrobiyoloji laboratuvarında, ucuz fakat güvenilir bir yöntem olan D test ile eritromisin ve klindamisin diskleri kullanılarak kolaylıkla saptanabilir. Eritromisine dirençli stafilokok suşlarında rutin olarak D test uygulanarak, iMLS_B direncinin saptanması, klindamisinin uygunsuz kullanımını engelleyecek dolayısıyla tedavi başarısızlıklarının önüne geçilmesinde büyük bir katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Direnç fenotipi; Makrolid-linkozamid-streptogramin B; Stafilokoklar

SUMMARY

Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Phenotypes in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Patients in Intensive Care Units

Laser ŞANAL¹, Salih CESUR², Hatice ULUDAĞ ALTUN³, Nezih YILMAZ⁴

¹ Clinic of Medical Microbiology, Turkey High Specialization Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Clinic of Medical Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ Yasam Cord Blood Bank, Ankara, Turkey

⁴ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Bozok, Yozgat, Turkey

Introduction: In this study, we aimed to evaluate the macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients in intensive care units (ICUs).

Materials and Methods: A total of 50 MRSA strains isolated from clinical samples (45 blood, 5 tracheal aspirate) of patients in ICUs between 2013-2016 were included into the study. MLS_B resistant phenotypes were investigated by D test method using erythromycin (15 µg Oxoid, UK) and clindamycin (2 µg Oxoid, UK) disks. Detecting resistance for both erythromycin and clindamycin were defined as constitutive MLS_B (cMLS_B), a flattening of the inhibition zone around the clindamycin disk proximal to the erythromycin disk (producing a zone of inhibition shaped like the letter D) as inducible MLS_B (iMLS_B), non-existence of D zone despite erythromycin resistance and clindamycin susceptibility as MS_B, erythromycin and clindamycin susceptible strains as S phenotype.

Results: Of all the 50 MRSA strains tested, resistance rates for erythromycin and clindamycin were as 84% and 48%, respectively. Among all tested strains, cMLS_B, iMLS_B and MS_B resistance rates were detected as 57.1%, 35.7% and 7.1%, respectively. Eight strains were susceptible for both erythromycin and clindamycin and defined as S phenotype.

Conclusion: iMLS_B resistance in staphylococci can be detected easily in the microbiology laboratory by D test, which is an inexpensive but reliable method, by using clindamycin and erythromycin disks. Performing D test routinely in erythromycin resistant staphylococci strains and determining iMLS_B resistance will prevent the inappropriate usage of clindamycin and will therefore play an important role in the prevention of treatment failures.

Key Words: Macrolide-lincosamide-streptogramin B; Resistance phenotypes; *Staphylococcus aureus*

GİRİŞ

Çoklu antibiyotik direnci gösteren mikroorganizmaların giderek yayılması sonucunda gerek gram-pozitif gerekse gram-negatif mikroorganizmalara bağlı gelişen bakteriyel infeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar yaşanmaktadır. *Staphylococcus aureus* tüm dünyada toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlara yol açan en önemli etkenlerden biridir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) infeksiyonları giderek artan oranlarda rapor edilmektedir. Çoklu ilaç direnci gösteren bir patojen olması nedeniyle MRSA'nın önemi büyüktür^[1].

S. aureus suşlarında sık kullanılan antibiyotiklere karşı görülen yüksek direnç oranları, yeni antibiyotiklerin araştırılma ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Makrolid ve streptograminler bu alternatif tedavi seçenekleri arasında yer alan antibiyotiklerdir^[2]. Makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) grubu

antibiyotikler, stafilokoklar da dahil olmak üzere gram-pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu antibiyotikler farklı kimyasal yapılarla sahip olmakla birlikte benzer mekanizmayla etki gösterir. Bağlanma bölgesinde meydana gelen mutasyonel bir değişiklik bu üç farklı antibiyotiğe birden direnç gelişmesiyle (MLS_B direnci) sonuçlanır. Diğer bir deyişle, MLS_B grubu antibiyotiklerden birine karşı direnç gelişmesi, grubun diğer üyelerine de çapraz direnç gelişmesine neden olabilmektedir^[2,3].

