

Klinik Stafilocok İzolatlarında Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B (MLS_B) Direnç Fenotipleri ve Telitromisin Etkinliğinin Araştırılması

Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B (MLS_B) Resistance Phenotypes in Clinical Staphylococcus Isolates and Investigation of Telithromycin Activity

Berrin UZUN¹, Serdar GÜNGÖR¹, Bayram PEKTAŞ¹, Ayşegül AKSOY GÖKMEN², Erkan YULA², Funda KOÇAL¹, Selçuk KAYA²

¹ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir.

¹ Atatürk Training and Research Hospital, Microbiology Laboratory, İzmir, Turkey.

² Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

² Katip Çelebi University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İzmir, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 04.03.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 26.05.2014

ÖZET

Stafilocoklar nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyonlardan en sık izole edilen etkenlerdendir. Stafilocoklarda saptanan makrolid, linkozamid ve streptogramin B (MLS_B) direnci, bu suşların neden olduğu, özellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde önemli alternatifler olan klindamisin ve eritromisinin etkinliğini azaltmaktadır. Bu çalışmanın amacı, klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında MLS_B direnç fenotiplerinin ve prevalansının saptanması ve bu izolatlarla karşı telitromisin etkinliğinin belirlenmesidir. Çalışmaya, Şubat 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden (yara, apse, kan, steril vücut sıvıları, kateter, üst solunum yolu örnekleri) izole edilen toplam 218 stafilocok [92 *Staphylococcus aureus*, 126 koagülaz-negatif stafilocok (KNS)] suşu dahil edilmiştir. İzolatlar konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem (BD Phoenix 100™ System, Becton Dickinson, ABD) kullanılarak tanımlanmıştır. Suşların metisilin duyarlılıkları sefoksitin (30 µg) diski kullanılarak, telitromisinin (15 µg) etkinliği Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle, MLS_B direnç fenotipleri ise eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) kullanılarak disk yaklaştırma yöntemiyle (D-test) araştırılmıştır. Doksan iki *S.aureus* suşunun 23'ü metisiline dirençli (MRSA), 69'u metisiline duyarlı (MSSA); 126 KNS suşunun 78'i metisiline dirençli (MRKNS), 48'i metisiline duyarlı (MSKNS) olarak saptanmıştır. İzolatların 172 (%79)'si eritromisine dirençli bulunmuş; eritromisin direnç oranı MRSA, MSSA, MRKNS ve MSKNS suşlarında sırasıyla %83, %71, %95 ve %63 olarak belirlenmiştir. Eritromisine dirençli MRSA, MSSA, MRKNS ve MSKNS suşlarında indüklenebilir direnç (iMLS_B tipi) sırasıyla %26, %6, %51 ve %33; kromozomal direnç

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Berrin Uzun, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 35360 İzmir, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 232 243 4343, **E-posta (E-mail):** berrinuzun@gmail.com

(cMLS_B tipi) sırasıyla %32, %27, %27 ve %17; dışa atım pompasına bağlı direnç (MS_B tipi) ise sırasıyla %42, %67, %22 ve %50 oranında izlenmiştir. Kırk dört (%20.2) suş hem eritromisin hem de klindamisinine karşı duyarlı (S tipi) saptanmıştır. Enzimatik inaktivasyona bağlı direnç (L tipi) ise, biri metisiline dirençli biri duyarlı olmak üzere sadece 2 (%0.9) KNS suşunda tespit edilmiştir. Telitromisin direnci izolatların %26.6 (n= 58)'sında tespit edilmiş; MRSA, MSSA, MRKNS ve MSKNS suşlarının telitromisin direnci sırasıyla %35, %35, %28 ve %8 olarak bulunmuştur. Eritromisine dirençli izolatların %34 (58/172)'ünde telitromisine direnç saptanmış; eritromisine duyarlı tüm suşların (n= 46) telitromisine de duyarlı olduğu belirlenmiştir. Telitromisin direncine sahip izolatların %67.2'si cMLS_B (39/44), %27.6'sı MS_B (16/72) ve %5.2'si iMLS_B (3/56) fenotipindedir. Sonuç olarak, hastanemizde stafilkokok enfeksiyonlarının tedavisinde klindamisin'in halen kullanılabilir olması sevindirici bir bulgu olarak değerlendirilmiş; ancak klindamisin ve eritromisine dirençli suşlara bağlı enfeksiyonların tedavisinde alternatif olan telitromisine karşı saptanan %34 oranındaki direncin, bu antibiyotiğin kullanımını sınırlandıracığı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Makrolid-linkozamid-streptogramin B; MLSB direnci; stafilkokok türleri; telitromisin.

