

HASTANE KÖKENLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS İZOLATLARINDA MLS_B, FUSİDİK ASİT VE DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ*

Görkem YAMAN*, Aytekin ÇIKMAN*, Mustafa BERKTAŞ*, Mehmet PARLAK*, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU*, Mustafa Kasım KARAHOCAGİL**

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, VAN

ÖZET

Çalışmada, hastane infeksiyonlarından izole edilen 100 *Staphylococcus aureus* suşunda makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direnci ile fusidik asit ve diğer antibiyotiklere direnç oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

Konvansiyonel yöntemlerle tanımlanan ve CDC kriterlerine göre hastane kökenli olduğu kabul edilen 50 metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) ve 50 metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşunun D-zon yöntemi ile MLS_B direnci, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile fusidik asit, penisilin, eritromisin, klindamisin, gentamisin, tobramisin, tetrasiklin, rifampisin, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, vankomisin ve teikoplanine karşı antibiyotik dirençleri araştırılmıştır.

Çalışma sonucunda tüm *S.aureus* suşları için yapısal MLS_B (cMLS_B) direnci % 9, indüklebilir MLS_B (iMLS_B) direnci % 22 olarak tespit edilmiştir. MRSA suşlarında cMLS_B ve iMLS_B direnci % 12 ve % 42 olarak saptanırken, MSSA suşlarında bu oranlar sırasıyla % 6 ve % 2 olarak bulunmuştur. Antibiyotik duyarlılık testi sonucunda fusidik asit direnci MSSA'larda % 4, MRSA'larda % 6 oranında bulunurken, MSSA ve MRSA suşlarında vankomisin ve teikoplanine direnç görülmemiştir. Diğer antibiyotiklerden MSSA ve MRSA için sırasıyla penisiline % 84 - 100, eritromisine % 20 - 70, tetrasikline % 10 - 90, rifampisine % 10 - 88, siprofloksasine % 6 - 88, klindamisine % 6 - 12, trimetoprim-sulfametoksazole % 6 - 6, gentamisine % 4 - 62, tobramisine % 2 - 26 oranlarında direnç saptanmıştır.

Çalışmada *S.aureus* suşlarının hepsinin vankomisin ve teikoplanine duyarlı olduğu, ancak metisilin direnci ile birlikte diğer antibiyotiklere karşı da direnç gelişiminde artış olduğu gözlenmiştir. Özellikle MRSA suşlarında yüksek iMLS_B direnç oranlarının görülmesi, tedavi başarısızlıklarının önlenilmesi amacıyla, eritromisin direnci görüldüğünde MLS_B direncinin araştırılmasını gerektirmektedir. Ayrıca *S. aureus* suşlarının fusidik aside yüksek oranlarda duyarlı olması, fusidik asidin bazı durumlarda alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: fusidik asit, MLS_B, nosokomiyal infeksiyonlar, *Staphylococcus aureus*

SUMMARY

The MLS_B, Fusidic Acid and Various Antibiotic Resistance Rates of Nosocomial *Staphylococcus aureus* Isolates

The purpose of this study was to detect the macrolid-lincosamide-streptogramin B (MLS_B) and fusidic acid as well as various other antibiotic resistance rates of a total of 100 *Staphylococcus aureus* strains isolated from nosocomial infections.

50 methicillin resistant *S.aureus* (MRSA) and 50 methicillin susceptible *S.aureus* (MSSA) strains, which were identified with conventional methods and agreed to be nosocomial according to CDC criteria, were investigated for MLS_B resistance by D-zone method and tested for antimicrobial resistance for fusidic acid, penicillin, erythromycin, clindamycin, gentamicin, tobramycin, tetracycline, rifampicin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulphamethoxazole, vancomycin and teicoplanin by Kirby-Bauer disk diffusion method.

As a result of our study, among all of the tested *S.aureus* strains, the constitutive (cMLS_B) and inducible (iMLS_B) MLS_B resistance rates were detected as 9 % and 22 %, respectively. In MRSA strains the cMLS_B and iMLS_B resistance rates were detected as 12 % and 42 %; and in MSSA strains the rates were 6 % and 4 %. None of MSSA or MRSA strains was resistant to vancomycin or teicoplanin. The resistance rates of MSSA and MRSA strains for various antibiotics were as follows; 84 %-100 % for penicillin, 20 %-70 % for erythromycin, 10 %-90 % for tetracycline, 10 %-88 % for rifampin, 6 %-88 % for ciprofloxacin, 6 %-12 % for clindamycin, 6 %-6 % for trimethoprim-sulphamethoxazole, 4 %-62 % for gentamicin and 2 %-26 % for tobramycin.

