

## METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARINDA KİNUPRİSTİN/DALFOPRİSTİN, LİNEZOLİT DUYARLILIKLARI VE MAKROLİT-LİNKOSAMİT-STREPTOGRAMİN B DİRENCİ

THE SUSCEPTIBILITY TO QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN AND LINESOLID AND RESISTANCE TO MACROLIDE-LINCOSAMIDE-STREPTOGRAMIN B IN METHICILLINE RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS

Funda DOĞRUMAN AL<sup>1</sup>, Gülçin AKCA<sup>2</sup>, Berna AYKAN<sup>1</sup>, Ayşe Bilge SİPAHI<sup>1</sup>, Kayhan ÇAĞLAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı;

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Oral Patoloji Bilim Dalı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı; Ankara

**Anahtar Sözcükler:** Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, kinupristin/dalfopristin, makrolit-linkozamit-streptogramin B direnci

**Keywords:** Methicilline resistant *Staphylococcus aureus*, quinupristin/dalfopristin, macrolide-lincosamide, streptogramin B resistance

Geliş: 12 Ekim 2008

Kabul: 26 Kasım 2008

### ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonları bu mikro-organizmalara karşı artan antibiyotik direncinden dolayı sorun yaratmaktadır. Bu bakteri infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptitler ilk seçenek olmalarına rağmen son yıllarda direnç gelişmesinin gözlenmesi yeni tedavi olanakları konusunda arayışa neden olmuştur. Makrolit-linkozamit-streptogramin B grubunda yer alan kinupristin/dalfopristin (K/D) ve oksazolidinon grubundan linezolit, MRSA infeksiyonlarında yeni seçenekler olarak kullanıma sunulmuştur. Bu iki antibiyotik de ribozomal protein sentez inhibitörüdür. Bu çalışmada Mayıs 2005-Mayıs 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hasta örneklerinde üretilen 63 MRSA kökeninde K/D ve linezolidin *in vitro* duyarlılıklarının araştırılması ve makrolit-linkozamit-streptogramin B (MLS<sub>B</sub>) direncinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tüm MRSA suşlarının (%100) K/D ve linezolide duyarlı olduğu saptanmıştır. Kökenlerin 13'ünde (%20.6) indüklenebilir, 32'sinde (%50.8) ise yapısal MLS<sub>B</sub> direnci saptanmış, 18'inde (%28.6) ise direnç olmadığı belirlenmiştir. Eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı olup indüklenebilir direnç göstermeyen köken (MS fenotipi) saptanmamıştır. MLS<sub>B</sub> grubu antibiyotiklerin kullanımından önce, MRSA kökenlerinde söz konusu direncin araştırılmasının tedavi başarısı açısından önem taşıyacağı düşünülmektedir.

### SUMMARY

The increasing antibiotic resistance in MRSA strains has become an important problem in many hospitals. Since resistance against glycopeptide antibiotics, the first choices of treatment in MRSA infections, is encountered, studies to find new therapeutic options have increased in recent years. Quinopristin/dalfopristin (Q/D) and linezolid have been introduced as new alternative therapeutic agents. These two antibiotics inhibit ribosomal protein synthesis. In the present study, we aimed at determining the *in vitro* susceptibilities of 63 MRSA strains to Q/D and linezolid antibiotics and to determine the type B macrolide-lincosamide-streptogramin (MLS<sub>B</sub>) resistance. Bacterial isolates were obtained from various clinical samples of hospitalized patients in Gazi University Hospital. We found that all MRSA strains were sensitive to Q/D and linezolid. Thirteen of 63 (20.6%) isolates showed inducible resistance and 32 of 63 (50.8%) showed constitutive MLS<sub>B</sub> resistance. No resistance was found in 18 of 63 (28.6%) strains. We did not find any strain which was sensitive to clindamycin and resistant to erythromycin and showed inducible resistance (MS phenotype). We think that investigating the resistance patterns prior to the use of MLS<sub>B</sub> antibiotics is important to achieve therapeutic success in MRSA infections.

