

İNFEKTİF ENDOKARDİT: SORUN BAKTERİLERİ, STAFİLOKOK VE ENTEROKOK

Serhat ÜNAL

Infective endocarditis: Problem bacteria, staphylococci and enterococci.

Sıklıkla infektif endokardite neden olan bakterilerden stafilocok ve enterokok değişik antibiyotiklere dirençleri nedeniyle sorun bakteriler olarak karşımıza çıkmaktadır(5,12).

Bu bölümde stafilocok için, metisilin ve vankomisin direnci; enterokok için, aminoglikozid, penisilin ve vankomisin direnci gözden geçirilecektir.

STAFİLOKOK

Stafilocoklarda metisilin direnci ilk kez antibiyotiğin klinik kullanıma girmesinden çok kısa bir süre sonra, 1961 yılında İngiltere'den *Staphylococcus aureus* suşunda bildirilmiş, 1970'lerde Avrupa ülkelerinde, 1980'lerde Amerika Birleşik Devletleri'nde yayılmıştır(15). 1990 yılında Center for Diseases Control (CDC)'de nozokomial infeksiyonlardan izole edilen stafilocok suşlarının % 15'inin (yükün bakım ünitelerinde % 22'sinin) metisiline dirençli olduğunu bildirmiştir(12). Oran diğer gelişmiş ülkelerde bu civardadır. Ülkemizde değişik hastanelerde yapılan çalışmalarla % 16 ile % 52 arasında tespit edilmiştir(1,6,21).

Stafilocoklarda metisilin direnci 2 şekilde olabilir:

1. İntrinzİK (kromozomal olarak geçen) Direnç

Metisilin dirençli stafilocoklarda, metisilene duyarlı olan stafilocoklardan farklı olarak ilave bir PBP vardır. PBP 2'nin hemen altında yer aldığı için PBP 2a adı verilen 78 kDa moleküller ağırlığındaki bu enzimin beta-laktam antibiyotiklere afinitesi diğer PBP'lerden daha düşüktür. Bu nedenle metisilin dirençli bakteri beta-laktam antibiyotiklerle karşılaştığı zaman diğer tüm PBP'ler antibiyotik tarafından bloke edildiğinde bu enzim düşük afinité nedeniyle beta-laktam antibiyotiği bağlamaz ve tüm fonksiyonları üzerine alarak bakteri duvar sentezini devam ettirir. Ortamda beta-laktam antibiyotik olsa da olmasa da PBP 2a sentezlenir, ancak ortamda yok ise fonksiyon göstermez. Normalde var olan diğer PBP'ler bakteri duvar sentezini yürütürler. Sentezlenen PBP 2a ile bakterinin metisilene direnç düzeyi arasında bir ilişki yoktur (7,8,14).

PBP 2a dünyadan değişik bölgelerinden izole edilmiş metisilene dirençli olan koagülaz pozitif ya da negatif tüm stafilocoklarda gösterilmiştir. Metisilin duyarlı olanlarda ise mevcut değildir(18).

Moleküller biyolojik çalışmalar sonucunda PBP 2a'nın sentezini sağlayan genetik bilginin bakteri kromozomunda lokalize ilave 2 kb'lık bir gen olan "MecA" geninde taşıdığı gösterilmiştir. Bu gen metisilin dirençli stafilocoklarda mevcut, duyarlı olanlarda ise yoktur. Transdüksiyon ile bu genetik bilgi dirençli suşlardan duyarlı suşlara aktarılabilmektedir. MecA geni muhtemelen bir transpozon üzerindedir. Bakteride metisilin direncinin ortaya çıkabilmesi için MecA geninin ekspresi olması gereklidir. Ancak bu ekspresyon her bakteride aynı şekilde olmamaktadır. Bu nedenle MecA geni taşıdığı halde metisilene değişik düzeylerde dirençli ve hatta duyarlı stafilocoklar olabilmektedir; yani MecA geninin varlığı bu tür metisilin direnci için mutlak gereklidir, ancak yeterli değildir. Muhtemelen MecA geninin ekspresyonunu kontrol eden ilave bazı genler de direnç oluşumunda etkili olmaktadır(17). Bu genlerin birbiri ve MecA geni ile birlikte çalışmaları sonucuna göre PBP 2a nedeniyle gelen metisilin direnci 2 şekilde olabilir:

