

STAFİLOKOKLARDA İNDÜKLENEBİLİR KLİNDAMİSİN DİRENCİ VE DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIK ORANLARI*

THE RATE OF INDUCIBLE CLINDAMYCIN RESISTANCE AND SUSCEPTIBILITIES TO OTHER ANTIMICROBIAL AGENTS IN STAPHYLOCOCCI

Vıldan AVKAN OĞUZ¹, Nur YAPAR¹, Nurbanu SEZAK¹, Sema ALP ÇAVUŞ¹, Semra KURUTEPE², Hasan PEKSEL¹, Nedim ÇAKIR¹, Ayşe YÜCE¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir. (vildan.oguz@deu.edu.tr)

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa.

ÖZET

Stafilokoklar nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık izole edilen etkenlerden biridir. Özellikle toplum kökenli enfeksiyonlarda antibiyotikler oral yol ile kullanılır ve eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), kinolonlar gibi antibiyotiklere direnç tedavi başarısızlığına neden olabilir. Bu çalışmada, iki üniversite hastanesinde saptanan enfeksiyonlardan izole edilen stafilokoklarda indüklenabilir klindamisin direnci disk-difüzyon indüksiyon testi (D test) ile ve rifampin, SXT, tetrasiklin, gentamisin, siprofloksasin ve vankomisin duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışmaya, 286 stafilokok suşu [184 *Staphylococcus aureus*, 102 koagülaz-negatif stafilokok (KNS)] dahil edilmiş; toplum kökenli 90 *S.aureus* suşunun hepsi metisiline duyarlı bulunurken, hastane kökenli 94 *S.aureus* suşunun %44.6'sında metisiline direnç saptanmıştır. KNS'lerin hepsi hastane kökenli olup %71.6'sı metisiline dirençlidir. KNS'lerde (%34.3) indüklenabilir klindamisin direnci, *S.aureus* suşlarından (%7.1) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p= 0.00001). KNS'ler arasında da *Staphylococcus hominis* suşlarında D test pozitifliği anlamlı oranda daha yüksektir (p= 0.00001). *S.aureus* suşlarının tetrasiklin, rifampin, siprofloksasin, gentamisin ve SXT duyarlılığı sırasıyla %56, %59, %56, %56 ve %99 olarak saptanmış, bu oranlar KNS suşları için sırasıyla %73, %72, %39, %40 ve %46 olarak tespit edilmiştir. Suşların hiçbirisinde vankomisin direnci saptanmamıştır. Tetrasiklin, rifampin, siprofloksasin ve gentamisin direnci, D testi pozitif *S.aureus* suşlarında negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; KNS izolatları arasında D testi pozitif saptananlar daha dirençli olmakla birlikte negatiflere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemişlerdir. D testi pozitif *S.aureus* suşlarının tetrasiklin, rifampin, siprofloksasin ve SXT direnci, D testi pozitif KNS suşlarından daha yüksek saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak verilerimiz, bölgemizde özellikle metisiline duyarlı *S.aureus* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde klindamisin kullanılabileceğini; ancak özellikle eritromisi-

* Bu çalışma, TÜBİTAK 105S500 (SBAG-HD-88) projesi ile desteklenmiş ve çalışmanın bazı verileri XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (14-18 Mart 2007, Antalya) sunulmuştur.

ne dirençli suşlar için hızlı, kolay, tekrarlanabilir ve ekonomik olan D testinin, her laboratuvarında rutin olarak uygulanmasının yararlı olacağını düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Stafilokok, indüklebilir klindamisin direnci, disk-difüzyon indüksiyon testi, D test, antibiyotik.