## GİRİŞ

Son yirmi yıl içerisinde tüm dünyada çoklu direnç gösteren Gram pozitif mikro-organizmalar ile oluşan infeksiyonlar artmış ve vankomisin bu tür infeksiyonlarda ilk seçilen ilaç olmuştur (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde son zamanlarda hastane kaynaklı *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarının >%50'sini metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) oluşturmaktadır (2). Avrupa ülkelerinde bu oran (İsviçre %1.8, İspanya %19.3, Portekiz %54.4) genellikle %30 civarında seyretmektedir (3). Türkiye'de ise MRSA oranı %9-40 arasında değişmektedir (4). Son yıllarda enterokok ve stafilokok gibi Gram pozitif mikro-organizmalarda gelişen vankomisin direncinden dolayı tedavide sorunlar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle çoklu direnç gösteren Gram pozitif mikro-organizmalar için yeni antimikrobiyal ilaçlara gereksinim duyulmuştur (5). Metisiline dirençli *S. aureus* infeksiyonlarında da düşük düzeyde glikopeptid direncinin bildirildiği çalışmalar vardır (6, 7).

Makrolit-linkozami-streptogramin B (MLS<sub>B</sub>) grubu antibiyotikler, kimyasal olarak farklı yapılarında olmalarına rağmen bakteriyel protein sentezi üzerine benzer etkiler göstermektedirler. Kinupristin/dalfopristin (K/D) 30:70 (K/D, wt/wt) oranında streptograminin semisentetik kombinasyonu olup Gram pozitif bakterilere etkili makrolit-linkozamit-streptogramin B grubunda yeni bir antibiyotiktir. Bu ajan çoğu streptokok ve stafilokoklara karşı bakterisidal, çoğu enterokoklara karşı ise bakteriyostatik veya zayıf bakterisitik etkinlik gösterir (8). Kinupristin/dalfopristin, bakterinin 50S ribozom alt birimine bağlanarak bakteri protein sentezini inhibe etmektedir. Dalfopristin direkt peptidil transferazı engellerken, kinupristin peptid zincir uzamasını inhibe etmektedir. Dalfopristin ribozomda değişiklik yaparak kinupristinin ribozomlardaki etkisini artırmaktadır (9). MLS<sub>B</sub> grubu antibiyotiklerin MRSA infeksiyonlarında sıklıkla kullanılmaları dirençli suş sayısında artışa da neden olmaktadır. Direnç gelişiminde, eritromisine direnç gelişmesi ile ilişkili olan metilaz genlerinin (erm) kodladığı metilaz enzimleri rol oynamaktadır (10).

Bu çalışmada, hastane kökenli 63 MRSA kökeninde MLS<sub>B</sub> direncinin belirlenmesi ile bu suşların K/D ve linezolide karşı *in vitro* duyarlılıkları araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