Homojen direnç: Bakteri kolonisini oluşturan tüm bakteriler MecA genini taşırlar ve hepsinde bu gen ekspresi olmuş, yani fonksiyoneldir. Yüksek düzeyde dirence neden olur. Direncin tespiti ortamın pH'sı, ısı, tuz konsantrasyonu, inkübasyon süresi gibi çevresel faktörlerle ilişkili değildir. Ancak klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında izole edilen stafilocokların az bir kısmında metisilin direnci bu şekilde olur.

Heterojen direnç: Klinik uygulamada daha sıkılıkla görülen ve direnç ekspresyonunun yukarıda sayılan çevre koşullarında etkilenmesi nedeniyle tespiti güç olan, esas problem teşkil eden

direnç türüdür. Koloniyi oluşturan tüm bakteriler *MecA* genini taşımalarına rağmen, direnç ancak 10^6 ya da 10^8 bakteriden birinde tespit edilebilmektedir. Bunun, *MecA* geninin fonksiyonunu kontrol ettiği sanılan "factor essential for methicillin resistance = *femA*" veya "Faktör X" gibi kontrol genlerinin fonksiyonları ile meydana geldiği sanılmaktadır(17). Ancak heterojen direncin neden olduğu kesinlikle bilinmemektedir. Bu tür direnç, duyarlılık testleri % 4 NaCl içeren ortamda, dülük isıda yapıldığı ve inktübasyon süresinin 48 saat olduğu şartlarda daha iyi tespit edilebilmektedir(16). Ancak bu şartlar sağlanmasına rağmen değişik mikrobiyolojik testlerde direncin saptanabilme şansı % 60-90 arasında değişmekte, bu nedenle yeni moleküler biyolojik testler gerekmektedir (Tablo 1)(14,20).

Tablo 1. Stafilocoklarda metisilin direncini tespit yöntemleri.

Yöntem	Şartlar	Direnç	Sensi (%)		Spesi (%)	
			SA	KNS	SA	KNS
Disk diffüzyon (NCCLS M2)	MHA, 35°C, 24 s,	R, \leq 11 mm	95	95	99	100
	1 µg oxa disk	I, 11-12 mm				
	0.5 Mc Farland	S, \geq 13 mm				
Buyyonda mikrodilüsyon (NCCLS M7)	CSMHA, %2 NaCl, 30-35°C, 24 s, oxa	R, \geq 4 µg/ml	95/	90/	95/	100
	$5 \cdot 10^5$ cfu/ml	S, \leq 2 µg/ml	100	100	100	
Agar dilüsyon (NCCLS M7)	MHA, % 2 NaCl, 30-35°C, 24 s, oxa	R, \geq 4 µg/ml	99/	96/	90/	100
	10^4 cfu/nokta	S, \leq 2 µg/ml	100	97	97	
Agar tarama (NCCLS M7)	MHA, % 4 NaCl, 35°C, 24 s, 6 µg/ml oxa, 10^5 - 10^6 cfu	Üreme yok ise dirençli	99/	97/	80/	99
			100	100	90	
DNA prob. işaretleme	P ³² digitoksijenik ağrı	± hibridizasyon	100	100	100	100
PCR	mecA primerleri	Agaroz jel UV ışık	100	100	100	100

SA: *Staphylococcus aureus*, KNS: Koagulaz negatif stafilocok, Sensi: Sensitivite, Spesi: Spesivite

Intrinsik olarak metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları sadece beta-laktam antibiyotiklere değil, pek çok başka antibiyotiklere de dirençlidirler. MRSA suşlarının çoğunun makrolit antibiyotikler, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklinler ve aminoglikozid antibiyotiklere dirençli olabilecekleri gösterilmiştir. Bu nedenle bu antibiyotikler için duyarlılık testleri de mutlak yapılmalıdır(15).

