

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Corynebacterium striatum* Suşlarının İn-Vitro Antibiyotik Direnç Profili

Nergis Aşgin 

In-vitro Antibiotic Resistance Profile of *Corynebacterium striatum* Strains Isolated From Clinical Samples

Öz

Corynebacterium striatum insan deri ve mukozasının normal flora elemanı olan bir bakteridir. Ancak son yıllarda invaziv infeksiyon ve salgın etkeni olarak bildirilmektedir. Yanı sıra, bakterinin çoklu ilaç dirençli olması da önemli bir sorundur. Bu çalışmada, *C. striatum* suşlarının antimikrobiyal direnç profilini belirleyerek hastanemizdeki ampirik tedavi protokollerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hastalardan izole edilen toplam 235 *C. striatum* suşunun antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. İzolatların identifikasyonu BD Phoenix-100 (Becton Dickinson, MD, ABD) tam otomatize sistemle, antibiyotik duyarlılıkları ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing standartlarına göre değerlendirilmiştir. Suşların izole edildiği toplam 235 hastanın 114'ü kadın, 121'i erkektir. Yaş ortalaması 72 olup hastaların 165'i (% 70) geriatrik yaş grubundadır (65 yaş ve üzeri). *C. striatum* suşlarının % 71'i yoğun bakım ünitelerinden elde edilmiştir. Bölümlere göre ise suşlar en sık cerrahi yoğun bakım (% 27), dahili yoğun bakım (% 26) ve palyatif bakım ünitesinden (% 14) izole edilmiştir. Suşların % 41'i solunum yolu örnekleri, % 32'si kan ve % 27'si yara örneklerinden elde edilmiştir. İzolatların tümü vankomisin ve linezolid duyarlı bulunmuştur. Ancak gentamisine % 37, eritromisine % 55 oranında direnç saptanmıştır. Klindamisin, tetrasiklin siprofloksasin ve sefotaksim direnç oranları oldukça yüksek olup, sırasıyla % 87, % 93, % 94 ve % 96 idi. Çalışma sonuçlarımıza göre *C. striatum* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu nedenle ampirik antibiyotik tedavisinde vankomisin veya linezolid tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: *Corynebacterium striatum*, çoklu ilaç direnci, kolonizasyon, kontaminasyon

ABSTRACT

Corynebacterium striatum is a normal inhabitant of human skin and mucous membranes. However, it has recently been reported as the cause of invasive infections and outbreaks. In addition, multidrug resistance of the bacterium is a significant concern. In this study, we aimed to determine the antimicrobial resistance of *C. striatum* strains to contribute to empirical antibiotic usage protocols. A total of 235 *C. striatum* strains isolated from inpatients between January 2017-December 2018 were investigated retrospectively. The strains were identified using the Phoenix 100 (Becton Dickinson, MD, USA) fully automated system and antibiotic susceptibilities of isolates was determined by using Kirby-Bauer disc diffusion method. Antimicrobial susceptibilities of strains were interpreted according to The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing standards. Of the 235 patients in whom strains were isolated, 114 were female and 121 were male. The mean age was 72 years and 70 % (n=165) of the patients were in the geriatric age group (65 years, and older). *C. striatum* strains were isolated from intensive care units at a rate of 71 %. The strains were mostly isolated from the surgical intensive care unit (27 %) internal intensive care unit (26 %) and palliative care unit (14 %). *C. striatum* strains obtained from the respiratory tract samples (41 %), blood (32 %), and wound samples (27 %). All strains were susceptible to vancomycin and linezolid. However, the resistance rate to gentamicin was 37 % and for erythromycin, it was 55 %. The resistance rates to clindamycin, tetracycline, ciprofloxacin, and cefotaxime were extremely high at 87 %, 93 %, 94 %, and 96 %, respectively. According to our study results, treatment options for *C. striatum* infections are limited. Therefore vancomycin or linezolid can be preferred in empirical antibiotic treatment.

