

## GRAM POZİTİF BAKTERİLERDE YORUMLU ANTİBİYOGRAM

Bülent SÜMERKAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ  
sumerkan@erciyes.edu.tr

### ÖZET

*Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında in-vitro antibiyotik duyarlılık testlerinin esas yapılaş nedeni klinisyenlere uygun antimikrobiyal tedavilerinin seçimine yardımcı olmak ve hastanelerdeki antibiyotik politikalarının oluşmasına yön vermektir. Şayet izolatlar doğru tanımlanır ve bunlara yeterli sayıda antibiyotik test edilirse antibiyogram sonuçlarından altta yatan direnç mekanizmaları ortaya çıkarılabilir. Yorumlu antibiyogram sadece bire bir antibiyotiklere ilişkin sonuçları değil, duyarlılık paternini bir bütün olarak analiz eder. Bu yazıda Gram pozitif bakterilerde yorumlu antibiyogram tartışılmıştır.*

**Anahtar sözcükler:** antibiyogram, Gram pozitif bakteriler, yorum

### SUMMARY

#### Interpretative Reading of the Antibigram in Gram-positive Bacteria

*The primary function of in vitro antibiotic susceptibility tests in clinical microbiology laboratories is to provide information to prescribers on the choice of appropriate chemotherapy or to help in antimicrobial policy formulation. If isolates are well speciated and if a sufficient range of antibiotics are tested, underlying resistance mechanisms can often be inferred from the antibiogram data. Interpretative reading aims to analyse the susceptibility pattern, not just the results for individual antibiotics, and so to predict the underlying resistance mechanisms. Interpretative reading of gram-positive bacteria is discussed in this topic.*

**Keywords:** antibiogram, gram-positive bacteria, interpretation

Antibiyotik direnci gerek toplum gerekse hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde sorun oluşturan ve giderek büyüyen bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeni antibakteriyel ilaçların klinik tedaviye girmesi kaçınılmaz olarak bunlara dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması ile sonlanmaktadır. Direnç nedeniyle tedavi başarısızlıklarının en aza indirgenmesi, ancak duyarlılık testlerinin standart bir yöntem ile uygulanması ve sonuçlarının doğru yorumlanması ile mümkündür. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarının yorumu, uygulamayı yapan Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarının görevidir. Ancak, antibiyotik tedavisinin sık uygulandığı kliniklerde çalışan hekimlerin de fazla ayrıntılı olmasa bile, antibiyogram yorumuna ilişkin genel bilgilerinin olması doğru tedavi seçeneklerinin uygulanması açısından yararlı olacaktır.

Son 10-15 yıl içerisinde klinik açıdan

önemli bakteri türlerinin çoğu, infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirmişleridir<sup>(2,24)</sup>. Örneğin, *Staphylococcus aureus* suşları vankomisin dışında hemen tüm antibiyotiklere direnç kazanmış, stafilokok ve streptokok türlerinin makrolid direnci dikkat çekici boyutlara ulaşmıştır. Yine antibiyotiklerin en yaygın olarak kullanıldığı infeksiyonlar olan solunum yolu infeksiyonlarının önde gelen etkenlerinden *Streptococcus pneumoniae*'de penisilin direncinin bazı ülkelerde % 50'ye ulaştığı görülmektedir<sup>(11,17,23)</sup>.

#### Antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarının yorumlanması

Yeni antibakteriyellerin ve bunlara karşı direnç oranlarının gelişimine paralel olarak, son 10-15 yıl içerisinde bakterilerin direnç mekanizmaları ile ilgili bilgilerin de çok arttığı görül-