In this study, the resistance rates were detected to increase for various antibiotics along with methicillin resistance. The high iMLS_B resistance rates particularly seen in MRSA strains require the need to investigate MLS_B resistance when there is resistance to erythromycin. The high susceptibility rates for fusidic acid, make it possible for this antibiotic to be an alternative treatment option in some cases.

Keywords: fusidic acid, MLS_B, nosocomial infections, *Staphylococcus aureus*

İletişim adresi: Görkem Yaman. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

GSM: (0532) 731 27 57

e-posta: gyaman@hotmail.com

Alındığı tarih: 08.06.2010, revizyon kabulü: 03.08.2010

*Gülhane Mikrobiyoloji Günleri: Antimikrobik Kemoterapi, Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler'de sunulmuştur. Poster No.60 (20-22 Nisan 2010, İstanbul)

GİRİŞ

Staphylococcus aureus hastane ve toplum kaynaklı ciddi infeksiyonların önemli bir nedenidir. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları, bakteriyemi, endokardit, menenjit, perikardit, pulmoner infeksiyonlar, osteomyelit/septik artrit, piyomyozitin en önemli etkenlerindedir. *S.aureus* ayrıca antimikrobiyal ajanlara karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarıyla önem kazanmıştır^(14,18).

Penisilin tedavisi girdiği 1945 yılından itibaren *S.aureus* suşlarında beta-laktamaza bağlı penisilin direnci hızla artmıştır. 1960 yılında penisilinaze dayanıklı semisentetik bir penisilin olan metisilin kullanıma girmesiyle birlikte bir yıl içinde metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları Avrupa'da saptanmaya başlanmıştır. İlk "epidemik MRSA" suşu 1980'de İngiltere'de tanımlanmış ve ardından farklı coğrafik bölgelerden de dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır. Günümüzde MRSA tüm dünyada hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁶⁾.

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. Makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) grubu antibiyotikler, farklı kimyasal yapıya sahip olmakla birlikte benzer etki mekanizmasıyla etki gösterirler. Bu nedenle MLS_B antibiyotiklerden birine karşı direnç neden olan genler, grubun diğer üyelerine de çapraz direnç gelişmesine neden olabilmektedir. MLS_B grubu antibiyotiklere direnç fenotipik olarak indüklenebilir veya yapısal direnç şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Eritromisine direncin eflüks 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^(7,17).

Metisiline dirençli *S.aureus* infeksiyonlarında ana tedavi seçeneği glikopeptidlerdir. Halen ülkemizde kullanımda olan iki glikopep-

titten vankomisin 1956, teikoplanin 1988 yılında kullanıma girmiştir. *S.aureus* bu iki glikopeptide uzun süre direnç geliştirememiş fakat 1997 yılında glikopeptidlere orta düzey dirençli ve 2002 yılında dirençli *S.aureus* kökenleri tanımlanmıştır⁽¹⁵⁾. Bu nedenle özellikle metisiline dirençli suşlarla gelişen orta-hafif şiddetteki stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde oral olarak kullanılabilme özelliği, fusidik asidi önemli kılmaktadır.

Fusidik asit, *S.aureus* infeksiyonlarının tedavisinde 40 yıldır kullanılan, *Fusidium coccineum* derivativesi olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Fusidik asit, bakteri protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel aktivite gösterir. Özellikle metisiline dirençli stafilokoklar başta olmak üzere birçok Gram pozitif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı etkilidir⁽³⁾. Stafilokokal infeksiyonların sistemik tedavisi, MRSA infeksiyonu ve kolonizasyonunun sistemik tedavisi, deri infeksiyonları ile atopik dermatitlerin topikal tedavisi fusidik asidin temel endikasyonlarıdır⁽⁹⁾. Yapılan çalışmalar, diğer antibiyotiklere direnç nedeniyle tedavide zorluk yaşanan başta nozokomiyal infeksiyonlar olmak üzere tüm *S.aureus* infeksiyonlarının tedavisinde fusidik asit preparatlarının iyi bir alternatif olabileceğini göstermektedir^(2,6).