Keywords: Colonisation, contamination, *Corynebacterium striatum*, multidrug resistance

Alındığı tarih: 17.09.2019
Kabul tarihi: 11.11.2019
Yayın tarihi: 30.12.2019

Nergis Aşgin
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Karabük - Türkiye
✉ nergisasgin@karabuk.edu.tr
ORCID: 0000-0001-9739-5675

GİRİŞ

Corynebacterium türleri, insan normal deri ve mukozasında bulunabilen Gram-pozitif aerob, sporsuz, pleomorfik bakterilerdir. Yakın zamana kadar *Corynebacterium diphtheriae* dışındaki türler patojen kabul edilmeyip, klinik örneklerde üreme olduğunda kontaminant bakteri olarak tanımlanmakta idi^(3,11). Ancak bu türler içinde özellikle *Corynebacterium striatum*, son iki dekatta hastanede uzun süredir yatan, kronik hastalığı olan ve invaziv girişimlere maruz kalan kişilerde nozokomiyal infeksiyon ve salgın etkeni olarak bildirilmiştir^(3,4,17-19). Bununla birlikte immünkompetan kişilerde de endokardit, septik artrit etkeni olarak raporlanmıştır^(5,9).

Öte yandan *C.striatum* infeksiyonlarında, çoklu ilaç direnci nedeniyle tedavi seçenekleri de oldukça kısıtlıdır. Önceleri *C.striatum* izolatları çoğu antibiyotiğe duyarlı iken, günümüzde beta laktam antibiyotikler, aminoglikozidler ve kinolonlar dahil pek çok ilaca karşı yüksek oranda direnç bildirilmektedir^(1,3,6,12,13). Literatürde linezolid ve daptomisin gibi son basamak ilaçlara dirençli olgular da bildirilmiştir^(6,7). Ülkemizde *C.striatum* suşlarının antibiyotik direnç profili ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, son zamanlarda hem infeksiyon etkeni olarak sıklıkla izole edilen, hem de çoklu ilaç direnci nedeniyle antimikrobiyal tedavide sorun olabilecek potansiyele sahip olan *Corynebacterium striatum* suşlarının in-vitro antibiyotik direnç profilini tespit ederek, ampirik tedavi protokollerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2017-Aralık 2018 yılları arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatarak tedavi gören hastaların rutin kültürlerinden izole edilen 235 *C.striatum* suşunun antibiyogram sonuçları dahil edilmiştir. Veriler laboratuvar bilgi sisteminden elde edilmiş, sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir. Tekrarlayan hasta sonuçları ve diğer *Corynebacterium* türlerine ait veriler çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışma için Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 77192459-050.99-E.589 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örnekler, örneğin türüne göre % 5 koyun kanlı Columbia agar [Becton Dickinson(BD), MD, ABD] Eosin Methylene Blue (EMB) agar (BD) ve çikolata agara (BD) ekilmiştir. Kan kültür şişeleri ise BACTEC FX-40 (Becton Dickinson, MD, ABD) tam otomatize kan kültür sisteminde yedi gün süreyle inkübe edilmiş, pozitif alarm veren örnekler % 5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çikolata agara ekilmiştir. Plaklar etüvde 35°C'de % 5 CO₂'li ortamda 24-48 saat inkübe edilmiş, zayıf üreme durumunda inkübasyon 72 saate uzatılmıştır. Kanlı agarda üreyen sarımsı beyaz opak kolonilerden katalaz testi pozitif olanlara Gram boyama yapılmıştır. Mikroskopik incelemede Gram-pozitif, korineform görümlü basiller BD Phoenix-100 (BD, MD, USA) tam otomatize sistemle tanımlanmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılıkları ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile tespit edilmiştir. Bunun için siprofloksasin (5 µg), gentamisin (10 µg), eritromisin (15 µg), klindamisin (2 µg), sefotaksim (5 µg), tetrasiklin (30 µg), vankomisin (5 µg) ve linezolid (10 µg) diskleri kullanılmıştır. Sonuçlar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre değerlendirilmiştir^(20,21). Ancak EUCAST kılavuzunda *Corynebacterium*lar için eritromisin sınır değeri olmadığından, *Streptococcus pneumoniae* için belirtilen değerler kullanılmıştır. Buna göre inhibisyon zon çapı ≥22 mm ise duyarlı, <19 mm ise dirençli kabul edilmiştir. Benzer şekilde sefotaksim için de viridans streptokoklar için önerilen sınır değerlere göre değerlendirme yapılmıştır. İnhibisyon zon çapı ≥23 mm ise duyarlı, <23 mm ise dirençli kabul edilmiştir. Kalite kontrol suşu olarak *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde MINITAB 17 (Minitab, Inc. PA, USA) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını tespit etmek için Anderson Darling testi uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.