MLS_B grubu antibiyotiklere direnç fenotipik olarak indüklenebilir veya yapısal direnç şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Eritromisine direncin efluks nedeniyle geliştiği durumlarda eritromisine dirençli olan suş klindamisine duyarlı saptanırken, makrolid direncinin ribozomal metilasyondan kaynaklandığı durumlarda ise klindamisine duyarlı (indüklenebilir direnç) veya klindamisine dirençli (yapısal direnç) olabilmektedir^[2,4].

Tablo 1. Yoğun bakımda yatan hastalardan izole edilen MRSA suşlarının MLS_B direnç fenotipleri

Fenotip	Eritromisin	Klindamisin	D-zon	Suş sayısı
iMLS _B	R	S	D (+)	15
cMLS _B	R	R	-	24
MS _B	R	S	D (-)	3
S	S	S	-	8

cMLS_B: Yapısal makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci, iMLS_B: İndüklenebilir makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci, MS_B: Eflüks tipi direnç, S: Duyarlı fenotip.

Stafilokokların etken olduğu özellikle deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde klindamisin sık kullanılan bir antibiyotiktir. Penisilin grubu ilaçlara allerjisi olan hastalarda penisiline alternatif bir ilaçtır. Ancak son zamanlarda artan MLS_B direnci nedeniyle tedavide sorunlar yaşanabilmektedir. Stafilokoklarda eritromisine dirençli suşlar tespit edildiğinde indüklenebilir MLS_B (iMLS_B) direnci yönünden araştırılması ve tespit edilmesi durumunda klindamisin kullanımından kaçınılması tedavi başarısızlıklarının önlenmesi açısından önemlidir^[3].

iMLS_B direnci gösteren suşlarda eritromisinin klindamisini antagonize edışı basitçe eritromisin ve klindamisin disklerinin 26-28 mm aralıkla yerleştirilmesiyle uygulanan D test gibi indüksiyon testleriyle gösterilebilir^[5]. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen MRSA suşlarında MLS_B direnç fenotiplerinin saptanması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

2013-2016 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan (45 adet) ve derin trakeal aspirat (5 adet) örneklerinden izole edilen 50 adet MRSA suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Metisilin direnci sefoksitin 30 µg (Oxoid) diski kullanılarak saptanmıştır. MLS_B direnç fenotipleri disk yaklaştırma testi olan D test ile belirlenmiştir. Mc Farland 0.5 bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonundan Mueller Hinton agar (Biomérieux, France) ekim yapılarak eritromisin (15 µg Oxoid, UK) diski ve klindamisin (2 µg Oxoid, UK) diski 15-26 mm aralıkla yerleştirilmiştir. Plaklar 35°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Eritromisin ve klindamisin her ikisine de direnç tespit edilmesi yapısal MLS_B (cMLS_B) tipi direnç, eritromisine dirençli suşlarda klindamisin diskinin eritromisin diskine bakan kenarında bir düzleş-

me olması (D zon olarak tanımlanan bölgenin oluşması) iMLS_B tipi direnç, eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı olmasına rağmen D zon görülmemesi MS_B tipi direnç olarak kabul edilmiştir. Suşların eritromisin ve klindamisine duyarlı olması ise S fenotipi olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 adet MRSA suşunun 42 (%84)'si eritromisine, 24 (%48)'ü ise klindamisine dirençli olarak saptanmıştır. Eritromisine dirençli suşlar içerisinde %57.1 (24 suş) oranında cMLS_B direnci, %35.7 (15 suş) oranında iMLS_B direnci, %7.1 (3 suş) oranında ise MS_B direnci saptanmıştır. Sekiz suş hem eritromisin hem de klindamisine duyarlı (S fenotipi) olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

TARTIŞMA

MLS_B grubu antibiyotikler, stafilokoklar da dahil olmak üzere gram-pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu antibiyotikler farklı gruplara ait olmalarına karşın, antibakteriyel etkilerini bakterinin 23S rRNA ribozomal alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe etmek suretiyle gösterir. Bağlanma bölgesinde meydana gelen mutasyonel bir değişiklik bu üç farklı antibiyotiğe birden direnç gelişmesiyle (MLS_B direnci) sonuçlanır. MLS_B direncinin fenotipik ekspresyonu iMLS_B veya cMLS_B direnci şeklinde olabilir^[6].