mektedir. Direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, standart antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumlanmasına ve dolayısıyla akılcı tedavi seçimine katkıda bulunmaktadır. Sürekli yeni antibiyotikler geliştirilmesine rağmen, genel olarak, bir antibiyotik ailesindeki üyelerden birine karşı duyarlılık veya direnç bulunması, diğerleri ile ilgili yorum yapılabilmesini sağlamaktadır. Örneğin, başta streptokoklar olmak üzere Gram pozitif koklarda eritromisin direnci, klaritromisin, azitromisin gibi yeni makrolidlere karşı da direnç bulunduğunu göstermektedir<sup>(8)</sup>. Benzer şekilde antibiyotiğin hedefini değiştiren bir direnç mekanizması yapı olarak farklı ancak aynı hedefe etkili tüm antibiyotiklere direnç gelişimine neden olmaktadır. Yine Gram pozitif koklarda eritromisin ve klindamisin direncinin birlikte saptanması, rRNA'daki hedef bölgesinin metilasyonunu ve bunun sonucunda, yapı olarak makrolidlerle ilişkisiz ancak aynı hedefe etkili linkozamidler ve streptogramin B'ye karşı da direnç varlığını göstermektedir<sup>(29)</sup>. Bunlardan başka, Gram pozitif koklarda gentamisin direnci bulunması, 2' fosfotransferaz / 6' asetil transferaz enzimi varlığını gösterir ki, in-vitro olarak duyarlı bulunsun da bu suş tüm aminoglikozidlere dirençli olarak yorumlanmalıdır.

Duyarlılık test sonuçları mutlaka identifikasyon sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir. Bazı bakteri türleri genetik özellikleri olarak bir antibiyotiğin hedefi olan yapıyı hiç içermedikleri ya da antibiyotiğin hedefe ulaşmasını engelleyecek bir yapıyı veya antibiyotiği inaktif ve edecek enzimleri taşıdıkları için o antibiyotiğe dirençlidirler. Buna **doğal direnç** adı verilmektedir<sup>(9)</sup>. Örneğin Gram negatif bakteriler hücre duvarındaki dış membran yapıları nedeniyle vankomisin gibi glikopeptidlere doğal olarak dirençlidirler.

Bakterilerin doğal direnç özelliklerinin bilinmesi, laboratuvarında karşılaşılan değişik bir direnç fenotipinin teknik bir hatadan mı yoksa yeni bir direnç mekanizmasından mı kaynaklandığını anlamamızı sağlar<sup>(8,19)</sup>. Yine bazı türlerde bazı direnç özellikleri sık olarak görülürken bazı türlerde görüldüğünde mutlaka hem identifikasyon hem de antibiyogram testlerinin tekrarlanması gerektiğini gösterir.

## Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri

Ülkemiz Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında yaygın olarak CLSI önerileri uygulanmaktadır. Bu nedenle, bu yazıda antibakteriyel duyarlılık değerlendirilmesinde CLSI yöntemlerinin uygulanması ve yorumlanması üzerinde durulacaktır<sup>(5-7)</sup>.

### *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklarda (KNS) antibiyotik duyarlılık testleri ve yorumu

**A. *S.aureus* için disk difüzyon ve dilüsyon testleri:** Bu mikroorganizmanın nozokomiyal patojenler arasında da ön sıralarda bulunması ve antibakteriyel ajanlara direnç durumunun giderek artması, hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Günümüzde *S.aureus* suşlarındaki direnç sorununun odağını metisilin direnci oluşturmaktadır<sup>(1,2,24)</sup>.

Metisilin, nafsilin, oksasilin gibi penisilinnazlara dirençli penisilinlere duyarlılığı azalmış olan *S.aureus* suşları 3 gruba ayrılabilirler<sup>(12,14,30)</sup>.

- Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA): Bu suşlar *mecA* genince kodlanan yeni ve düşük afiniteli bir penisilin bağlayan protein (PBP2a) yapan suşlardır.
- PBP'lerinde nokta mutasyonu veya aşırı üretim gibi bir değişiklik olan suşlar
- Aşırı beta-laktamaz üretimi sonucunda metisilin duyarlılığı sınırda olan suşlar [Borderline methicilline susceptible (BSSA) veya borderline oxacilline resistant *S.aureus* (BORSA)].