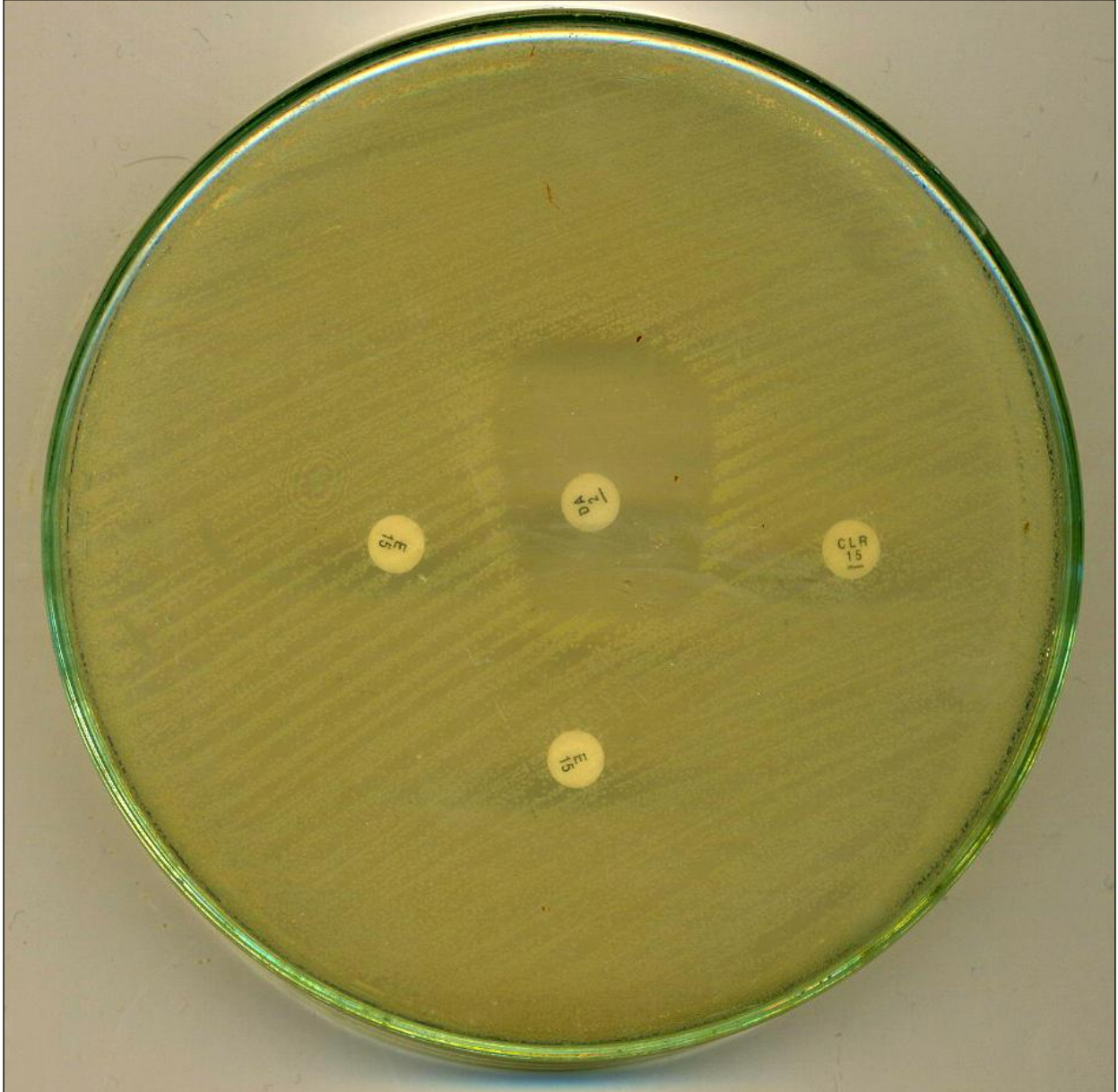
Mayıs 2005-Mayıs 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden (kan, yara yeri, irin, bronko-alveoler lavaj sıvısı,

balgam, apse içeriği, periton sıvısı, trakeal aspirat, eklem sıvısı, beyin-omurilik sıvısı, plöra sıvısı) izole edilen suşlardan, kanlı agar besiyerinde koloni morfolojisi, Gram pozitif boyanma özelliği, katalaz testi ve tüpte koagülaz testi ile *Staphylococcus aureus* olarak tanımlanan bakteriler çalışmaya alınmıştır. Metisilin duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda, metisilin direnci bakılarak [disk difüzyon yöntemi ile %2 NaCl ilave edilmiş Mueller-Hinton agar (Merck, Almanya) üzerine oksasilin (1 µg) diski yerleştirilerek, aerop ortamda 35° C'de 16-18 saat inkübe edilerek] metisiline dirençli olduğu saptanan 63 tane MRSA suşunda MLS<sub>B</sub> direnci araştırılmıştır (11). Bu suşların MLS<sub>B</sub> direncinin belirlenmesinde, eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) diskleri ile disk yaklaşırma yöntemi uygulanmıştır (12). Bakteri suşu plağa yayıldıktan sonra 15 µg eritromisin içeren iki diskten birisi 2 µg'lık klindamisin diskinin kenarından 15 mm, diğeri 26 mm uzaklığa yerleştirilmiştir. Plaklar aerop ortamda 37° C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra değerlendirilmiştir. Klindamisin diskinin üreme önlenim zonunun, eritromisin diskinin kenarında düzleşme olması, (D) zonu olarak tanımlanan bölgenin oluşması indüklenbilir klindamisin direnci (MLS<sub>BI</sub>) olarak tanımlanmıştır. Klindamisin ve eritromisin disklerinin çevresinde inhibisyon zonu oluşturmayan suşların MLS<sub>B</sub> grubu antibiyotiklere yapısal olarak (konstitütif) dirençli (MLS<sub>BC</sub>) olduğu kabul edilmektedir. Metisiline dirençli *S. aureus* kökenlerinin yeni antibiyotiklerden olan K/D (15 µg) ve linezolit (30 µg)'e duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon testi kullanılarak belirlenmiştir. Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 29123 kullanılmıştır (11).