Hastaların yaş ortalaması normal dağılım göstermediği için median (min, max) değer olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki kare testi uygulanmış, % 95 güven aralığında, p değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında *C.striatum* izole edilen ve bu çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri laboratuvar bilgi sisteminden elde edilmiştir. Toplam 235 hastanın 114'ü kadın, 121'i erkek hastadır. Yaş ortalaması 72 (20-96) olup hastaların 165'i (% 70) geriatric yaş grubunda (65 yaş ve üzeri) saptanmıştır. Hastalar, yaşlarına göre 20-40, 41-60, 61-80 ile 81 ve üzeri olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Toplam 235 hastanın 11' i (% 5) 20-40 yaş, 41'i (% 17) 41-60 yaş, 110' u (% 47) 61-80 yaş grubunda ve 73'ü de (% 31) 81 yaş üzeri hastalardır. Buna göre izolatlar en çok 61-80 yaş grubundan izole edilmiş ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.037). *Corynebacterium striatum* suşlarının izole edildiği hastaların kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Suşların 166'sı (% 71) yoğun bakım ünitelerinden, 69'u (% 29) ise servislerden elde edilmiştir. Suşlar en sık cerrahi yoğun bakım, dahili yoğun bakım ve palyatif bakım ünitesinden izole edilmiş olup; bu oranlar sırasıyla % 27, % 26 ve % 14 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. *C.striatum* izole edilen hastaların kliniklere göre dağılımı.

Servis	n	%
Cerrahi yoğun bakım ünitesi	64	27
Dahiliye yoğun bakım ünitesi	60	26
Palyatif bakım ünitesi	33	14
Anestezi yoğun bakım ünitesi	31	13
Genel cerrahi servisi	14	6
Koroner yoğun bakım	11	5
Dahiliye servisi	5	2
Kadın doğum servisi	5	2
Göğüs hastalıkları servisi	5	2
Ortopedi servisi	4	2
İnfeksiyon hastalıkları servisi	3	1
Toplam	235	100

Tablo 2. *C.striatum* suşlarının izole edildiği örneklerle göre dağılımı.

Örnek	n	%
Endotrakeal aspirat	82	35
Kan	74	31
Yara	64	27
Balgam	9	4
Bronkoalveoler lavaj sıvısı	6	3
Toplam	235	100

C.striatum suşlarının, izole edildikleri örneklerle göre dağılımı ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Toplam 235 suşun 97'si (% 41) solunum yolu örneklerinden [Endotrakeal aspirat (ETA), balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı], 74'ü (% 32) kan ve 64'ü (% 27) yara örneklerinden izole edilmiştir. Kan ve ETA örnekleri büyük oranda yoğun bakım ünitelerinden, yara örnekleri ise palyatif bakım ünitesinden elde edilmiştir. *Corynebacterium striatum* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu incelendiğinde, gentamisine % 37, eritromisine % 55 oranında direnç saptanmıştır. Klindamisin, tetrasiklin siprofloksasin ve sefotaksim direnç oranları oldukça yüksek olup sırasıyla % 87, % 93, % 94 ve % 96 bulunmuştur. Bununla birlikte tüm suşlar vankomisin ve linezolid duyarlı bulunmuştur. Antibiyotik direnç oranları, servis ve yoğun bakım açısından karşılaştırıldığında, eritromisin direnci yoğun bakım ünitelerinde servislere oranlara belirgin olarak yüksek bulunmuştur (p=0,002). Diğer antibiyotik direnç oranlarında servis ve yoğun bakım ünitesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Son yıllarda giderek artan antibiyotik direnci global bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Antibiyotiklerin uzun süre, yüksek dozda ve endikasyon dışı kullanılmasının yanı sıra, tedavi gören hasta popülasyonundaki değişiklikler de (immün süpresyon, kronik hastalık, ileri yaş grubu) bu süreci hızlandırmıştır. Bununla birlikte normal florada bulunan mikroorganizmalar, uzun süre antibiyotiğe maruz kaldıklarında seçim olmakta ve çoklu ilaç