**Metisilin (oksasilin) direncinin saptanması:** CLSI önerilerine göre<sup>(7)</sup>, stafilokok suşlarının penisilin ve oksasilin duyarlılıklarının saptanması ile tüm beta-laktam ajanlar için yorum yapılabilir. Bu nedenle bunlar dışındaki beta-laktam ajanların duyarlılık testlerinde yer almasına gerek yoktur:

- Eğer izolat penisiline duyarlı ise, tüm penisilin türevleri, sefemler, karbapenemlere duyarlıdır.
- İzolat penisiline dirençli, oksasiline duyarlı

ise, beta-laktamaz varlığı düşünülür. Bu tip suşlar, penisilin G, ampisilin, amoksisilin, azlosilin, karbenisilin, mezlosilin, piperasilin, tikarsiline dirençli, penisilinazlara dirençli penisilinler, beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktam kombinasyonları, sefemler ve karbapenemlere duyarlıdır.

Nitrosefin hidrolizi gibi direkt beta-laktamaz testi uygulaması ile de beta-laktamaz üretimi ve yukarıda sayılan ajanlara direnç saptanabilir.

3. İzolat oksasiline dirençli ise tüm beta-laktam ajanlara dirençlidir. Bu tip suşlar, in-vitro olarak sefemlere, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına, imipeneme duyarlı olarak gözükabilirler. Ancak bu ajanlarla klinik tedavi sonuçları başarısız olduğu için tüm beta-laktam ajanlara **dirençli** olarak rapor edilmelidirler.

Metisiline dirençli suşların bir çoğu diğer beta-laktamlar, aminoglikozidler, makrolidler, klindamisin, tetrasiklin gibi ajanlara da dirençlidirler. Bu nedenle, stafilokoklarda çoğul dirençlilik saptanması metisilin direncini düşündürmelidir.

*mecA* geni içermeyen ancak oksasilin MİK değeri 2-8 mg/L olan suşlar BORSA olarak değerlendirilmektedir. BORSA suşlarının daha çok laboratuvar şartlarına bağlı olarak gözlenen bir fenotip olduğuna ilişkin bulgular mevcuttur ve bu fenotipin klinik tedavi açısından önemi de kesin değildir<sup>(27)</sup>.

**Glikopeptidlere duyarlılığı azalmış *S.aureus* (GISA) suşlarının saptanması:** Glikopeptid grubu antibakteriyel ajanlar, çoğul dirençli Gram pozitif bakteriler ile gelişen ciddi infeksiyonların tedavisinde en güvenilir seçenekler olmalarına rağmen, 1997 yılında ilk kez Japonya'da daha sonra da Avrupa ve Amerika Birleşik Devletler'inde vankomisine duyarlılığı azalmış (MİK 8 mg/L) *S.aureus* suşları bildirilmiştir<sup>(4,15,16)</sup>. GISA saptanması için:

1. Vankomisinli (6 mg/L) beyin-kalp infüzyon agarda tarama testi<sup>(7)</sup>,
2. Vankomisinli (5 mg/L) Mueller Hinton agar da tarama testi yapılması, bunlarda üreme olursa MİK değerlerinin saptanması önerilmektedir<sup>(18)</sup>.

**B. Koagülaz negatif stafilokoklarda (KNS) duyarlılık testleri:** Koagülaz negatif stafilokoklar, özellikle yabancı cisimlerle ilişkili bakteriyemi etkeni olan geniş bir grubun ortak adıdır. KNS türleri arasında *S.epidermidis*, *S.hominis*, *S.simulans*, *S.warneri*, *S.haemolyticus*'da *mecA* geni varlığı bildirilmiştir. Bu türler için önerilen duyarlılık testleri *S.aureus* ile benzer olmakla birlikte, 1999 yılında metisilin direnci ile ilgili duyarlılık sınırları değiştirilmiştir.