## BULGULAR

İzole edilen 63 MRSA suşlarının izole edildikleri yerlere göre dağılımları Tablo 1'de sunulmuştur. Kökenlerin %30.1'ini (19/63) ilk sırada yara örneklerinden izole edilen suşlar oluşturmuştur.

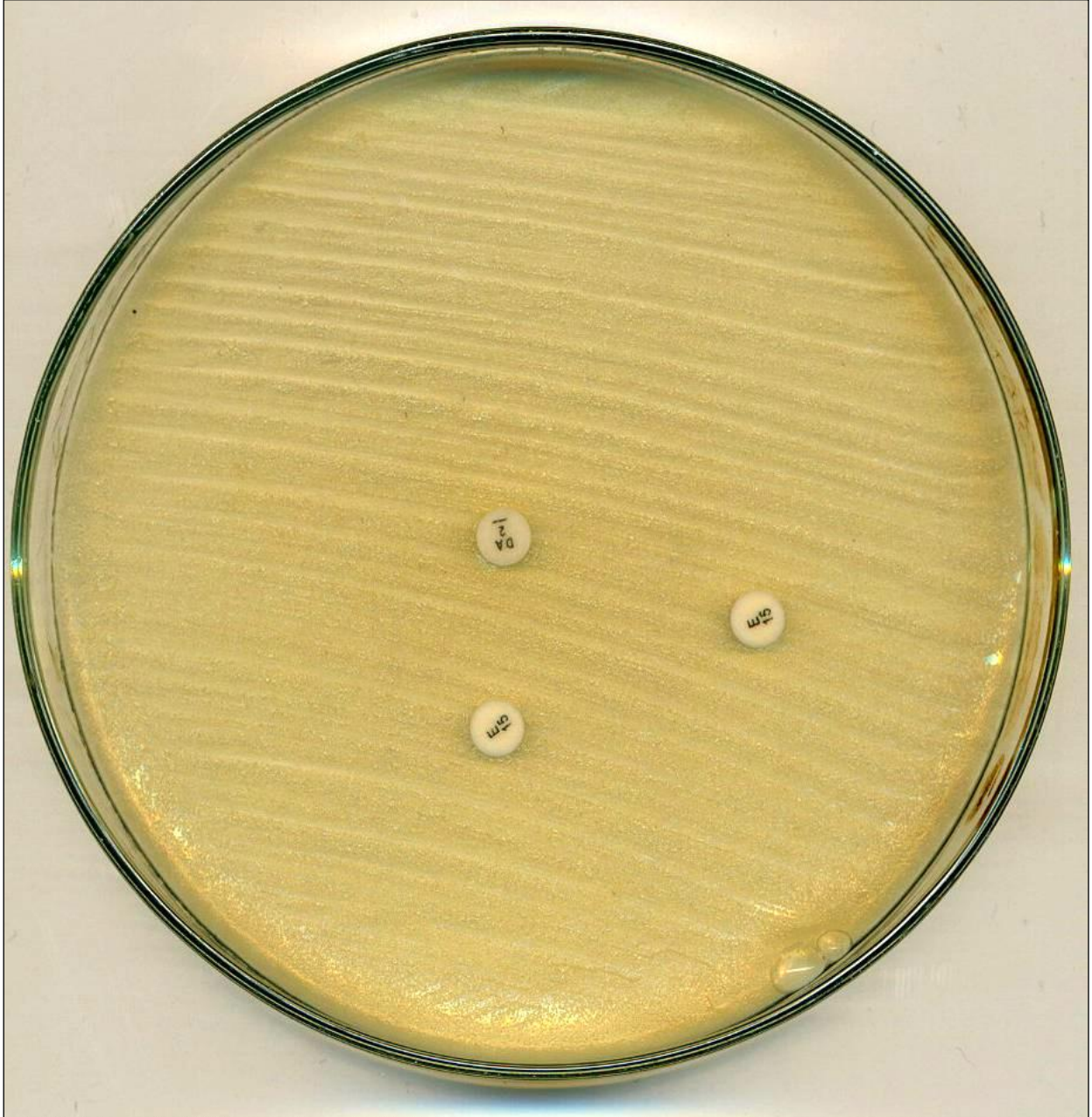
İncelenen tüm MRSA kökenlerinin 13'ünde (%20.6) MLS<sub>BI</sub> direnci (Şekil 1), 32'sinde (%50.8) MLS<sub>BC</sub> direnci (Şekil 2) saptanmış, 18'inde (%28.6) ise direnç olmadığı belirlenmiştir. Çalışmaya alınan suşlarda eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı olup indüklenbilir direnç göstermeyen köken (MS fenotipi) saptanmamıştır. Tüm MRSA kökenlerinin K/D ve linezolide duyarlı olduğu (%100) belirlenmiştir. Yapısal olarak MLS<sub>B</sub> direnci taşıyan suşların K/D ve linezolide duyarlılıkları Şekil 3'te gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Bir metisiline dirençli *S. aureus* suşunun MLS gurubu antibiyotiklere MLS<sub>B</sub> direnci (E: Eritromisin, DA: Klindamisin, CLR: Klaritromisin)