Çalışmada, bölgemizdeki nozokomiyal infeksiyon etkeni MRSA ve MSSA'ların MLS_B , fusidik asit ile çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi ve bu suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde fusidik asidin alternatif olup olmayacağına in-vitro araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen ve nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak kabul edilen 50 MRSA ve 50 MSSA olmak üzere toplam 100 *S.aureus* suşu çalışmaya alınmıştır. Gönderilen örnekler % 5 Columbia agar besiyeline ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Tüm suşlara Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri uygulanmıştır. Konvansiyonel yöntemlerle *S.aureus* olarak tanımlanan suşlara

Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile fusidik asit ve diğer antistafilokokal antibiyotikler ile duyarlılık testi uygulanmıştır. Metisilin direnci 1 µg'lık oksasilin diski ile Mueller-Hinton agarda 35°C'de 24 saat inkübasyon ile araştırılmıştır. Oksasilin inhibisyon zon çapı >13 mm olan suşlar duyarlı, <10 mm olan suşlar dirençli olarak değerlendirilmiştir. Suşların identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testlerinde BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sisteminden (Becton Dickinson, U.S.A.) de yararlanılmıştır.

S.aureus suşlarının Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile fusidik asit, penisilin, eritromisin, klindamisin, gentamisin, tobramisin, tetrasiklin, rifampisin, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, vankomisin ve teikoplanine duyarlılıkları incelenmiştir. Direkt olarak koloniden alınan suşlar, 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlandıktan sonra Mueller-Hinton agara eküvyonla yayılmıştır. Diskler yerleştirildikten sonra besiyerleri 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Oluşan inhibisyon zonları ölçülerek kaydedilmiştir. Fusidik asit değerlendirmesi Fransa Mikrobiyoloji ve Antibiyogram komitesinin önerdiği standartlara uygun olarak >22 mm zon çapı duyarlı, 15-21 mm zon çapı orta duyarlı ve <15 mm zon çapı ise dirençli olarak kabul edilmiştir⁽⁵⁾. Diğer antibiyotiklerin değerlendirilmesinde ise CLSI kriterleri kullanılmıştır⁽⁴⁾.

MLS_B direnç fenotipleri, eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) kullanılarak D-zon disk yaklaştırma yöntemi ile araştırılmıştır. Inkübasyon sonrası klindamisin diskinin eritromisin diskine bakan kenarındaki zonda bir küntleşme ile D-zonu olarak tanımlanan bölgenin oluşması indüklenbilir MLS_B (iMLS_B) direncini gösterirken, eritromisin ve klindamisin her ikisine de direnç tespit edilmesi yapısal (konstitütif) MLS_B (cMLS_B) direnci olarak değerlendirilmiştir^(4,5).

Çalışmada kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 MRSA ve 50 MSSA

olmak üzere toplam 100 *S.aureus* suşunun izole edildiği örneklerin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *S.aureus* suşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı.

Örnek	MRSA	MSSA
Yara materyali	11	32
Trakea	30	4
Apse	1	6
İdrar	2	3
Kan	2	1
BOS	2	0
Balgam	1	2
Plevral sıvı	1	1
Kateter	0	1
Toplam	50	50

Çalışma sonucunda MRSA suşlarında penisiline % 100, tetrasikline % 90, rifampisin ve siprofloksasine % 88, gentamisine % 62, tobramisine % 26, trimetoprim-sulfametoksazol ve fusidik aside % 6 oranlarında direnç saptanırken; MSSA suşlarında penisiline % 84, tetrasiklin ve rifampisine % 10, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazole % 6, gentamisin ve fusidik aside % 4, tobramisine % 2 oranlarında direnç saptanmıştır.

MRSA ve MSSA suşlarının tamamı vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile elde edilen antibiyotik duyarlılıkları, BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi ile karşılaştırılmış ve sonuçlar birbiri ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmaya alınan *S.aureus* suşlarının başta fusidik asit olmak üzere test edilen 12 antibiyotiğe karşı direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. *S.aureus* suşlarının fusidik asit ve diğer antibiyotiklere direnç oranları.

	MRSA n (% direnç)	MSSA n (% direnç)
Fusidik asit	3 (6)	2 (4)
Penisilin	50 (100)	42 (84)
Tetrasiklin	45 (90)	5 (10)
Rifampisin	44 (88)	5 (10)
Siprofloksasin	44 (88)	3 (6)
Eritromisin	35 (70)	10 (20)
Gentamisin	31 (62)	2 (4)
Tobramisin	13 (26)	1 (2)
Klindamisin	6 (12)	3 (6)
SXT*	3 (6)	3 (6)
Vankomisin	0	0
Teikoplanin	0	0

*SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol.

Tablo 3. *S.aureus* suşlarının direnç fenotipleri.

	Eritromisin	Klindamisin	D zon	S.aureus	MRSA	MSSA
iMLS _B	R	S	D(+)	22	21	1
cMLS _B	R	R	-	9	6	3
MS*	R	S	D(-)	14	8	6
Duyarlı	S	S	-	55	15	40
Toplam				100	50	50

*MS: Eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı olup indüklenebilir direnç göstermeyen suşlar.