### **Enterokoklarda antibiyotik duyarlılık testleri ve yorumu**

Son yıllarda enterokok türlerinde penisilinler, aminoglikozidler ve vankomisine dirençli suşların çıkması ve giderek artan oranlarda bildirilmesi, infeksiyonlarının tedavisi açısından sorun yaratmaktadır<sup>(13,25,26)</sup>. Ayrıca, bu bakterilerin *S.aureus*'a laboratuvar şartlarında bile olsa, vankomisin direncini aktarabilmeleri, tehlikenin bir başka boyutunu oluşturmaktadır. Bu nedenle, özellikle vankomisine dirençli enterokokların (VRE) hastane ortamlarında gelişim ve yayılımının önlenmesi için sürekli olarak duyarlılık paternlerinin izlenmesi gereklidir. Ülkemizde VRE infeksiyonlarının oranı düşük olmakla birlikte, bu konudaki bildirimlerin başlamış olması yayılım açısından düşündürücüdür<sup>(10)</sup>.

### **Enterokokların duyarlılık testlerinin yorumunda genel prensipler**

1. Sefalosporinler, aminoglikozidler (yüksek düzeyde direnç taraması hariç), klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol in-vitro olarak etkin gözükseler de klinik olarak enterokoklara etkisizdirler. Bu nedenle enterokoklar bu ajanlara duyarlı olarak rapor edilmemelidir.
2. Beta-laktamaz üretmeyen enterokok suşları için penisilin duyarlılığı ampisilin, amoksisilin, sulbaktam/ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin ve piperasilin/tazobaktam için genellenebilir<sup>(7)</sup>.
3. Beyin omurilik sıvısı ve kan izolatları için mutlaka nitrosefin hidrolizi ile beta-laktamaz üretimi değerlendirilmelidir. Beta-laktamazı pozitif bulunan suşlar, açılmino, karboksi ve üreidopenisilinlere dirençlidirler.

4. İzolat, penisiline veya ampisiline duyarlı bile olsa endokardit gibi ciddi bir infeksiyon söz konusu ise tedavide mutlaka bir hücre duvarı sentez inhibitörü ile bir aminoglikozid kombine olarak kullanılmalıdır. Aminglikozid kombinasyonunun etkin olup olmayacağına anlaşılması için yüksek düzey gentamisin veya streptomisin direnci belirlenir. Bu amaçla, 120 µg'lık gentamisin ve 300 µg'lık streptomisin diskleri kullanılarak difüzyon testi ya da gentamisin (500 mg/L) veya streptomisin (1000 mg/L) içeren beyin-kalp infüzyon (BKİ) besiyeri kullanılarak mikrodilüzyon testi uygulanır. Bu ajanlara karşı yüksek düzeyde direnç söz konusu ise sinerjik etki ortadan kalkar<sup>(7)</sup>.
5. Vankomisin duyarlılığı 24 saat inkübasyondan sonra değerlendirilir. Disk difüzyonda plak ışığa tutularak inhibisyon zonu içerisindeki ince üreme de değerlendirilmelidir. Ayrıca vankomisine direnç araştırılmasında vankomisin-agar tarama testi de uygulanabilir. Bu amaçla 6 mg/L vankomisin içeren BKİ agarı kullanılmaktadır.

Bazı enterokok türleri (*E.gallinarum*, *E.casseliflavus*, *E.flavescens*) vankomisine doğal olarak dirençlidir (Van C1-C3 tipi direnç)<sup>(9,21)</sup>. Vankomisine dirençli bulunan enterokoklarda doğru tür tanımının yapılması infeksiyon kontrolü açısından önem taşımaktadır. Van C tipi direnç elemanlarını taşıyan türler, ancak kısıtlı olarak yayılmakta, hastane salgınları açısından tehlike oluşturmamaktadır. Buna karşın, tür identifikasyonunun kazanılmış ve hareketli direnç elemanları içeren *E.faecalis* veya *E.faecium* olması, infeksiyon kontrolü için hızla önlem alınmasını gerektirmektedir.