ABSTRACT

Staphylococci are one of the most common pathogens isolated from nosocomial and community acquired infections. Antibiotics such as clindamycin and erythromycin have been useful options for treating skin and soft-tissue infections caused by staphylococci. However, expression of macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance (MLS_B) can limit the effectiveness of these drugs. The aims of this study were to investigate the prevalence and phenotypes of MLS_B resistance in staphylococcus strains isolated from clinical samples and to determine the telithromycin activity against these isolates. A total of 218 strains [92 *Staphylococcus aureus* and 126 coagulase-negative staphylococci (CNS)] isolated from different clinical samples (wound, abscess, blood, sterile body fluids, catheter, upper respiratory tract samples) between February 2011 to December 2012 were included in the study. The isolates were identified by using conventional methods and automated bacterial identification system (BD Phoenix 100™ System, Becton Dickinson, USA). Methicillin resistance of the isolates was determined with the use of cefoxitin (30 µg) disk and telithromycin (15 µg) activity was detected by Kirby-Bauer disk diffusion method. MLS_B resistance phenotypes were investigated by the D-test method using erythromycin (15 µg) and clindamycin (2 µg) disks. Of 92 *S. aureus* isolates, 23 were methicillin-resistant (MRSA) and 69 were methicillin-susceptible (MSSA), whereas 78 of 126 CNS isolates were methicillin-resistant (MRCNS) and 48 were methicillin-susceptible (MSCNS). Hundred and seventy-two (79%) isolates were found as erythromycin-resistant, and the rates of erythromycin resistance in MRSA, MSSA, MRCNS and MSCNS strains were 83%, 71%, 95% and 63%, respectively. Inducible type of MLS_B resistance (iMLS_B type) was observed in 26%, 6%, 51% and 33%; chromosomal resistance (cMLS_B type) in 32%, 27%, 27% and 17% and efflux pump connected resistance (MS_B type) in 42%, 67%, 22% and 50% of the MRSA, MSSA, MRCNS and MSCNS, respectively. Forty-four (20%) strains were found susceptible to both clindamycin and erythromycin (S type resistance). Resistance due to enzymatic inactivation (L type) was observed only in two of the CNS strains (0.9%), one was methicillin-resistant and the other was susceptible. Total telithromycin resistance was detected as 26.6% (n= 58), while the resistance rates in MRSA, MSSA, MRCNS and MSKNS isolates were 35%, 35%, 28% and 8%, respectively. Telithromycin resistance rate was 34% (58/172) in erythromycin-resistant isolates. However, all erythromycin-susceptible isolates (n= 46) were also susceptible to telithromycin. Telithromycin-resistant isolates frequently exhibited cMLS_B phenotype (39/44; 67.2%), followed by MS_B (16/72; 27.6%) and iMLS_B (3/56; 5.2%). In conclusion, clindamycin is still an effective antibiotic for the treatment of staphylococcal infections in our hospital, however, 34% resistance rate against telithromycin may limit the use of this agent which is an alternative for the treatment of infections caused by clindamycin and erythromycin-resistant strains.

Key words: Macrolide-lincosamide-streptogramin B; MLSB resistance; staphylococcus spp.; telithromycin.