Stafilokoklarda yapısal ve indüklenebilir direnç oranları coğrafik bölgelere göre değişiklikler göstermektedir. Ülkemizde ve dünyada çeşitli bölgelerde iMLS_B direnci ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada 379 *S. aureus* [%31.60 MRSA, %12.92 metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)] ve 472 koagülaz-negatif

stafilokok (KNS) [%37.60 metisiline dirençli KNS (MR-KNS), %17.86 metisiline duyarlı KNS (MS-KNS)] suşunda %46.97 oranında cMLS_B, %23.48 oranında iMLS_B ve %29.53 oranında efluks (MS_B) direnç fenotipi saptanmıştır^[7]. İran'da yapılan ve 209 *S. aureus* suşunun dahil edildiği bir çalışmada iMLS_B direnci %4 olarak tespit edilmiştir^[8]. Libya'da 446 *S. aureus* suşunun (101 MRSA, 123 MSSA) dahil edildiği bir çalışmada ise cMLS_B direnci MSSA ve MRSA suşlarında sırasıyla %5.69, %8.91, iMLS_B direnci %2.44 ve %6.93 olarak saptanmıştır^[9]. İngiltere'de 402 *S. aureus* suşu ile yapılan bir çalışmada iMLS_B direnci suşların tümünde %52, MRSA suşlarında %50, MSSA suşlarında ise %60 olarak belirlenmiştir^[10]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde iki farklı hastaneden 452 MRSA, 788 MSSA suşunun dahil edildiği bir çalışmada, iMLS_B direnci MRSA suşlarında sırasıyla %7 ve %12, MSSA suşlarında ise sırasıyla %20 ve %19 olarak tespit edilmiştir^[11]. Japonya'da 269 MRSA ve 434 MSSA suşu iMLS_B direnci yönünden değerlendirilmiş, cMLS_B direnci MRSA suşlarında %61.3, MSSA suşlarında %1.3, iMLS_B direnci ise MRSA suşlarında %38.7, MSSA suşlarında %94 olarak saptanmıştır^[12].

Ülkemizde de bu konuyla ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Dizbay ve arkadaşları toplam 375 stafilokok suşunu araştırmışlar ve MRSA suşlarının %64.4'ünde, MSSA suşlarının %11.8'inde, MR-KNS'lerin %53.8'inde ve MS-KNS'lerin %4.9'unda cMLS_B direnci saptamışlardır^[13]. Doğruman ve arkadaşları 63 MRSA suşunun 13 (%20.6)'ünde iMLS_B, 32 (%50.8)'sinde ise cMLS_B direnci saptamışlardır^[14]. Efluks (MS_B) tipi direnç ise saptamamışlardır^[14]. Uyanık ve arkadaşları 107 *S. aureus* suşunun 57 (%53)'sini MRSA, 50 (%47)'sini MSSA olarak tespit etmişlerdir^[4]. MRSA suşlarının %21'inde cMLS_B, %30'unda ise iMLS_B direnci saptanırken, MSSA suşlarında bu oranlar sırasıyla %0 ve %4 olarak belirlenmiştir^[4]. Hancı ve arkadaşları 86 MRSA suşunun 20'sinde iMLS_B, 8'inde cMLS_B ve 22'sinde MS_B fenotipi saptamışlardır^[15]. Gündüz ve arkadaşları 177 (%57.8)'si *S. aureus*, 129 (%42.2)'u KNS olan toplam 306 stafilokok suşunu incelemişlerdir^[16]. Bu 306 suşun 99 (%36.4)'u eritromisine direnç göstermiştir. Eritromisine dirençli 31 suşun 20'sinde iMLS_B direnci, 11'inde ise cMLS_B direnç fenotipi saptanmıştır. Hem indüklenebilir hem de yapısal direnç fenotipinin