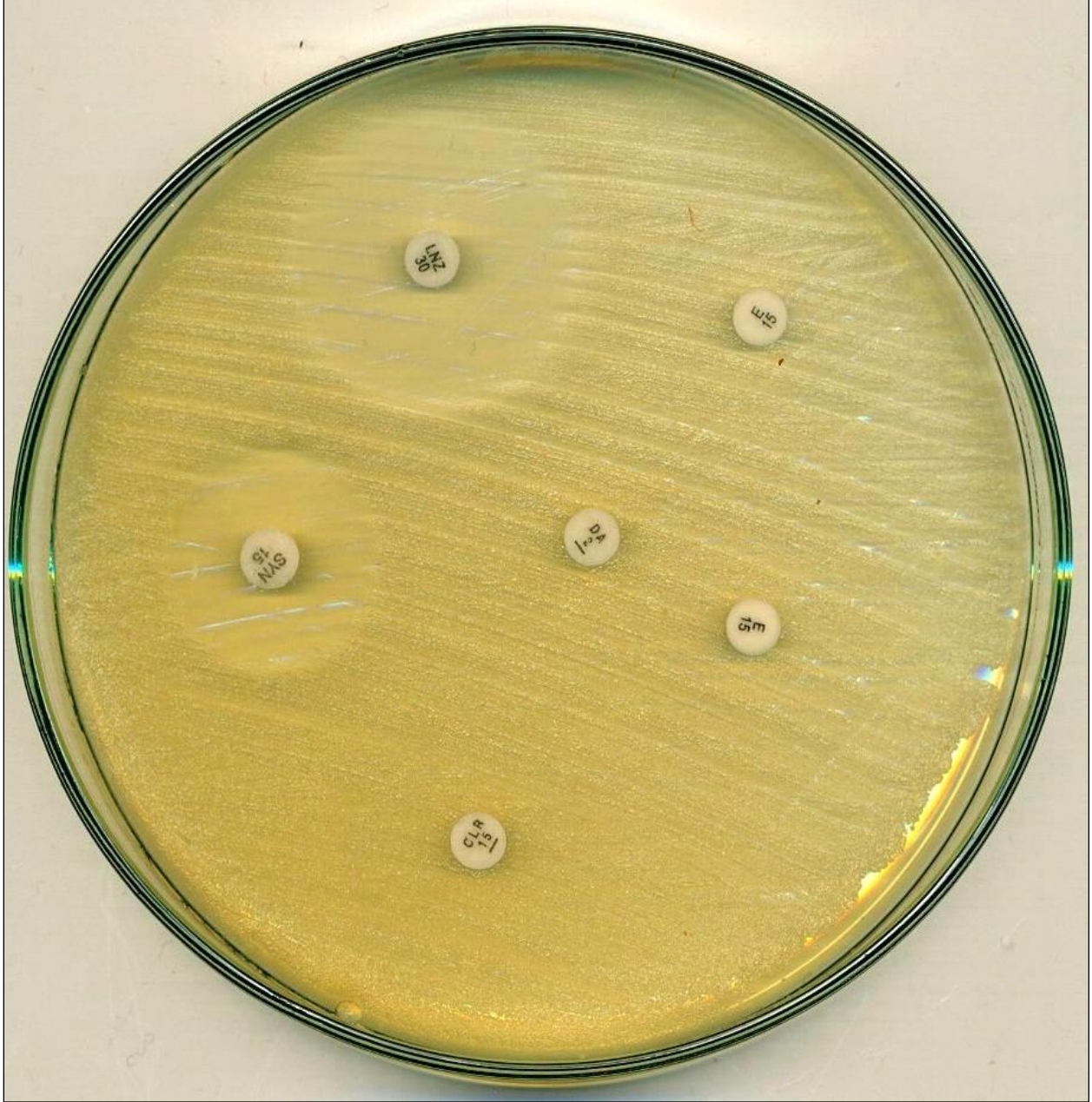






**Şekil 2.** Bir metisiline dirençli *S. aureus* suşunun MLS gurubu antibiyotiklere MLS<sub>BC</sub> direnci (E: Eritromisin, DA: Klindamisin)





**Şekil 3.** MLS<sub>BC</sub> direnci taşıyan bir metisiline dirençli *S. aureus* suşunun kinupristin/ dalfopristin ve linezolide olan duyarlılıkları (E: Eritromisin, DA: Klindamisin, CLR: Klaritromisin, LNZ: Linezolit, SYN: Kinupristin/dalfopristin)





**Tablo 1.** Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarının izole edildikleri örneklerle göre dağılımları

Kaynak	MRSA suş sayısı
Yara	19
Kan	12
Bronko-alveolar lavaj	12
Balgam	6
Apse içeriği	3
Trakeal aspirat	2
Kateter	2
Burun sürüntüsü	2
Eklem sıvısı	2
Periton sıvısı	1
Plöra sıvısı	1
Beyin-omurilik sıvısı	1

## TARTIŞMA

Metisiline dirençli *S. aureus* suşları beta-laktam grubu antibiyotiklerin tamamına dirençli olmaları ve diğer antibiyotiklere de yüksek oranda çoklu direnç göstermeleri nedeniyle tedavide sorunlara neden olmaktadır (13). Metisiline dirençli *S. aureus* infeksiyonlarında glikopeptit antibiyotikler halen en etkili ilaç gurubu olma özelliğini sürdürmekle birlikte, bu antibiyotiklere direnç gelişiminin artma eğilimi göstermesi yeni antibakteriyel