GİRİŞ

Hem toplum, hem de hastane kökenli enfeksiyonlardan sıklıkla izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci, önemli tedavi problemi olmaya devam etmektedir^{1,2}. Makrolid, linkozamid ve streptogramin B (MLS_B) grubu antibiyotikler, stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır^{3,4}. Bu antibiyotikler farklı gruplara ait olmalarına karşın, aynı ribozomal alt üniteye bağlanarak etki gösterdiklerinden, burada meydana gelen mutasyonlar her üç antibiyotiğe birden direnç gelişimi (MLS_B direnci) ile sonuçlanır³.

Stafilokoklarda makrolid direncinde, hedef bölge modifikasyonu, aktif dışa atım pompaları (eflüks mekanizması) ve enzimatik inaktivasyon olmak üzere üç mekanizma tanımlanmaktadır⁵⁻⁷. En sık görülen mekanizma hedef bölge değişikliği olup (MLS_B fenotipi), bakteri ribozomunun 50S alt ünitesindeki 23S rRNA'daki adenin yan zincirinin metilasyonu sonucu MLS_B antibiyotiklerinin ortak hedef bölgelerine bağlanmaları azalmaktadır. Stafilokoklarda makrolidlere karşı kazanılmış direncin en sık nedeni olan bu mekanizma, yapısal (cMLS_B; -14, -15 ve -16 üyeli makrolidler, linkozamidler ve streptogramin B'ye direnç) veya indüklenebilir (iMLS_B; -14 ve -15 üyeli makrolidlere direnç) olarak ifade edilebilmektedir. Eflüks mekanizmasında da, makrolid ve streptogramin B'ye karşı direnç (MS fenotipi) meydana gelirken, linkozamidlere karşı direnç oluşmaz. Antibiyotiklerin, bakteri enzimleri tarafından inaktivasyonuna bağlı olarak gelişen L tipi direnç ise stafilokoklarda nadir görülmektedir⁵⁻⁸.

Ketolidler, 14 üyeli bir makrolid halkasına sahip olan eritromisinin yarı-sentetik türevleridir ve ilk üyesi telitromisindir. Etki mekanizması makrolidlerle aynı olan ketolidler, onlardan farklı olarak 23S rRNA'nın V. kangalının yanı sıra II. kangalına da bağlanarak, eritromisine dirençli gram-pozitif mikroorganizmalar da dahil olmak üzere pek çok patojene karşı daha etki gösterir^{9,10}. Ancak son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda, eritromisine dirençli stafilokok izolatlarında, telitromisin direnci bildirilmeye başlanmıştır^{4,11}.

MLS_B direncinin sıklığı ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede merkezler, hasta grupları ve bakteri türleri arasında değişiklik göstermektedir. Bölgesel MLS_B direnç fenotiplerinin belirlenmesi, ampirik tedavinin seçiminde yardımcı olacağı gibi, laboratuvarın doğru ve güvenilir sonuç vermesini de sağlayacaktır. Bu çalışmada, klinik stafilokok izolatlarında MLS_B direnç fenotiplerinin belirlenmesi ve bu suşlara karşı telitromisinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Şubat 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen klinik örneklerden (yara, apse, kan, steril vücut sıvıları, kateter, üst solunum yolu örnekleri) izole edilen, her bir hastaya ait tek bir izolat olmak üzere rastgele seçilen toplam 218 stafilokok suşu [92 *Staphylococcus aureus*, 126 koagülaz-negatif stafilokok (KNS)] dahil edildi. İzolatlar konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem (BD Phoenix 100™ System, Becton Dickinson, ABD) kullanılarak tanımlandı.