ABSTRACT

Staphylococci are one of the most common pathogens isolated from nosocomial and community acquired infections. Antibiotics used by oral route such as erythromycin, clindamycin, trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SMX) and quinolones are of value especially in the treatment of community acquired infections and resistance to those antibiotics may lead to therapeutic failure. Therefore in this study, susceptibility of staphylococci to TMP-SMX, rifampin, tetracycline, gentamicin, ciprofloxacin and vancomycin and the presence of inducible clindamycin resistance were investigated in two distinct university hospitals in Turkey. A total of 286 staphylococcus strains [184 *Staphylococcus aureus*, 102 coagulase negative staphylococci (CoNS)] were studied. Of the 90 hospital-acquired *S.aureus*, 44.6% were methicillin-resistant while all of the community acquired strains were methicillin-susceptible. All of the CoNS strains were isolated from nosocomial infections and 71.6% of them were resistant to methicillin. Inducible clindamycin resistance rate of CoNS strains (34.3%) was higher than that of *S.aureus* strains (7.1%) and the difference was statistically significant ($p= 0.00001$). Positive D-test among CoNS were significantly higher in *S.hominis* strains ($p= 0.00001$). Susceptibilities of *S.aureus* strains to tetracycline, rifampin, ciprofloxacin, gentamicin and TMP-SMX were 56%, 59%, 56%, 56% and 99%, respectively. Susceptibilities of CoNS strains to tetracycline, rifampin, ciprofloxacin, gentamicin and TMP-SMX were 73%, 72%, 39%, 40% and 46%, respectively. None of these strains were vancomycin resistant. Differences between tetracycline, rifampin, ciprofloxacin and gentamicin resistance rates among D-test positive and negative *S.aureus* strains were found statistically significant. Although among CoNS isolates, no statistically significant difference was found between the resistance rates, D-test positive strains were determined to be more resistant. Differences between tetracycline, rifampin, ciprofloxacin and gentamicin resistance rates among D-test positive *S.aureus* and CoNS strains were found statistically significant. It can be concluded that inducible clindamycin resistance should be tested for staphylococci during routine antibiotic susceptibility testing. According to the presented data, clindamycin still can be used empirically in methicillin-susceptible *S.aureus* infections in our region, however, the routine use of rapid, easy, reproducible and economic D-test for the determination of inducible clindamycin resistance in erythromycin resistant strains should be considered in clinical microbiology laboratories. Inducible clindamycin resistance must be anticipated carefully while considering therapeutic options especially for CoNS infections.

Key words: Staphylococci, inducible clindamycin resistance, disk-diffusion induction test, D test, antibiotics.

GİRİŞ

İnsanlarda enfeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen mikroorganizmalardan biri olan stafilokokların, antibiyotiklere karşı direnç kazandığı ve metisilin direnci saptanan stafilokokların tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli olduğu bilinmektedir. Özellikle son yıllarda toplum kökenli metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının saptanması, hafif olgularda tedavinin beta-laktam dışı oral kullanılan antibiyotikler ile ayaktan yapılmasını gündeme gerektirmektedir. Oral kullanılabilen antibiyotikler arasında makrolid ve linkozamidler stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde etkindir ve yaygın kullanılır. Ancak sta-

filokoklarda bu ilaçlara karşı saptanan duyarlılık sonuçları bölgesel farklılıklar gösterebilir¹⁻³. Bu farklılığa ek olarak stafilokok türleri arasındaki duyarlılık farklılıkları da tedavi yaklaşımını etkilemektedir. Örneğin; *Staphylococcus lugdunensis*'te eritromisine direnç saptanmazken, *S. haemolyticus*'ta %90 olarak bildirilmektedir⁴. Bu nedenlerle bu çalışmada stafilokok suşlarının tiplendirilmesi ve bu etkenlerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde, alternatif tedavi yaklaşımlarını tartışabilmek için, indüklenebilir klindamisin direnci ile birlikte farklı antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya alınan suşlar bölgemizdeki iki üniversite hastanesinden elde edildi. Hastanede 48 saatten daha uzun süre yatan ve poliklinikte ayaktan izlenen hastaların, farklı klinik örneklerinden (kan, apse materyali, yara aspirasyonu) izole edilerek etken kabul edilen toplam 286 suş çalışmaya alındı. Suşların 184 (%64.3)'ü *S. aureus* (90'ı toplum kökenli, 94'ü hastane kökenli) ve 102 (%35.7)'si koagülaz-negatif stafilokok (KNS) olarak tiplendirildi⁵. KNS suşları API ID 32 Staph (32 500-Biomérieux) sistemi ile tiplendirildi. Testler çalışılincaya kadar suşlar -20°C'de saklandı.