MRSA suşlarında MSSA suşlarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir^[16]. Kart Yaşar ve arkadaşları 14'ü MRSA, 21'i MSSA, 65'i KNS, 41'i MR-KNS, 24'ü MS-KNS olmak üzere toplam 100 stafilokok suşu ile yaptıkları çalışmada, MLS_B direncini D test yöntemiyle araştırmışlar ve 79 suşta MLS_B direnç fenotiplerinden birini tespit etmişlerdir^[5]. Tüm suşlar arasında iMLS_B direnç fenotipi %35, cMLS_B direnç fenotipi %30 oranında, *S. aureus* suşlarında ise cMLS_B tipi direnç %62 oranında saptanmıştır^[5]. Durmaz ve arkadaşları 38 (%20.9)'i MRSA, 144 (%79.1)'i MSSA toplam 182 suşun 65 (%35.7)'inde MLS_B direnci saptamışlardır. MRSA suşlarında MLS_B direnci %84 iken, MSSA suşlarında %23 olarak tespit edilmiş ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MRSA suşlarında cMLS_B (%71), MSSA suşlarında ise iMLS_B (%16.5) direnci daha fazla saptanmıştır^[17]. Gönüllü ve arkadaşları 166 MSSA, 103 MRSA, 69 MS-KNS, 98 MR-KNS olmak üzere 436 stafilokok ile yapmış oldukları çalışmada eritromisine duyarlılık oranlarını sırasıyla %77.7, %29.1, %44.9 ve %44.9, klindamisine duyarlılık oranlarını ise sırasıyla %79.5, %34, %62.3, %53.1 olarak saptamışlardır^[18]. Tüm *S. aureus* suşlarında, cMLS_B direnç insidansı %23, MRSA'lar arasında ise %47.6, iMLS_B direnç insidansı ise %11.9 olarak belirlenmiştir. KNS suşlarında ise cMLS_B ve iMLS_B direnç sırasıyla %26.3 ve %11.4 olarak tespit edilmiştir. Hem *S. aureus* hem de KNS suşlarında yapısal fenotip, indüklenebilir fenotipe baskın bulunmuştur (sırasıyla %23 ve %26.3'e karşı %11.9 ve %11.4). Pompa aracılı direnç, KNS suşlarında (%17.4) *S. aureus* suşlarına göre (%6) daha yüksek bulunmuştur^[18]. Ozansoy ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada değişik örneklerden izole edilen 404 *S. aureus* suşunu çalışmaya dahil etmişler ve D test ile 19 suşta cMLS_B direnci, 111 suşta iMLS_B direnci, 5 suşta MS_B fenotipi ve 268 suşta S fenotipi saptamışlardır^[19]. Uzun ve arkadaşları 218 stafilokok suşunu (92 *S. aureus*, 126 KNS) çalışmalarına dahil etmişler, eritromisine dirençli MRSA, MSSA, MR-KNS ve MS-KNS suşlarında iMLS_B tipi direnci sırasıyla %26, %6, %51 ve %33; cMLS_B tipi direnci sırasıyla %32, %27, %27 ve %17; MS_B tipi direnci ise sırasıyla %42, %67, %22 ve %50 oranında saptamışlardır^[20]. Suşların %20.2'si ise S fenotipi olarak belirlenmiştir^[20].

Bu çalışmada 50 adet MRSA suşunun 42 (%84)'si eritromisine, 24 (%48)'ü klindamisine dirençli olarak saptanmıştır. Eritromisine dirençli suşlar içerisinde %57.1 (24 suş) oranında cMLS_B direnci, %35.7 (15 suş) oranında iMLS_B direnci, %7.1 oranında ise (3 suş) MS_B direnci saptanmıştır. Sekiz suş hem eritromisin hem de klindamisine duyarlı (S fenotipi) olarak belirlenmiştir.