Antibiyotik duyarlılık testleri, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirildi¹². Suşların metisilin duyarlılıkları sefoksitin (30 µg)

disk kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. İzolatların MLS_B direnc fenotipleri, eritromisin (15 µg; Bioanalyse®) ve klindamisin (2 µg; Bioanalyse®) kullanılarak disk yaklaştırma yöntemiyle; telitromisin (15 µg; Bioanalyse®) duyarlılıkları da disk difüzyon testiyle araştırıldı.

Disk yaklaştırma testinde; bakteri süspansiyonları 0.5 McFarland bulanıklık standardına göre hazırlandıktan sonra iki ayrı Mueller-Hinton agar plağına ekildi. Plağın ortasına eritromisin diski (15 µg) ve bu diskten 20 mm uzakta olacak şekilde klindamisin (2 µg) ve telitromisin (15 µg) diskleri yerleştirildi. Tüm plaklar 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Klindamisin zonunun eritromisine bakan tarafında düzleşme olduğunda indüklenabilir klindamisin direnci (D-test pozitif, iMLS_B direnc fenotipi); eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı ve düzleşme olmaksızın dairesel bir inhibisyon alanı olduğunda ise MS_B direnc fenotipi olarak değerlendirildi. Suş, eritromisin ve klindamisin her ikisine de dirençli ise yapısal direnc fenotipi (cMLS_B); eritromisin diski çevresinde inhibisyon zonu yokken klindamisin diski çevresinde D zonu olmadan inhibisyon zonu olması da efluks tipi (L tipi) direnc olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 218 izolatın 23 (%10.5)'ü metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), 69 (%31.7)'u metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), 78 (%35.8)'i metisiline dirençli KNS (MRKNS) ve 48 (%22)'i metisiline duyarlı KNS (MSKNS) olarak tanımlanmıştır. Bu suşlarda saptanan MLS_B direnc fenotiplerinin oranları Tablo I'de görülmektedir.

Eritromisin direnci; MRSA, MSSA, MRKNS ve MSKNS izolatlarında sırasıyla %83, %71, %95 ve %63 olmak üzere toplam 172 (%79) izolatta saptanmıştır. Eritromisine dirençli MRSA, MSSA, MRKNS ve MSKNS suşlarında indüklenabilir direnc sırasıyla %26, %6, %51 ve %33; kromozomal direnc sırasıyla %32, %27, %27 ve %17; dışa atım pompasına bağlı direnc ise sırasıyla %42, %67, %22 ve %50 oranında izlenmiştir.

Tablo I. MLS_B Direnc Fenotiplerinin Stafilocok Suşları Arasındaki Dağılımı

Direnc fenotipi	MRSA Sayı (%)	MSSA Sayı (%)	MRKNS Sayı (%)	MSKNS Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
iMLS _B	5 (22)	3 (4)	38 (49)	10 (21)	56 (25.7)
cMLS _B	6 (26)	13 (19)	20 (26)	5 (10)	44 (20.2)
MS _B (M tipi)	8 (35)	33 (48)	16 (20)	15 (31)	72 (33)
L tipi	-	-	1 (1)	1 (2)	2 (0.9)
S tipi	4 (17)	20 (29)	3 (4)	17 (36)	44 (20.2)
Toplam	23 (100)	69 (100)	78 (100)	48 (100)	218 (100)

MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus*; MSSA: Metisiline duyarlı *S.aureus*; MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok; MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilocok; iMLS_B: Eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı/D test pozitif suşlar; cMLS_B: Eritromisin ve klindamisine dirençli; MS_B (M tipi): Eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı; L tipi fenotip: Eritromisine duyarlı, klindamisine dirençli; S tipi fenotip: Eritromisin ve klindamisine duyarlı.