dirençli patojenler olarak karşımıza çıkmaktadırlar⁽¹⁵⁾. Nitekim *Corynebacterium* türleri de bu grupta yer almaktadır. Özellikle *C. striatum* son yıllarda hem çoklu ilaç direnci ile dikkat çekmekte, hem de yaşlı, immünsüpresif veya uzun süredir hastanede yatan hastalarda invaziv infeksiyon etkeni olarak bildirilmektedir^(3,4,17). Nitekim bizim çalışmamızda da suşların izole edildiği hastaların yaş ortalaması 72 olup, % 70 i 65 yaş ve üzerindedir. Bununla birlikte immünkompetan hastalarda da menenjit, endokardit, gibi invaziv infeksiyon etkeni olarak bildirilmiştir^(9,23). Yanısıra dünyanın farklı bölgelerinden nozokomiyal salgın olguları da raporlanmıştır^(4,18,22).

Yapılan çalışmalarda *C. striatum* suşlarının en sık yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği bildirilmiştir^(4,10,13). Bu çalışmada da, suşların % 71'i yoğun bakım ünitelerinden elde edilmiştir. Bölümlere göre en sık cerrahi yoğun bakım ünitesinden (% 27) izole edilmiş olup, bunu dahiliye yoğun bakım (% 26) ve palyatif bakım ünitesi (% 14) izlemiştir. Palyatif bakım ünitesinin *C. striatum* izolasyonunda üçüncü, servisler arasında ise birinci sırada yer alması dikkat çekicidir. Suşların çoğu hastaların dekübit ülserlerinden elde edilmiştir. Bu durum, bu üniteye kemoterapi veya radyoterapi alan, yaşlı ve immobilize hastaların çoğunlukta olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda suşlar en sık solunum yolu örneklerinden izole edilmiştir. Benzer şekilde literatürde *C. striatum* suşlarının sıklıkla solunum yolu örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir^(4,6,11,12,18). Bu durum, *C. striatum*'un mukozal yüzeylerde bulunabilen bir bakteri iken, genel durumu kötü, invaziv girişime maruz kalan veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda kolonize olması ve daha sonra invaziv infeksiyona dönüşmesi ile açıklanabilir.

C. striatum suşları önceleri penisilinler dahil pek çok ilaca duyarlı iken, günümüzde çoklu ilaç direnci ile dikkat çekmektedir^(3,11). Çalışmamızda suşların % 94'ü siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Benzer şekilde Mumcuoğlu ve ark.⁽¹³⁾ % 83, Çaycı ve ark.⁽⁶⁾ ise % 98 direnç bildirmiştir. Dünyada ise Tunus'tan % 37 ve Kanada'dan % 95 oranında direnç bildirilmiştir^(1,14). Bu durum kinolon kullanım oranlarının bölgeler

arasında değişiklik göstermesi ile açıklanabilir. *Corynebacterium*larda kinolon direncinin *gyrase* geninde meydana gelen nokta mutasyonlara bağlı olduğu saptanmıştır^(1,15). Florokinolonlara maruziyet sonrası *corynebacteriumlar* gibi deri ve müköz membranlarda kolonize olan bakterilerde, spontan mutasyonların ortaya çıktığı ve oluşan seleksiyon sonucu kinolon dirençli izolatlar meydana geldiği bildirilmiştir⁽¹⁾.

Aminoglikozidler, pek çok Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyel infeksiyonların tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Çalışmamızda *C. striatum* suşlarında % 37 oranında gentamisin direnci saptanmıştır. Türkiye'den Mumcuoğlu ve ark.⁽¹³⁾ % 18, Çaycı ve ark.⁽⁶⁾ ise % 75 oranında direnç bildirmişlerdir. Yurt dışı çalışmalarda ise % 6-7 gibi oldukça düşük oranlar rapor edilmiştir^(1,14). Literatürde *Corynebacterium* türlerinde görülen aminoglikozid direncinin, antibiyotik molekülünün enzimatik inaktivasyonu sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir⁽¹⁾. Bu çalışmada en yüksek direnç % 94 ile sefotaksime karşı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda sefotaksim direncinin AmpC geninin kodladığı sınıf C beta laktamaz enzimi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır⁽¹⁵⁾. Türkiye'den bizim çalışmamız dışında başka veri olmamakla birlikte, yurt dışı çalışmalarda % 60-100 arası sefotaksim direnci bildirilmiştir^(1,12,19). *C. striatum* suşlarında gözlenen eritromisin ve klindamisin direncinde, en sık MLSb direnci olarak bilinen mekanizma rol oynamaktadır. Literatürde *erm(X)* genlerinin kodladığı metilaz enziminin antibiyotiğin bağlanma bölgesinde yaptığı değişiklikler sonucu direncin geliştiği bildirilmiştir^(15,16). Bu çalışmada *C. striatum* suşlarında eritromisin direnci % 55 olarak saptanmıştır. Mumcuoğlu ve ark.⁽¹³⁾ % 41, yurt dışı çalışmalarda ise % 48-100 arasında direnç bildirilmiştir^(1,16,19). Klindamisin direnci ise oldukça yüksek idi (% 87). Benzer şekilde Çaycı ve ark.⁽⁶⁾ % 96 gibi oldukça yüksek bir oran bildirmişlerdir. Yurt dışı çalışmalarda ise bu oran % 71-100 arasındadır^(1,8,16).