İndüklenebilir klindamisin direnci, disk difüzyon indüksiyon testi ile araştırıldı. D test yöntemi, CLSI önerilerine göre Mueller-Hinton Agar (MHA) besiyeri üzerinde eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) diskinin diskler arasındaki uzaklık, disk merkezinden ölçülmek suretiyle 15 mm olacak şekilde yan yana yerleştirilmesiyle çalışıldı⁶. *S. aureus* suşlarının diğer antibiyotiklere duyarlılıkları, sefoksitin (FOX; 30 µg), rifampin (RF; 5 µg), trimetoprim-sülfametoksazol (SXT; 1.25/23.75 µg), tetrasiklin (TE; 30 µg), gentamisin (CN; 10 µg), siprofloksasin (CIP; 5 µg) ve vankomisin (VA; 30 µg) disklerinin kullanıldığı Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile MHA besiyerinde çalışıldı⁶. Standart kontrol suşu olarak, metisiline duyarlı ATCC 25923 *S. aureus*, metisiline dirençli ATCC 43330 *S. aureus* ve ATCC 12228 *S. epidermidis* suşları kullanıldı.

İstatistiksel analiz, verilerin SPSS 11.0 paket programında ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi ile değerlendirilmesiyle yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda, *S. aureus* suşlarının 82 (%44.6)'sinin ve KNS suşlarının 73 (%71.6)'ünün metisiline dirençli olduğu saptanmıştır. Toplum kökenli *S. aureus* suşları arasında metisilin direnci belirlenmemiş, D testi pozitifliği ise sadece bir suşta tespit edilmiştir. D testi tüm *S. aureus*'ların 13 (%7.1)'ünde ve KNS'lerin 35 (%34.3)'inde pozitif olarak belirlenmiştir (Tablo I). İndüklenebilir klindamisin direnci (İKD), KNS'lerde *S. aureus* suşlarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p= 0.00001). KNS suşları arasında da *S. hominis* suşlarında D test pozitifliği anlamlı ölçüde yüksektir (p= 0.00001). D testi pozitif saptanan 13 *S. aureus* suşunun 11'inde aynı zamanda metisiline direnç de saptanmıştır. D test pozitifliği ile metisilin direncinin bir arada olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 9.08$; p= 0.0025). KNS suşlarında ise metisiline direnç ile D test pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. D testi negatif KNS suşlarında da metisiline direnç yüksek orandadır.

Tablo I. Suşların Tiplendirme Sonuçları ve D Testi Pozitiflikleri

Suşlar (sayı)	D test pozitif	
	Sayı	%*
<i>Staphylococcus aureus</i> (184)	13	7.1
Koagülaz-negatif stafilokoklar (102)	35	34.3
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (53)	13	24.5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (18)	3	16.6
<i>Staphylococcus hominis</i> (18)	14	77.7
<i>Staphylococcus capitis</i> (4)	1	25
Diğer (9) (<i>S.simulans</i> , <i>S.warneri</i> , <i>S.caprea</i> , <i>S.chromogenes</i> , <i>S.xylosus</i> , <i>S.mucilaginosus</i>)	4	44.4

* Satır yüzdesidir.

S.aureus ve KNS suşlarının vankomisin, rifampin, SXT, tetrasiklin, gentamisin ve siprofloksasin duyarlılıkları sırasıyla Tablo II ve Tablo III'te verilmiştir. Tüm suşlar vankomisine duyarlıdır. İKD saptanan *S.aureus* suşlarında, D testi negatif *S.aureus* suşlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde TE, RF, CİP ve CN direnci tespit edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık olmasa da SXT direncinin %7.7 (1/13) bulunması, çalışılan antibiyotikler içinde en etkin antibiyotiğin SXT olduğunu göstermiştir (Tablo II). KNS suşlarında ise D test pozitifliği ile birlikte TE, RF, CİP, SXT ve CN duyarlılıklarında saptanan farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo III). Ancak *S.hominis* suşlarında D testi pozitifliği, diğer KNS türlerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir ($p= 0.00001$). İKD saptanan *S.aureus* ve KNS suşlarının diğer antibiyotiklere duyarlılık sonuçları ise Tablo IV'te gö-