Duyarlılık testi yapılan MRSA suşlarının 6'sında (% 12) klindamisine, 35'inde (% 70) eritromisine direnç bulunurken, MSSA suşlarının 3'ünde (% 6) klindamisine, 10'unda (% 20) eritromisine karşı direnç saptanmıştır. Buna göre MRSA suşlarının % 12'sinde cMLS_B, % 42'sinde ise iMLS_B direnci saptanırken, MSSA suşlarında bu oranlar sırasıyla % 6 ve % 2 olarak bulunmuştur. Test edilen *S.aureus* suşlarında saptanan direnç fenotipleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Ayrıca cMLS_B direnci bulunan 6 MRSA suşunun birinde fusidik asit direnci de olduğu tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Fusidik asid, antimikrobiyal etkisini ribozom elongasyon faktör G-GTP inorganik fosfat kompleksini stabilize ederek göstermektedir. Sonuçta GTP hidrolizi inhibe edilmekte ve polipeptid zincirin uzaması engellenmektedir. Bu spesifik etki mekanizması sayesinde diğer antibiyotik grupları ile çapraz direnç gelişme olasılığının çok düşük olduğu bildirilmektedir⁽¹²⁾.

Gerek metisiline dirençli, gerekse metisiline duyarlı olan *S.aureus* suşlarında in-vitro fusidik asid duyarlılığı yüksektir. Bu nedenle özellikle metisiline dirençli suşlarla gelişen orta-hafif şiddetteki stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde oral kullanılabilme özelliği, fusidik asidi önemli kılmaktadır.

Ülkemizde bugüne kadar stafilokokların fusidik asid direnci ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Baysal ve ark.⁽³⁾ 144 MSSA ve 71 MRSA ile yaptıkları bir çalışmada 4 MSSA (% 3) ve 8 MRSA (% 11) suşunda fusidik asit direnci bildirmişlerdir. Altun ve ark.⁽¹⁾ çok merkezli

yürüttükleri bir çalışmada toplam 202 MRSA suşunun % 3'ünde fusidik asit direnci saptanırken, toplam 120 MSSA suşunun hiçbirinde fusidik aside karşı direnç saptanmamıştır. Şengöz ve ark.⁽¹⁶⁾ 79 MSSA ve 45 MRSA ile yaptıkları çalışmada 1 MSSA (% 1) ve 4 MRSA (% 9) suşunda fusidik asit direnci tespit edilmiştir. Keşli ve ark.⁽¹¹⁾ toplam 29 MRSA ve 17 MSSA suşu ile yaptıkları çalışmada 2 MRSA (% 7) ve 1 MSSA (% 6) suşunda fusidik asit direncine rastlanmıştır. Diğer benzer çalışmalarda fusidik asit direnci MRSA'larda % 1.6 ile % 13.6 arasında değişirken, MSSA'lar için % 0 - % 7.6 arasında değişen oranlar bildirilmiştir^(8,12). Yapılan çalışmalarda in-vitro şartlarda fusidik asit duyarlılığı genelde yüksek oranlarda tespit edilmektedir. Bölgemizde de nozokomiyal infeksiyon etkeni *S.aureus* izolatlarının fusidik asid duyarlılığı MRSA'larda % 94, MSSA'larda % 96 olarak bulunmuştur.

Stafilokoklarda cMLS_B varlığında tüm makrolidlere, linkozamidlere ve streptogramin B'ye direnç söz konusu iken streptogramin A'ya direnç gelişimi yoktur. iMLS_B fenotipinde olan suşlar ise tüm makrolidlere, linkozamidlere ve streptogramin B'ye dirençli olarak bildirilmelidir. MS tipi direnç mekanizmasında sadece makrolidlere karşı direnç söz konusudur⁽¹⁷⁾.

Patel ve ark.⁽¹³⁾ 402 *S.aureus* suşu ile yapılan bir çalışmada iMLS_B direncini suşların tümünde % 52; MRSA'larda % 50, MSSA'da % 60 olarak vermişlerdir. Fokas ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından 2002-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada MRSA'larda cMLS_B direnci % 47, iMLS_B direnci % 15, MSSA'larda ise bu oranlar sırasıyla % 13 ve % 20 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çetin ve ark.⁽⁸⁾'nin çalış-

masında MRSA'larda cMLS_B % 23.7, iMLS_B % 25.4; MSSA'larda ise aynı sırayla % 2.0 ve % 8.9 oranında fenotipik direnç saptanmıştır. Uyanık ve ark.⁽¹⁷⁾'nin 2008 yılında Erzurum'da 57'si MRSA, 50'si MSSA olan 107 *S.aureus* suşu ile yaptıkları çalışmada MRSA suşlarının % 21'inde cMLS_B direnci, % 30'unda ise iMLS_B direnci saptanırken, MSSA suşlarında bu oranlar sırasıyla % 0 ve % 4 olarak bulunmuştur.