ajan arayışını gerekli kılmaktadır (14). Glikopeptide dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde K/D ve linezolit grubu antibiyotikler ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (15, 16). Stafilokoklarda K/D direnci ile ilgili olarak yurtdışında yapılan çalışmalarda bu oran %0-31 arasında bildirilmiştir (5, 10, 17). Kim ve ark. (19) Kore'de 439 MRSA kökeninin hiçbirisinde K/D direncine rastlamamışlardır. Baddour ve ark. (18). Suudi Arabistan'da 512 MRSA kökeninin tamamının K/D'e duyarlı olduğunu saptamışlardır. Luh ve ark. (5) ise Taiwan'da bu oranı %31 olarak belirlemişlerdir.

Ülkemizde ise Baysallar ve ark. (19) ile Yavuz ve ark. (20) MRSA kökenleri için K/D direncini %1, Tünger ve ark. (21) %2.3 olarak saptamışlardır. Kılıç ve ark. (22) 2001 ve 2002 yıllarındaki MRSA kökenlerinde direnç saptamazken 2003 yılında %2 oranında direnç saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda 63 MRSA kökeninin hiçbirinde K/D ve linezolide direnç saptanmamıştır. Sonucumuz ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda saptanan yüksek duyarlılık oranıyla uyumlu bulunmasıyla birlikte, henüz ülkemizde kullanıma sunulmamış olan K/D ile ilgili düşük oranda direnç görülmesi de dikkat çekicidir.