Tablo II. *S.aureus* Suşlarının D Test Sonucuna Göre Diğer Antibiyotiklere Duyarlılık Oranları

Antibiyotik		D Testi				Toplam		p
		Pozitif		Negatif		Sayı	%*	
		Sayı	%*	Sayı	%*			
TE	R	11	84.6	70	40.9	81	44	0.002
	S	2	15.4	101	59.1	103	56	
SXT	R	1	7.7	1	0.5	2	1	0.136*
	S	12	92.3	170	99.5	182	99	
RF	R	9	69.2	66	38.5	75	40.7	0.03
	S	4	30.8	105	61.5	109	59.3	
CİP	R	12	92.3	68	39.8	80	43.5	0.0002
	S	1	7.7	103	60.2	104	56.5	
CN	R	11	84.6	70	40.9	81	44	0.002
	S	2	15.4	101	59.1	103	56	

* Fisher'in kesin testi ile değerlendirilmiştir.
TE: Tetrasiklin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, RF: Rifampin, CİP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, R: Dirençli, S: Duyarlı.

Tablo III. Koagülaz-Negatif Stafilokok Suşlarının D Test Sonucuna Göre Diğer Antibiyotiklere Duyarlılık Oranları

Antibiyotik		D Testi				Toplam Sayı	Toplam %	p
		Pozitif Sayı	Pozitif %	Negatif Sayı	Negatif %			
TE	R	8	22.8	19	28.4	27	26.5	0.549
	S	27	77.2	48	71.6	75	73.5	
SXT	R	17	48.5	38	59.7	55	54	0.433
	S	18	51.5	29	43.3	47	46	
RF	R	9	25.7	19	28.4	28	27.5	0.776
	S	26	74.3	48	71.6	74	72.5	
CİP	R	19	54.3	43	64.2	62	60.8	0.331
	S	16	45.7	24	35.8	40	39.2	
CN	R	21	60	40	59.7	61	59.8	0.976
	S	14	40	27	40.3	41	40.2	

TE: Tetrasiklin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, RF: Rifampin, CİP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, R: Dirençli, S: Duyarlı.

Tablo IV. D Test Pozitifliği Saptanan Stafilokok Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığı

Antibiyotik		<i>S.aureus</i>		KNS		Toplam sayı	p
		Sayı	%	Sayı	%		
TE	R	11	84.6	8	22.8	19	0.00001
	S	2	15.4	27	77.2	29	
SXT	R	1	7.7	17	48.5	18	0.009
	S	12	92.3	18	51.5	30	
RF	R	9	69.2	9	25.7	18	0.008*
	S	4	30.8	26	74.3	30	
CİP	R	12	92.3	19	54.3	31	0.017*
	S	1	7.7	16	45.7	17	
CN	R	11	84.6	21	60	32	0.170*
	S	2	15.4	14	40	16	
FOX	R	11	84.6	26	74.3	155	0.702*
	S	2	15.4	9	25.7	131	

* Fisher'in kesin testi ile değerlendirilmiştir.

KNS: Koagülaz-negatif stafilokok, TE: Tetrasiklin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, RF: Rifampin, CİP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, FOX: Sefoksitin, R: Dirençli, S: Duyarlı.