Tablo II. Telitromisine Dirençli Suşların MLS_B Fenotiplerine Göre Dağılımları

Direnç fenotipi	MRSA Sayı (%)	MSSA Sayı (%)	MRKNS Sayı (%)	MSKNS Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
iMLS _B	1	-	2	-	3 (5.2)
cMLS _B	4	13	18	4	39 (67.2)
MS _B (M tipi)	3	11	2	-	16 (27.6)
Toplam	8 (13.8)	24 (41.4)	22 (37.9)	4 (6.9)	58 (100)

Çalışılan 44 (%20.2) suş hem eritromisin hem de klindamisine karşı duyarlı (S tipi) saptanmış; izolatlar arasında iMLS_B ve cMLS_B direnç fenotipini bir arada içeren (karışık patern) suşa rastlanmamıştır. Enzimlerle inaktivasyon ise sadece KNS suşlarında görülmüştür.

Telitromisin direnci izolatların %26.6 (n= 58)'sında tespit edilmiş; MRSA, MSSA, MRKNS ve MSKNS suşlarının telitromisin direnci sırasıyla %35, %35, %28 ve %8 olarak bulunmuştur. Eritromisine dirençli izolatların %34 (58/172)'ünde telitromisine direnç saptanmış; eritromisine duyarlı tüm suşların (n= 46) telitromisine de duyarlı olduğu belirlenmiştir. Telitromisine dirençli izolatların MLS_B fenotiplerine göre dağılımları Tablo II'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Klindamisin, stafilokokların neden olduğu özellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde, kemik ve dokuya iyi penetre olması, oral ve intravenöz formlarının bulunması, ucuz olması ve potansiyel antitoksin etkisiyle ampirik tedavide kullanılabilecek iyi bir alternatiftir¹³⁻¹⁵. Ancak son zamanlarda bildirilen MLS_B direnci nedeniyle tedavide sorunlar yaşanabilmektedir. Klindamisine karşı direnç fenotiplerinin araştırılması tedavi başarısızlığının önlenmesi açısından önemlidir.

MLS_B direncinin sıklığı, ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede merkezler, hasta grupları ve bakteri türleri arasında değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış iki ayrı çalışmada, *S.aureus* ve KNS suşlarında iMLS_B direnç oranı %30 civarında iken, diğer bir çalışmada %20 civarında olmak üzere birbirinden farklı oranlar bildirilmiştir^{16,17}. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, suşların %24'ünde iMLS_B, %47'sinde cMLS_B direnci gözlenmiştir¹⁸. Bizim çalışmamızda, indüklenebilir tipte direnç kromozomal dirençten daha sık saptanmış; iMLS_B direnci ise MRSA'da %22, MSSA'da %4, MRKNS'lerde %49 ve MSKNS'lerde %21 olarak bulunmuştur (Tablo I). MLS_B fenotipleri ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmalarda farklı oranlardadır. Çalışmamızdan farklı olarak Çetin ve arkadaşları¹⁹, eritromisine dirençli izolatların %63.5'inde kromozomal, %36.5'inde indüklenebilir direnç fenotipi tanımlamışlardır. Araştırmacılar, indüklenebilir ve kromozomal direnç fenotiplerini MRSA'da sırasıyla %47 ve %44, MSSA'da %60 ve %13, MRKNS'lerde %14 ve %55, MSKNS'lerde ise %28 ve %24 olarak bildirmişlerdir¹⁹. Aktaş ve arkadaşlarının²⁰ çalışmasında ise, KNS suşları arasında cMLS_B (%57.8), iMLS_B (%20.6) ve MS_B (%21.6)