Stafilokoklarda MLS<sub>B</sub> grubu antibiyotiklere karşı direnç ya *msrA* geni tarafından kodlanan ve makrolitler yanında B grubu streptograminlere dirençten sorumlu olan aktif dışarı atma mekanizmasıyla (eflux) ya da -daha sık olarak rastlanan- bakteri ribozomunda bulunan hedef molekülde değişiklik meydana gelmesiyle olur (12, 23, 24). Yapısal dirence sahip kökenler tüm MLS<sub>B</sub> grubu antibiyotiklere dirençlidirler ve kolay saptanırlar. İndüklenebilir direnç ise makrolit grubu antibiyotiklerden olan, eritromisin veya azitromisin gibi güçlü metilaz indükleyicilerinin varlığında ortaya çıkar. Zayıf indükleyiciler olan spiramisin, klindamisin ve kinupristin varlığında MLS<sub>B</sub> direnci taşıyan kökenler yanlışlıkla duyarlı olarak görülürler (25, 26). Bu nedenle MLS<sub>B</sub> direnci disk difüzyon yöntemiyle indüksiyon testi yapılarak gösterilmelidir (12).

Klindamisin *S. aureus*'un neden olduğu infeksiyonlarda etkin ve güvenilir olarak geniş kullanım bulmasına rağmen, son zamanlarda gelişen MLS<sub>B</sub> direnci nedeniyle tedavide sorunlara neden olmaktadır. MLS<sub>B</sub> direnci araştırılmadığı takdirde klindamisine yanlış olarak duyarlılık saptanacak ve bu durum tedavide başarısızlığa yol açacaktır.

MLS<sub>B</sub> direnci ile ilgili yurtdışında yapılan çalışmalarda MRSA kökenlerinde Stewart ve ark. (24) Atlanta/ABD'de MLS<sub>B</sub> direncini %38.3, MLS<sub>BC</sub> direncini %29.7; Fiebelkorn ve ark. (12) Teksas/ABD'de MLS<sub>B</sub> direncini %29.8, MLS<sub>BC</sub> direncini %34.2; Schmitz ve ark. (27) 24 Avrupa hastanesinden topladıkları kökenlerde MLS<sub>B</sub> direncini %7, MLS<sub>BC</sub> direncini %97; Otsuka ve ark. (28) Japonya'da MLS<sub>B</sub> direncini %38.7, MLS<sub>BC</sub> direncini %61.3 olarak saptadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda MRSA suşlarında MLS<sub>B</sub> direnci %20.6, MLS<sub>BC</sub> direnci ise %50.8 olarak belirlenmiştir. Belirlediğimiz bu oranlar Ankara'da Azap ve ark. (29)'nın yaptığı çalışma sonuçlarıyla (%37'sinde MLS<sub>B</sub>, %45'inde ise MLS<sub>BC</sub> direnci) benzerlik taşımaktadır. Delialioğlu ve ark. (30) Mersin'de 230 *S. aureus* suşunun %7.8'inde MLS<sub>B</sub>, %24.3'ünde ise MLS<sub>BC</sub> saptamışlardır. Yurtiçi ve yurtdışı çalışmalarda gözlenen direnç oranlarındaki değişkenliklerin, coğrafi bölge farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hastane ve toplumsal kaynaklı ciddi infeksiyonlara neden olan MRSA kökenleri tedavide önemli sorunlara neden olmaktadır. Bu durum MRSA suşları ile oluşan infeksiyonlarda antibiyotik seçiminin direnç durumuna göre belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. MLS<sub>B</sub> grup antibiyotiklere karşı direncin belirlenmesi, MRSA kaynaklı infeksiyonlarda uygun ve etkili tedavinin sağ-

lanması açısından yararlı olacaktır. Böylece tedavi öncesi uygun, etkili ilaç seçilmesi, hem direncin artmasının önlenmesini, hem de tedavi şansının artmasını sağlayacaktır. Yeni antimikrobiyal ajanlar olan kinupristin/