rılmaktadır. D testi pozitif olan *S.aureus* suşlarında, D testi pozitif olan KNS suşlarından daha yüksek oranda TE, RF, CİP ve SXT direnci saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Ülkemizde henüz rutin laboratuvarlarda D test yöntemi kullanılmadığından, özellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında sorun oluşturan *S.aureus* suşlarının İKD'si saptanamamakta ve tedavi başarısızlığı yaşanmaktadır. Ancak literatürde İKD olan suşlarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde klindamisin kullanımı ile tedavi başarısızlığını bildirilen çalışmaların yanı sıra, başarılı tedavi sonuçlarını bildiren çalışmalar da vardır⁷⁻⁹. Bu farklı sonuçlar, ülkelere, bölgelere ve hatta her hastanenin florası, bakteri türü ve hastaların yaşına bağlı olabilir. Şubat 2004-Eylül 2004 döneminde Kore'den yapılan bir çalışmada metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA)'ların %32'si, metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA)'ların %35'i, metisiline dirençli KNS (MRKNS)'lerin %90'ı ve metisiline duyarlı KNS (MSKNS)'lerin %94'ünde İKD varlığı bildirilmektedir¹⁰. Japonya'da toplum veya hastane kökenli olarak ayrılmamakla birlikte MRSA'larda %38.7 ve MSSA'larda %94 İKD varlığı saptanmıştır¹. Illinois Üniversitesinden yapılan başka bir çalışmada, MRSA'larda %7-12, MSSA'larda %19-20 ve KNS'lerde %14-35 oranında İKD varlığı gösterilmiştir¹¹. Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise İKD oranı; MRSA'larda %5.4-5.7, MSSA'larda %3.6-10.7, MRKNS'lerde %14.4-30.8 ve MSKNS'lerde %11.2-15 arasında bildirilmektedir^{3,12}. Bu oranlardan farklı olarak Yılmaz ve arkadaşları¹³, MRSA'larda %24.4, MSSA'larda %14.8, MRKNS'lerde %25.7 ve MSKNS'lerde %19.9 oranlarında D test pozitifliği olduğunu ve KNS'lerde İKD'nin *S.aureus* suşlarından daha fazla saptandığını belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda, MRSA'larda %13.4 (11/82), MSSA'larda %1.9 (2/102), MRKNS'lerde %25.4 (26/102) ve MSKNS'lerde %8.8 (9/102) oranında İKD varlığı belirlenmiştir. Özellikle metisiline duyarlı stafilokok suşlarındaki İKD'nin düşük düzeyi, aynı ülke içinde bile bölgesel farklılığın önemini göstermektedir. *S.aureus*'larda İKD ile metisilin direncinin bir arada olmasının istatistiksel anlamlılığı; toplum kökenli MRSA saptanmaması ve MSSA'larda İKD'nin düşük oranda saptanması ile desteklenmektedir.

Koagülaz-negatif suşlar arasında eritromisine direnç prevalansının bilinmesi, özellikle son yıllarda bu suşlarla oluşan enfeksiyonların artmasıyla birlikte daha fazla önem kazanmıştır. Zira eritromisine dirençli *S.epidermidis*, *S.hominis* ve *S.haemolyticus* suşlarının %20-30'unda İKD'nin olduğu bildirilmektedir⁴. Eritromisine dirençli suşlarda İKD de olabileceğinden, bu etkenlerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavi seçenekleri arasında klindamisin bulunmamalıdır. Çalışmamızdaki KNS'lerin hepsi hastane kökenli ve kan kültürlerinden izole edilen suşlar olup, *S.epidermidis* izolatlarının %22.4'ünde, *S.hominis*'in %77.8'inde, *S.haemolyticus*'un %14.3'ünde İKD varlığı saptanmıştır. Çalışmada en yüksek İKD saptadığımız *S.hominis* ile, literatürde 65 yaşında bir olguda "pacemaker" ile ilişkili endokardit, yenidoğan ünitesinde nozokomiyal sepsis epidemisi veya intramusküler enjeksiyon yapılmasından 5 hafta sonra gelişen piyomiyozit, sakroileit ve spondilodiskit gibi olgular bildirilmektedir¹⁴⁻¹⁶. Hastanelerde KNS'lerin rutin tiplendirilmesi yapılmadığı için, *S.hominis* ile oluşan enfeksiyonların bir kısmı saptanamamaktadır. Bu durum göz önüne alındığında, hastanemizdeki *S.hominis* suşları ile oluşan enfeksiyonların prevalansı ve direnç özellikleri bilinmemektedir. Son yıllarda protez ve kateter gibi cihaz uygulanan ve/veya bağışıklığı baskılanmış hasta sayısının giderek arttığı dikkate alındığında,

çalışmamızın verileri, KNS suşlarının tiplendirilmesi ve antibiyotik direnç özelliklerinin bilinmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Metisiline dirençli stafilokoklarda diğer antibiyotiklere de yüksek oranda direnç beklenmektedir. MRSA suşlarında İKD'nin, MSSA suşlarına göre daha yüksek oranda saptanması, TE, RF, CİP, SXT ve CN'ye de direncin saptanabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada MRSA suşlarında TE, RF, CİP, SXT'ye karşı saptanan direncin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Ancak bu direncin metisiline direnç nedeniyle mi ortaya çıktığı ya da metisilin direnci ve İKD'nin birlikteliği nedeniyle mi olduğu tartışılmalıdır. Bu sorunun aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda İKD gösteren suşun çalışılmasına gereksinim vardır.