oranları, bizim çalışmamızdan kromozomal direncin fazlalığı ile ayrılmaktadır. Sarıbaş ve arkadaşlarının⁴ çalışmasında da, bizimki ile benzer olarak eritromisine dirençli klinik izolatlarda en yaygın direnç paterni iMLS_B olup, iMLS_B ve cMLS_B direnç oranları eritromisine dirençli *S.aureus* suşlarında sırasıyla %56.2 ve %40.2, KNS suşlarında ise %41.4 ve %34.5'tir. Çalışmamızda saptanan %25.6'lık iMLS_B fenotipi, iyi bir indükleyici ajan olan klindamisinin kullanımında dikkatli olunması ve seçilmiş suşlarla oluşabilecek enfeksiyonların göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, eritromisine dirençli izolatlarda en sık (%42) MS_B direnç fenotipi saptanmış, onu indüklenebilir (%32) ve kromozomal (%26) MLS_B fenotipi izlenmiş; MS_B fenotipi birçok çalışmadan farklı olarak en sık MSSA'da olmak üzere tüm türlerde görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, *S.aureus* izolatlarında MS_B fenotipi izlenmemiş, MRKNS'lerde %7, MSKNS'lerde %17 olmak üzere toplam %24 oranında direnç fenotipi belirlenirken; diğer bir çalışmada MRSA'da %20, MSSA'da %29 olmak üzere toplam %24 MS_B direnç fenotipi, çalışmamızdan daha az oranlarda gözlemlenmiştir^{4,21}. Yine çalışmamızdan farklı olarak, bölgemizde gerçekleştirilen bir çalışmada MS_B fenotipine sahip hiçbir suş izole edilmemiřtir²². Çalışmamızda diğer fenotiplerden farklı olarak bu fenotipin sıklıkla izole edilmesi, yoğun hasta kapasitesine sahip hastanemiz açısından sevindiricidir; zira bu suşlarda linkozamidlere karşı direnç gelişmediği için klindamisin önemli bir tedavi seçeneği olabilecektir.

Diğer çalışmaların pek çoğunda saptanmayan, çalışmamızda da %0.9 gibi düşük oranda belirlenen L tipi direnç fenotipi (eritromisine duyarlı klindamisine dirençli), ilacın enzimlerle inaktivasyonuna dayanır. Çalışmamızda bir eksiklik olarak L tipi direnç fenotipik olarak tespit edilmiş, genotipik olarak araştırılamamıştır. Yaşar ve arkadaşlarının²³ 100 stafilkok suşunu incelediği çalışmasında, L tipi direnç %5 oranında saptanmış; ancak MLS_B direnciyle ilişkili birçok çalışmaya, genellikle eritromisine dirençli suşlar dahil edildiğinden karşılaştırma olanağımız kısıtlı kalmıştır. Çalışmamızda tespit edilen düşük orana rağmen, eritromisine duyarlı suşlar arasında klindamisin direncinin olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda, stafilkok izolatlarında telitromisin direnci %26.6 olarak bulunmuş, bu oran eritromisine dirençli suşlarda %34 olarak izlenmiştir. *S.aureus* izolatlarındaki telitromisin direnci, metisiline dirençli (8/23; %34) ve duyarlı (24/69; %34) suşlarda aynı oranda iken, MRKNS suşlarında (22/78; %28) MSKNS'lerden (4/48; %8) daha fazla saptanmıştır. Ancak Kaya ve arkadaşları²⁴ çalışmamızdan farklı olarak, telitromisin direncini KNS'lerde *S.aureus*'tan daha fazla, metisiline dirençli suşlarda metisiline duyarlı suşlardan daha yüksek oranda tespit etmişler; telitromisinin etkinliğini klindamisin ile benzer ve eritromisinden daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum bölgesel farklılıklarla açıklanabilir. Nitekim farklı ölkelerde yapılan çok merkezli bir çalışmada, MRSA suşlarında telitromisin duyarlılığının bölgelere göre çok değişken olduğunu ifade edilmektedir²⁵. Bu araştırmacılar telitromisin duyarlılığını MSSA ve MRSA için sırasıyla; Asya'da %80 ve %4, Avrupa'da %98 ve %33, Avustralya'da %100 ve %71, Latin Amerika'da %98 ve %2, Kuzey Amerika'da ise %97 ve %25 olmak üzere, toplamda MSSA için %95 ve MRSA için %18 olarak rapor etmişlerdir²⁵.