#### **Pnömokoklarda antibiyotik duyarlılık testleri ve yorumu**

Başta penisilin grubu olmak üzere beta-laktam ajanlara dirençli *Streptococcus pneumoniae* kökenleri tüm dünyada giderek artan oranlarda bildirilmektedir<sup>(3)</sup>. Bu türde beta-laktam direncinin rutin testlerle ve erken olarak tanınabilmesi klinik tedavi açısından çok önemlidir. Çünkü pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek penisilindir ve penisiline duyarlılık azalmışsa, özellikle menenjit gibi infeksiyonlar-

da, tedavi başarısızlıklarının oranı çok artmaktadır<sup>(20,22)</sup>.

Pnömokoklarda penisilin direncinin taranması amacıyla oksasilin (1 µg) ile disk difüzyon testi uygulanmaktadır. Ancak sefalosporin duyarlılığının taranması için kullanılabilecek yöntem arayışları sürmektedir.

Oksasilin disk tarama testinde inhibisyon zon çapı  $\geq 20$  mm olan suşlar, penisiline duyarlıdır (MİK  $\leq 0.06$  mg/L); buna karşın inhibisyon zon çapı  $\leq 19$  mm olan suşlar, penisiline dirençli (MİK  $\geq 2$  mg/L), orta (düşük düzeyde dirençli) (MİK 0.12-1 mg/L) veya duyarlı olabilmektedir. Bu nedenle inhibisyon zonu çapı 19 mm ve daha küçük olan suşlarda penisilin ve ayrıca seftriakson veya sefotaksim MİK değerleri güvenilir bir dilüzyon yöntemi ile ölçülmelidir.

Pnömokoklarda antibiyogram sonuçlarının yorumunda genel prensipler

1. Pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde amoksisilin, ampisilin, sefepim, seftriakson, sefotaksim, sefuroksim, imipenem/meropenem kullanılabilir. Ancak bunlar için henüz güvenilir bir disk difüzyon testi bulunmamaktadır. Oksasilin diski ile tarama yapılır. İnhibisyon zon çapı 19 mm ve daha darsa penisilin MİK değerleri saptanır. Buna karşın zon çapı 20 mm ve üstünde olanlar penisilin G ve amoksisilin, ampisilin, sefepim, seftriakson, sefotaksim, sefuroksim, imipenem/meropenem, seftibuten, sefaklor, sefdinir, seftizoksim, lorakarbefe duyarlı kabul edilir. Bu ajanlar ayrıca test edilmemelidir<sup>(7)</sup>.
2. Kan ve BOS izolatları için penisilin, seftriakson/sefotaksim, meropenem /imipenem ve vankomisin MİK değerleri rutin olarak bildirilmelidir.
3. Penisiline düşük veya yüksek düzeyde direnç saptandığında sefotaksim ve seftriakson MİK değerleri belirlenmelidir.
4. Pnömokoklarda eritromisin duyarlılığı diğer makrolidlere duyarlılık veya direncin yorumlanması için kullanılabilir.

Penisilin MİK değerleri ile ilgili olarak menenjit dışı izolatlar için duyarlılık sınırlarının S < 2 mg/L; I= 4 mg/L; R > 8 mg/L olarak değiştirilmiştir. Ayrıca oral penisilinler için de bir düzenleme yapılmıştır<sup>(7)</sup>.

### ***S.pneumoniae* dışı streptokok türlerinde antibiyotik duyarlılık testleri**

*S.pneumoniae* dışındaki streptokok türleri için CLSI önerileri iki grupta incelenmektedir: Beta-hemolitik streptokoklar ve viridans streptokoklar. Bu iki grup için farklı yorumlama kriterleri vardır.

Beta-hemolitik streptokoklar içerisindeki en önemli tür olan *S.pyogenes*'in penisilin duyarlılığına bakılması gerekmez. Çünkü *S.pyogenes* suşları halen penisiline duyarlıdır. Streptokok suşları penisiline duyarlı ise, diğer beta-laktamlara da duyarlı kabul edilir. Steril boşluklardan üretilen viridans streptokokların penisilin duyarlılığı dilüsyon yöntemleri ile saptanmalıdır. Viridans streptokoklarda penisilin veya ampisilin duyarlılığı "ortada" çıkarsa, tedavide bakterisidal etkinliğin gerektiği durumlarda bir aminoglikozid ile kombinasyon uygulanması önerilir<sup>(7)</sup>.