Bu çalışmada *C. striatum* suşlarında % 93 oranında tetrasiklin direnci saptanmıştır. Literatürde tetrasiklin direncinin tet A ve tet B genleri tarafından

kodlandığı ve aktif dışa atım pompası ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir^(4,15). Hem Mumcuoğlu ve ark.⁽¹³⁾ hem de Çaycı ve ark.⁽⁶⁾ % 70 tetrasiklin direnci bildirirken, yurt dışı çalışmalarda % 20-71 arasında oldukça değişken oranlar rapor edilmiştir^(2,8,12). Çalışmaya dahil edilen tüm suşlar vankomisin ve linezolid duyarlı tespit edilmiştir. Çaycı ve ark.⁽⁶⁾ vankomisin direnci bildirmezken, bir *C.striatum* suşunda linezolid direnci tespit etmişlerdir. Yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda ise vankomisin ve linezolid direnci bildirilmemiştir^(1,2,12-14).

Sonuç olarak, *C.striatum*, özellikle yoğun bakım ünitelerinde uzun süredir yatan, immün direnci kırılmış hastalarda önemli bir nozokomiyal patojen olarak dikkat çekmektedir. Ancak, *C.striatum* normal florada bulunabilen bir bakteri olduğu için, özellikle floralı bölgelerden izole edildiğinde kolayca kontaminasyon olarak raporlanmamalı, klinisyenlerle işbirliği yapılarak karar verilmelidir. Öte yandan *C.striatum*'un çoklu ilaç dirençli olması da, antibiyotik seçimi açısından önemli bir sorundur. Çalışma sonuçlarımıza göre hastanemizde *C.striatum* infeksiyonlarının ampirik tedavisinde vankomisin veya linezolid tercih edilebilir. Ancak suşların antibiyotik direnç profili zaman içinde değişebileceğinden, direnç oranları aktif sürveyans ile takip edilmeli ve ampirik tedavi protokolleri buna göre düzenlenmelidir.

Etik Kurul Onayı: Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 77192459-050.99-E.589 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was made on 77192459-050.99-E.589 from Karabük University NonInterventional Clinical Research Ethics Committee.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Alibi S, Ferjani A, Boukadida J, Cano ME, Fernández-Martínez M, Martínez-Martínez L et al. Occurrence of *Corynebacterium striatum* as an emerging antibiotic-resistant nosocomial pathogen in a Tunisian hospital. *Sci Rep.* 2017;(7):1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10081-y>
2. Barberis CM, Sandoval E, Rodriguez CH et al. Comparison between disk diffusion and agar dilution methods to determine in vitro susceptibility of *Corynebacterium* spp. clinical isolates and update of their susceptibility. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;14(9):246-52. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.05.009>
3. Bernard K. The genus *Corynebacterium* and other medically relevant coryneform-like bacteria. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(10):3152-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.00796-12>
4. Campanile F, Carretto E, Barbarini D, Grigis A, Falcone M, Goglio A. et al. Clonal multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* strains, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(1):75-8. <https://doi.org/10.3201/eid1501.080804>
5. Collada JM, Nieto AR, de Bustamante Ussia, MD., Criado AB. Septic arthritis in a native knee due to *Corynebacterium striatum*. *Rheumatología Clínica.* 2018;14(5):301-2. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.01.013>
6. Çaycı Y, Korkmaz F, Birinci A. Hastanemizde 2014-2017 yıllarında üreyen *Corynebacterium* izolatlarının değerlendirilmesi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg.* 2017;3(2):6-8. <https://doi.org/10.30934/kusbed.319802>
7. Hagiya H, Kimura K, Okuna H et al. Bacteremia due to high-level daptomycin-resistant *Corynebacterium striatum*: a case report with genetic investigation. *J Infect Chemother.* 2019;25(11):906-8. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.04.009>
8. Hahn WO, Werth BJ, Butler-Wu SM, Rakita RM. Multidrug-resistant *Corynebacterium striatum*-associated with increased use of parenteral antimicrobial drugs. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(11):1908-14. <https://doi.org/10.3201/eid2211.160141>
9. Hong HL, Koh HI, Lee AJ. Native Valve Endocarditis due to *Corynebacterium striatum* confirmed by 16S ribosomal RNA sequencing: a case report and literature review. *Infect Chemother.* 2016;48(3):239-45. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.3.239>
10. Ishiwada N, Watanabe M, Murata S, Takeuchi N, Taniguchi T, Igari H. Clinical and bacteriological