Sonuç olarak, hastanemizde stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde klindamisin halen kullanılabilir olması sevindirici bir bulgu olarak değerlendirilmiş; ancak klindamisin ve eritromisine dirençli suşlara bağlı enfeksiyonların tedavisinde alternatif olan telitromisine karşı saptanan %34 oranındaki direncin, bu antibiyotiğin kullanımını sınırlandıracakı düşünülmüştür. Çalışmamız, makrolid direnci gösteren stafilokoklarda telitromisine direnç durumunun belirlenerek tedavide kullanımının planlanması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gümrall R. *Staphylococcus*, *Micrococcus* ve diğer katalaz pozitif koklar, s: 390-411. Başustaoğlu A (Çeviri ed.), Klinik Mikrobiyoloji (Murray PR, et al. Manual of Clinical Microbiology). 2009, Atlas Kitapçılık, Ankara.
2. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(11): 677-85.
3. Şakar H, Mumcuoğlu İ, Aksu N, Karahan ZC, Kuşun Ş, Kuştımur S. Koagülaz-negatif stafilokoklarda makrolid-linkozamid-streptogramin B grubu antibiyotiklere karşı nadir direnç genlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(2): 170-9.
4. Sarıbaş Z, Tunçkanat F, Özçakır O, Ercis S. Stafilokok klinik izolatlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) ve telitromisin direncinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(2): 177-86.
5. Lewis JS 2nd, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis* 2005; 40(2): 280-5.
6. 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(4): 1716-21.
7. Saribas Z, Tunçkanat F, Pinar A. Prevalence of *erm* genes encoding macrolide-lincosamide-streptogramin (MLS) resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in a Turkish university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(8): 793-821.
8. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(7): 1267-72.
9. Aydın K. Makrolidler ve linkozamidler. *Ankem Derg* 2007; 21(Ek): 57-61.
10. Douthwaite S, Champney WS. Structures of ketolides and macrolides determine their mode of interaction with the ribosomal target site. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (Suppl T1): 1-8.
11. 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(1): 11-4.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth Informational Supplement, Document M100S21, 2011. CLSI, Wayne, PA.
13. Gönüllü N, Karaköse AR, Çatal F, Küçükbasmacı O, Altinkum S, Mamal Torun M. Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının makrolid ve linkozamid direnç fenotipleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009; 39(1-2): 12-5.
14. Chavez-Bueno S, Bozdoğan B, Katz K, et al. Inducible clindamycin resistance and molecular epidemiologic trends of pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. *J Clin Microbiol* 2005; 49(6): 2283-8.
15. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S.aureus* infections among patients in the emergency departments. *N Engl J Med* 2006; 355(7): 666-74.
16. 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(10): 4740-4.

17. 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(6): 2777-9.
18. 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(3): 182-5.
19. Çetin ES, Gunes H, Kaya S, Aridogan BC, Demirci M. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins among clinical staphylococcus isolates in a Turkish university hospital. J Microbiol Immunol Infect 2010; 43(6): 524-9.
20. Aktas Z, Aridogan A, Kayacan CB, Aydin D. Resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in staphylococci isolated in Istanbul, Turkey. J Microbiol 2007; 45(4): 286-90.
21. Çolakoğlu Ş, Alışkan H, Turunç T, Demiroğlu YZ, Arslan H. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında indüklenebilir klindamisin direnç prevalansı. Mikrobiyol Bul 2008; 42(3): 407-12.
22. 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(3): 116-9.
23. Yaşar KK, Bilir YA, Pehlivanoğlu F, Gürsoy S, Şengöz G. Stafilokok suşlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnç fenotipi. Haseki Tıp Bült 2011; 49(3): 102-4.
24. Kaya S, Çetin ES, Aridoğan BC, Tetik T, Güneş H, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus* suşlarının telitromisine duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37(2): 85-8.
25. Canton R, Loza E, Morosini MI, Baquero F. Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* in the PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000. Antimicrob Chemother 2002; 50 Suppl S1: 9-24.