Pnömonoklarda olduğu gibi diğer streptokoklarda da eritromisin duyarlılığı ile ilgili sonuçlar tüm makrolidler için genellenebilir.

Ayrıca son yıllarda gerek pnömonoklar gerekse diğer streptokok türlerinde makrolid direncinin dikkate değer boyutlara ulaştığı gözlenmektedir. Bu nedenle *S.pyogenes* ve diğer beta-hemolitik streptokoklarla *S.pneumoniae* izolatlarında eritromisin için duyarlılık testi yapılmalıdır. Bilindiği gibi streptokok türlerinde makrolid direnci ribozomal hedefin değişiminden kaynaklanıyorsa, makrolidlerle aynı hedefe bağlanan linkozamidleri ve streptograminleri (B) de etkilemektedir. Seppala ve arkadaşları<sup>(28)</sup> tarafından önerilen basit bir disk difüzyon testi streptokok türlerinde makrolid direncinin hedef değişiminden mi (*erm* metilazlarına bağlı MLSB tipi direnç) yoksa aktif pompa sistemlerinden mi (*mef* genlerine bağlı M tipi direnç) kaynaklandığını anlamak için kullanılabilir. Testte eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) diskleri duyarlılığı incelenecek suşun yayıldığı koyun kanlı agar yüzeyine diskler arası mesafe 15-20 mm olacak şekilde yerleştirilir. Her iki disk etrafında inhibisyon zonunun bulunmaması *erm* metilazlarının sürekli olarak yapıldığını gösterir (cMLS)<sup>(32)</sup>. Bu tip suşlar 14, 15, 16-üyelik makrolidlere, ketolidlere, linkozamidlere ve streptogramin B'ye dirençlidir. Eritromisin diski

etrafında inhibisyon alanı bulunmaması ve klindamisin zonunun eritromisine bakan tarafta düzleşmesi indüklenebilir tipte MLS direncini göstermektedir. Bu suşlar da yukarıda sayılan antibiyotiklere dirençli olarak bildirilmelidir. Buna karşın, eritromisine direnç olduğu halde klindamisin zonunda herhangi bir daralma gözüküyorsa makrolid direncinin aktif pompa sistemlerine bağlı olduğu düşünülür (M tipi). Bu direnç mekanizmasından sadece makrolidler etkilenmektedir<sup>(31)</sup>.

Sonuç olarak; doğru uygulanan ve yorumu doğru yapılan antibiyogram sonuçları klinikte antibiyotik tedavisinin akılcı olarak planlanmasına ışık tutacaktır.

### **KAYNAKLAR**

1. Archer GL: Staphylococcus aureus; a well armed pathogen, Clin Infect Dis 1998;26(5):1179-81.
2. Bassetti D, Bassetti M, Montero E: Strategies for antibiotic selection in empirical therapy, Clin Microbiol Infect 2000;6(Suppl 3):98-100.
3. Campbell GC, Silberman R: Drug-resistant Streptococcus pneumoniae, Clin Infect Dis 1998;26(5):1188-95.
4. Centers for Disease Control and Prevention: Update: Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin- United States, 1997, Morbid Mortal Weekly Rep 1997;46:813.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition, CLSI Document M7-A7, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania (2006).
6. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Ninth Edition, CLSI Document M2-A9, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania (2006).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement M 100- S19, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania (2008).
8. Courvalin P: Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme),