Metisilin direnci yanında cMLS_B direnci olduğu durumlarda fusidik aside direnç oranları da beklenenden daha yüksek olabilmektedir⁽⁷⁾. Çalışmamızda MRSA suşlarında cMLS_B direnci 6 suşta tespit edilirken bu suşların birinde (% 17) fusidik asit direnci de tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, hastane infeksiyonlarının ve uygunsuz antibiyotik kullanımının artması, çoğul dirençli bakteri kaynaklı infeksiyonların artmasına neden olmaktadır. Bu açıdan indüklenbilir MLS_B direncinin özellikle MRSA grubunda % 42 oranında saptanması önemli bir gösterge olarak dikkat çekmektedir. Diğer yandan MRSA ve MSSA infeksiyonlarının tedavisinde 40 yıldır kullanımda olmasına rağmen düşük direnç oranları nedeniyle fusidik asit iyi bir seçenek olarak gözükmektedir. Fusidik asit, nozokomiyal kaynaklı MRSA ve MSSA infeksiyonlarındaki etkinliğinin yüksek olması nedeniyle, MLS_B direnci saptanan suşlar da dahil olmak üzere özellikle komplike olmayan hafif ve orta şiddetteki infeksiyonların tedavisinde tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Altun B, Kocagöz S, Haşçelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilkok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000;33(1):8-11.
2. Batı Kutlu S: Çeşitli klinik materyallerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci ve E-test ile vankomisin MIC değerlerinin araştırılması, Sağlık Bakanlığı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Uzmanlık Tezi, İstanbul (2006).
3. Baysal B, Tuncer İ, Erayman B, Arslan U: Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(1):27-30.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Çeviri ed. D Gür): Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları, Onaltıncı Bilgi Eki, M100-S16, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara (2009).
5. Comite de L'Antibiogramme de la Socit Française de Microbiologie: Communiqué 1996: *Path Biol* 1996;44:1.
6. Çelen MK, Ayaz C, Özmen E, Geyik MF, Hoşoğlu S: Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında fusidik asit direnci, *Klinik Derg* 2005;18(3):114-6.
7. Çetin ES, Güneş H, Aynalı A, Kaya S, Arıdoğan BC, Demirci M: Makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci gözlenen klinik stafilkok izolatlarında fusidik asidin in-vitro aktivitesinin değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2008;22(2):59-63.
8. Çetin ES, Güneş H, Kaya S, Arıdoğan BC, Demirci M: Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes in clinical staphylococcal isolates, *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(4):364-8.
9. Dobie D, Gray J: Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*, *Arch Dis Child* 2004; 89(1):74-7.
10. Fokas S, Fokas S, Tsironi M, Kalkani M, Dionysopoulos M: Prevalence of inducible clindamycin resistance in macrolide-resistant *Staphylococcus spp.*, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(4):337-40.
11. Keşli R, Cander S, Çelebi S: Stafilkok suşlarında fusidik asit direnci, *Kocatepe Tıp Derg* 2005;5(1):31-6.
12. Öztürk F, Öngüt G, Demirbakan H ve ark: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında fusidik asit duyarlılığının sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, *ANKEM Derg* 2005;19(3):135-8.
13. 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(7):2481-4.
14. Randrianirina F, Soares JL, Ratsima E et al: In vitro activities of 18 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from the Institute Pasteur of Madagascar, *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:5.
15. Sipahi OR, Pullukçu H, Aydemir Ş ve ark: Mikrobiyolojik kanıtlı hastane kökenli *Staphylococcus aureus* bakteremilerde direnç paternleri: 2001-2005 yıllarının değerlendirilmesi,

- ANKEM Derg 2007;21(1):1-4.
16. Şengöz G, Yıldırım F, Kart KY, Şengöz A, Nazlıcan Ö: Stafilokok suşlarının fusidik asit ve çeşitli antibiyotiklere direnci, ANKEM Derg 2004;18(2): 105-8.
17. Uyanık MH, Yazgı H, Bilici D, Özden K, Karakoç E: Hastane kökenli *Staphylococcus aureus* türle-
rinde makrolid-linkozamid-streptogramin B araştırılması, ANKEM Derg 2009;23(2):66-70.
18. Winn WR, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6. baskı, s. 624-74, Lippincott, Philadelphia PA (2006).