SONUÇ

MLS_B direnci ülkeler hatta aynı ülkede bölgeler arasında bile değişiklikler göstermektedir. Rutin antibiyotik duyarlılık testleri ile saptanamayan MLS_B direnci, her laboratuvarında uygulanabilir, güvenilir ve ucuz bir test yöntemi olan D test ile kolaylıkla belirlenebilir. Stafilokoklara uygulanan rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde, eritromisine dirençli suşlar tespit edildiğinde, bu suşların iMLS_B direnci yönünden değerlendirilmesi ve tespit edilmesi durumunda klindamisin kullanımından kaçınılması, olası tedavi başarısızlıklarının önüne geçilmesinde ciddi bir katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:565-76.
2. Yaman G, Çıkman A, Berktaş M, Parlak M, Gündüçoğlu H, Karahocagil MK. Hastane kökenli *Staphylococcus aureus* izolatlarında MLS_B fusidik asit ve diğer antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* 2010;24:130-5.
3. Şamlıoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotipleri. *ANKEM Derg* 2012;26:116-9.
4. Uyanık MH, Yazgı H, Bilici D, Özden K, Karakoç E. Hastane kökenli *Staphylococcus aureus* türlerinde makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direncinin araştırılması. *ANKEM Derg* 2009;23:66-70.
5. Kart Yaşar K, Aybar Bilir Y, Pehlivanoğlu F, Gürsoy S, Şengöz G. Stafilokok suşlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotipi. *Haseki Tıp Bülteni* 2011;49:102-4.
6. Adaleti R, Nakipoglu Y, Ceran N, Tasdemir C, Kaya F, Tasdemir S. Prevalence of phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates to macrolide, lincosamide, streptogramin B, ketolid and linezolid antibiotics in Turkey. *Braz J Infect Dis* 2010;14:11-4.
7. Pal N, Sharma B, Sharma R, Vyas L. Detection of inducible clindamycin resistance among *Staphylococcal* isolates from different clinical specimens in western India. *J Postgrad Med* 2010;56:182-5.
8. Ghasemian A, Peerayeh SN, Bakhshi B, Mirzaee M. Inducible clindamycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Arch Clin Infect Dis* 2014;9: e16218.
9. Baiu SH, Al-Abdli NE. Inducible clindamycin resistance in methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology* 2016;4:25-27.
10. Patel M, Waites KB, Moser SA, Cloud GA, Hoesley CJ. Prevalence of inducible clindamycin resistance among community and hospital-associated *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol* 2006;44:2481-4.
11. 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.
12. Otsuka T, Zaraket H, Takano T, Saito K, Dohmae S, Higuchi W, et al. Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B resistance phenotypes and genotypes among *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Japan. *Clin Microbiol Infect* 2007;13: 325-7.
13. Dizbay M, Günel Ö, Özkan Y, Özcan Kanat D, Altunçekiç A, Arman D. Nozokomiyal stafilokok izolatları arasında yapışal ve indüklenebilir klindamisin direnci. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:217-21.
14. Doğruman Al F, Akça G, Aykan B, Sipahi AB, Çağlar K. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında kinupristin/dalfopristin, linezolid duyarlılıkları ve makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22:153-63.
15. Hancı H, Ayyıldız A, İgan H. Investigation of inducible clindamycin resistance in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2017;21:407-11.
16. Gündüz T, Akgül S, Özçolpan G, Limoncu ME. Investigation of inducible clindamycin resistance among clinical isolates of staphylococci. *African Journal of Microbiology* 2012;6:2294-8.
17. Durmaz S, Kiraz A, Toka Özer T, Perçin D. Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus*. *Eur J Gen Med* 2014;11:217-20.
18. Gönüllü N, Karaköse AR, Çatal F, Küçükbasmacı Ö, Altunkum S, Torun MM. Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının makrolid ve linkozamid direnç fenotipleri *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39:12-5.
19. Aydeniz Ozansoy F, Cevahir N, Kaleli İ. Investigation of macrolide, lincosamide and streptogramin B resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples by phenotypical and genotypical methods. *Mikrobiyol Bul* 2015;49:1-14.
20. Uzun B, Güngör S, Pektaş B, Aksoy Gökmen A, Yula E, Koçal F ve ark. klinik stafilokok izolatlarında makrolid-linkozamid streptogramin B (MLS_B) direnç fenotipleri ve telitromisin etkililiğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2014;48:469-76.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Laser ŞANAL

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara-Türkiye

E-posta: lasersanal@gmail.com