- Clin Microbiol Infect 1996;2(Suppl 1):S26-34.
9. Gülay Z: Antimikrobiyal ilaçlara direnç, "Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö (eds): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 1.baskı" kitabında s.91-108, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
  10. Gültekin M, Günseren F: Vankomisin dirençli enterokoklar, Hastane İnfeksiyon Derg 2000;4(4):195-204.
  11. Gür D, Özalp M, Sümerkan B et al: Prevalence of antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pyogenes: results of a multicenter study in Turkey, Int J Antimicrob Agents 2002;19(3):207-11.
  12. Hackbarth CJ, Kocagöz T, Kocagöz S, Chambers HF: Point mutations in Staphylococcus aureus PBP 2 gene affect penicillin-binding kinetics and are associated with resistance, Antimicrob Agents Chemother 1995;39(1):103-6.
  13. Handwerker S, Raucher B, Altarac D et al: Nosocomial outbreak due to Enterococcus faecium highly resistant to vancomycin, penicillin and gentamicin, Clin Infect Dis 1993;16(6):750-5.
  14. Henze UU, Berger-Bachi B: Penicilin-binding protein 4 overproduction increases beta-lactam resistance in Staphylococcus aureus, Antimicrob Agents Chemother 1996;40(9):2121-5.
  15. Hiramatsu K, Hanaki T, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, J Antimicrob Chemother 1997;40(1):135-6.
  16. Howe RA, Bowker KE; Walsh TR, Feest TG, MacGowan AP: Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus, Lancet 1998;351(9102):602.
  17. Hsueh PR, Liu YC, Shyr M et al: Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in Taiwan during the 1998-1999 respiratory season, Antimicrob Agents Chemother 2000;44(5):1342-5.
  18. Hubert SK, Mohammed JM, Fridkin SK, Gaynes RP, MC Gowan JE Jr, Tenover FC: Glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus, evaluation of a novel screening method and results of a survey of selected US hospitals, J Clin Microbiol 1999;37(11):3590-3.
  19. Jorgensen JH: Laboratory issues in the detection and reporting of antibacterial resistance, Infect Dis Clin North Am 1997;11(4):785-802.
  20. Kaplan SL, Mason EO Jr: Management of infections due to antibiotic resistant Streptococcus pneumoniae, Clin Microbiol Rev 1998;11(4):628-44.
  21. Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E: Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management, Infect Dis Clin North Am 2000;14(2):293-319.
  22. Klugman KP, Madhi SA: Emergence of drug resistance. Impact on bacterial meningitis, Infect Dis Clin North Am 1999;13(3):637-46.
  23. Lister PD: Emerging resistance problems among respiratory tract pathogens, Am J Manag Care 2000;6(Suppl 8):S409-18.
  24. Moellering RC Jr: Problems with antimicrobial resistance in gram-positive cocci, Clin Infect Dis 1998;26(5):1177-8.
  25. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C et al: Outbreak of vancomycin, ampicillin, and aminoglycoside resistant Enterococcus faecium bacteremia in an adult oncology unit, Antimicrob Agents Chemother 1994;38(6):1363-7.
  26. National Nosocomial Infections Surveillance System: National Nosocomial Infections Surveillance System Report, data summary for October 1986-April 1996, Am J Infect Control 1996;24:380.
  27. Petersson AC, Kamme C, Mörner H: Disk with high oxacillin content discriminates between methicillin-resistant and borderline methicillin-susceptible Staphylococcus aureus strains in disk diffusion assays using a low salt concentration, J Clin Microbiol 1999;37(6):2047-50.
  28. Seppala H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P: Three different phenotypes of erythromycin resistant Streptococcus pyogenes in Finland, J Antimicrob Chemother 1993;32(6):885-91.
  29. Seppala H, Skurnik M, Soini H, Roberts MC, Huovinen P: A novel erythromycin resistance methylase gene (ermTR) in Streptococcus pyogenes, Antimicrob Agents Chemother 1998;42(2):257-62.
  30. Song MD, Wachi M, Doi M, Ishino F, Matsuhashi M: Evolution of an inducible penicillin-target protein in methicillin resistant Staphylococcus aureus by gene fusion, FEBS Lett 1987;221(1):167-71.
  31. Sutcliffe J, Tait-Kamradt D, Wondrack L: Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system, Antimicrob Agents Chemother 1996;40(8):1817-24.
  32. Weisblum B: Erythromycin resistance by ribosome modification, Antimicrob Agents Chemother 1995;39(3):577-85.