Sonuçta henüz bölgemizde toplum ya da hastane kökenli olan özellikle MSSA enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde klindamisin kullanımı önerilebilir, ancak MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde etken klindamisine duyarlı da saptansa, klindamisin kullanımı tedavi başarısızlığına neden olabilir. Ek olarak KNS ve özellikle *S.hominis* suşlarındaki yüksek D testi pozitiflik oranı nedeniyle de eritromisin ve klindamisin kullanımı, *S.hominis* enfeksiyonlarının oral tedavi yaklaşımında dikkate alınmalıdır. Eritromisin direnci saptanan bir stafilokok suşu ile oluşan enfeksiyonun tedavisinde, klindamisin ile tedaviye yanıt alınamayabileceği unutulmamalıdır. Tedavide karşılaşılabilecek sorunu öngörmek, ülke verilerine katkıda bulunmak ve bölgesel direnç verilerini saptamak amacıyla laboratuvarlarda D testinin rutin uygulanması önerilir. Ancak suş sayısının artırılması ve İKD saptanan suşların elde edildiği olguların klinik bulguları, öncesinde eritromisin/klindamisin kullanıp kullanmadığı, dirence neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu olguların tedavilerinin seçilen ilaç, doz, süre bazında prospektif olarak izlemi ile yapılacak çalışmalar, klinik-laboratuvar uyumunu irdeleyecek yeni veriler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Moreillon P, Que Y, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock), pp: 2321-51. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2005, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
3. Delialioğlu N, Aslan G, Ozturk C, Baki V, Sen S, Emekdas G. Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 104-6.
4. Gatermann SG, Koschinski T, Friedrich S. Distribution and expression of macrolide resistance genes in coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 777-81.
5. Bannerman TL, Peacock SJ. *Staphylococcus, Micrococcus* and other catalase-positive cocci, pp: 390-411. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 2007, 9th ed. ASM Press, Washington, DC.
6. Clinical Laboratory Standards Institute. Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları. Gür D (Çeviri Ed). Onbeşinci Bilgi Eki, M100-S15. 2005, Wayne, Pa.
7. Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Feleke T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of a clinical failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1222-4.

8. 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.
9. Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO, Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 593-8.
10. Lim SH, Lee H, Roh KH, et al. Prevalence of inducible clindamycin resistance in staphylococcal isolates at a Korean tertiary care hospital. Yonsei Med J 2006; 47: 480-4.
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. Azap OK, Arslan H, Timurkaynak F, Yapar G, Oruç E, Gagir U. Incidence of inducible clindamycin resistance in staphylococci. First results from Turkey. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 582-4.
13. Yılmaz G, Aydın K, Iskender S, Caylan R, Koksal I. Detection and prevalence of inducible clindamycin resistance in staphylococci. J Med Microbiol 2007; 56: 342-5.
14. Sunbul M, Demirag MK, Yılmaz O, Yılmaz H, Ozturk R, Leblebicioglu H. Pacemaker lead endocarditis caused by *Staphylococcus hominis*. Pacing Clin Electrophysiol 2006; 29: 543-5.
15. Chaves F, Garcia-Alvarez M, Sanz F, Alba C, Otero JR. Nosocomial spread of a *Staphylococcus hominis* subsp. novobiosepticus strain causing sepsis in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol 2005; 43: 4877-9.
16. Gomez Rodriguez N, Duran Munoz O. Pyomyositis, sacroiliitis and spondylodiscitis caused by *Staphylococcus hominis* in a immunocompetent woman. Ann Med Interna 2006; 23: 582-4.