dalfopristin ve linezolit, MRSA infeksiyonlarında özellikle MLS<sub>B</sub> direnci varlığında tedavi başarısını olumlu yönde etkileyecek özellik taşımaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Maltezou HC, Giamarellou H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents* **2006**; 27: 87-96.
2. Manian FA, Meyer PL, Setzer J, Senkel D. Surgical site infections associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: do postoperative factors play a role? *Clin Infect Dis* **2003**; 37: 863-8.
3. Munoz Bellido JL, Gutierrez Zufiaurre MN, Sanchez Hernandez FJ, Yague Guirao G, Segovia Hernandez M, Garcia-Rodriguez JA. *In vitro* activity of linezolid, synergid and telithromycin against genetically defined high level fluoroquinolone-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* **2002**; 20: 61-4.
4. Karadenizli A. Hastanelerde metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kontrol politikaları ve MRSA. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* **2002**; 6: 12-8.
5. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, et al. Quinupristin-dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**; 44: 3374-80.
6. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* **1997**; 40: 135-6.
7. Pofelski J, Pavese P, Brion JP, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis with intermediate sensitivity to glycopeptides. *Presse Med* **2003**; 32: 217-20.
8. Allen GP, Cha R, Rybak MJ. *In vitro* activities of quinupristin-dalfopristin and cefepime, alone and in combination with various antimicrobials, against multidrug-resistant staphylococci and enterococci in an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46: 2606-12.
9. Fekefy R. Vancomycin, teicoplanin, and streptogramins: Quinupristin and dalfopristin. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2000**: 382-91.
10. Kim HB, Lee B, Jang HC, et al. A high frequency of macrolide-lincosamide-streptogramin resistance determinants in *Staphylococcus aureus* isolated in South Korea. *Microbiol Drug Resist* **2004**; 10: 248-54.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Fifteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S15 Vol 22, No.1. Wayne, PA: CLSI, **2005**.
12. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* **2003**; 41: 4740-4.
13. Naber CK. Future strategies for treating *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* **2008**; 14: 26-34.
14. Pan A, Lorenzotti S, Zoncada A. Registered and investigational drugs for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc* **2008**; 3:10-33.
15. Manfredi R. Update on the appropriate use of linezolid in clinical practice. *Ther Clin Risk Manag* **2006**; 2: 455-64.
16. Tverdek FP, Crank CW, Segreti J. Antibiotic therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care. *Crit Care Clin* **2008**; 24: 249-60.
17. Millan L, Cerda P, Rubio MC, et al. *In vitro* activity of telithromycin, quinupristin/dalfopristin, linezolid and comparator antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *J Chemother* **2004**; 16: 230-7.
18. Baddour MM, Abuelkeir MM, Fatani AJ. Trends in antibiotic susceptibility patterns and epidemiology of MRSA isolates from several hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* **2006**; 5: 30.
19. Baysallar M, Kılıç A, Aydoğan H, Cilli F, Dogancı L. Linezolid and quinupristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prior to clinical use in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* **2004**; 23: 510-2.
20. Yavuz MT, Behçet M, Öztürk CE, Özaydın Ç, Kaya D. *Staphylococcus aureus* suşlarının kinupristin/dalfopristin'e duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **2006**; 36: 190-4.
21. Tünger A, Aydemir Ş, Uluer S, Cilli F. *In vitro* activity of linezolid & quinupristin/dalfopristin against Gram-positive cocci. *Indian J Med Res* **2004**; 120: 546-52.
22. Kılıç A, Baysallar M, Küçükkaaslan A, Aydoğan H, Doğancı L. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının kinupristin/dalfopristin'e *in vitro* duyarlılığı. *İnfek Derg* **2004**; 18: 453-56.

23. **Spiliopoulou I, Petinaki E, Papandreou P, Dimitracopoulos G.** *erm(C)* is the predominant genetic determinant for the expression of resistance to macrolides among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Greece. *J Antimicrob Chemother* **2004**; 53: 814-7.
24. **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.
25. **Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Pegler RE.** Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible resistance. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 48: 315-6.
26. **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.
27. **Schmitz FJ, Sadurski R, Kray A, et al.** Prevalence of macrolide-resistance genes in *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* isolates from 24 European university hospitals. *J Antimicrob Chemother* **2000**; 45: 891-4.
28. **Otsuka T, Zaraket H, Takano T, et al.** Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes and genotypes among *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Japan. *Clin Microbiol Infect* **2007**; 13: 325-7.
29. **Azap A, Yüksel Ö, Özkan S ve ark.** *Staphylococcus aureus* suşlarında indüklenbilir klindamisin direncinin araştırılması. *İnfek Derg* **2005**; 19: 335-8.
30. **Delialioğlu N, Aslan G, Ozturk C, Baki V, Sen S, Emektas G.** Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples. *Jpn J Infect Dis* **2005**; 58: 104-6.

## İLETİŞİM

Yrd. Doç. Dr. Funda DOĞRUMAN AL  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
06500 Beşevler, ANKARA  
e-posta: alfunda@gazi.edu.tr