- analyses of bacteremia due to *Corynebacterium striatum*. *J Infect Chemother*. 2016;22(12):790-3.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.08.009>
11. Lee PP, Ferguson DA, Sarubbi FA. *Corynebacterium striatum*: an underappreciated community and nosocomial pathogen. *J Infect*. 2005;50(4):338-43.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.05.005>
 12. McMullen AR, Anderson N, Wallace MA, Shupe A, Burnham CA. When good bugs go bad: epidemiology and antimicrobial resistance profiles of *Corynebacterium striatum*, an emerging multidrug-resistant, opportunistic pathogen. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):e01111-17.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01111-17>
 13. Mumcuoğlu İ, Hazirolan G, Kurşun Ş, Aksu N (2015). Bir eğitim ve araştırma hastanesinde artan sıklıkta izole edilen *Corynebacterium striatum* izolatlarının değerlendirilmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2015;72(4):281-8.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2015.65668>
 14. Neemuchwala A, Soares D, Ravirajan V, Marchand-Austin A, Kus JV, Patel SN. In vitro antibiotic susceptibility pattern of non-diphtheriae *corynebacterium* isolates in Ontario, Canada, from 2011 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4):e01776-17.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01776-17>
 15. Olender A. Mechanisms of Antibiotic Resistance in *Corynebacterium* spp. Causing Infections in People, "Pana M (eds). Antibiotic resistant bacteria. A continuous challenge in the new millennium 1. baskı" kitabında s.387-402, InTech Open, London (2012).
<https://doi.org/10.5772/29418>
 16. Ortiz-Pérez A, Martín-De-Hijas NZ, Esteban J, Fernández-Natal MI, García-Cía JI, Fernández-Roblas R (2010) High frequency of macrolide resistance mechanisms in clinical isolates of *Corynebacterium* species. *Microb Drug Resist*. 2010;16 (4):273-7.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2010.0032>
 17. Otsuka Y, Ohkusu K, Kawamura Y, Baba S, Ezaki T, Kimura S. Emergence of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* as nosocomial pathogen in long-term hospitalized patients with underlying diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;54(2):109-14.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.08.005>
 18. Renom F, Gomila M, Garau M, et al. Respiratory infection by *Corynebacterium striatum*: epidemiological and clinical determinants. *New Microbes New Infect*. 2014; 2(4):106-14.
<https://doi.org/10.1002/nmi.2.48>
 19. Suh, JW, Ju Y, Lee CK, Sohn JW, Kim MJ, Yoon YK. Molecular epidemiology and clinical significance of *Corynebacterium striatum* isolated from clinical specimens. *Infect Drug Resist*. 2019;4(12):161-71.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S184518>
 20. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 7.0. Available at:http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/(erişim tarihi:04.07.2019)
 21. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.0. Available at: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_version_of_documents/ (erişim tarihi 15.07.2019)
 22. Verroken A, Bauraing C, Deplano A, Bogaerts P, Huang D, Wauters G, Glupczynski Y Epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* at one Belgian university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(1):44-50.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12197>
 23. Weis K, Labbe AC, Laverdiere M. *Corynebacterium striatum* meningitis (case report and review of an increasing important *Corynebacterium* species). *Clin Infect Dis*.1996;23(6):1246-8.
<https://doi.org/10.1093/clinids/23.6.1246>