Koagulaz-negatif stafilocoklar, özellikle *S.epidermidis* giderek daha sık infeksiyon etkeni olarak izole edilmektedir. Son yıllarda kanser tedavisinde gelişmeler, organ nakillerinin yaygınlaşması ile immuno-supresif hasta popülasyonunun artması, değişik protezlerin kullanımının artması, kalıcı intravenöz kateterlerin geliştirilmesi gibi nedenler daha önceki infeksiyon etkeni olarak çok az rastlanan bu mikroorganizmayı önemli bir nosokomial ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Metisilin dirence neden olan PBP 2a ve sorumlu gen *MecA* *S.epidermidis*'te de gösterilmiştir. Dünyanın değişik bölgelerinde *S.epidermidis*'te metisilin direnci *S.aureus*'a göre genellikle 3-4 kez daha sık tespit edilmektedir(15,18).

2. Beta-laktamaz Salgılanması

Beta-laktamaz salgılanması esas olarak penisiline dirence neden olur. Metisilin bu enzimlere dayanıklıdır. Ancak aşırı miktarlarda salgılandıklarında metisilini de kısmen parçalayarak metisilin direncine neden oldukları gösterilmiştir. Bu tür direnç beta-laktam antibiyotiklerin, beta-laktamaz inhibitörleri ile kombiné edilmesi ile yenilebilir(2,14).

Son yıllarda beta-laktamaz negatif olup, *MecA* geni taşımayan metisilin dirençli stafilocoklar izole edilmiştir. Bu bakterilerde direncin yukarıda belirtilen 2 direnç mekanizması dışında muhtemel yeni bir metisilin direnç mekanizması nedeniyle oluştuğu sanılmaktadır.

Mevcut PBP'lerde beta-laktam antibiyotik afinitesinde azalma: Beta-laktamaz negatif olup, *MecA* geni taşımadıkları halde metisilin direnç gösteren çok az sayıdaki stafilocoklar incelendiğinde, PBP'lerinin, duyarlı bakterilerdeki PBP'lerden daha az oranlarda beta-laktam antibiyotiklere bağlandıkları tespit edilmiş ve bu mekanizmanın da stafilocoklarda metisilin direncine neden olabileceği bildirilmiştir(19).

Bu mekanizmalar arasında PBP 2a sentezi en sık rastlanan ve MRSA/MRSE denildiğinde akla gelen esas direnç mekanizmasıdır. Diğer iki mekanizma az rastlanan metisilin direnç mekanizmalarıdır ve "sinirda direnç" (border-line) denen düşük düzeyde dirence neden olur.

Stafilocoklarda glikopeptid antibiyotiklere direnç son derece seyrektrir. Koagülaz negatif stafilocoklarda teikoplanine düşük düzeyli direnç gösterilmiştir. Ancak bu bakterilerin hepsi vankomisine duyarlıdır. Bugüne kadar vankomisine dirençli tek bir koagülaz negatif stafilocok izole edilmiştir. Bu bakteri düşük düzeyli vankomisin dirençli enterokokların aksine teikoplanine de dirençlidir. Koagülaz negatif stafilocoklarda yüksek düzeyli vankomisin direnci, *S.aureus*'da düşük ya da yüksek vankomisin direnci tespit edilmemiştir. Koagülaz negatif stafilocoklardaki glikopeptid antibiyotik direnç mekanizması bilinmemektedir. Çok nadir olması nedeniyle stafilocoklardaki glikopeptid antibiyotik direnci henüz klinikte bir problem haline gelmemiştir(4,12).

ENTEROKOK

Enterokoklar penisilin ve sefalosporinlere intrinsik olarak dirençlidirler (Tablo 2) (5,10). Penisilin direnci, antibiyotiğin ilk çıktıığı yıllarda, bu ilaçın streptokokal endokardit tedavisinde çok etkili iken tek ajan olarak kullanıldığından enterokokal endokardit tedavisindeki başarısızlığı ile hemen anlaşılmıştır. *E.faecalis*'in penisilin MÍK değeri streptokok için olan değerden 100 kez daha yüksek, 2-8 µg/ml düzeyindedir. *E.faecium* daha da dirençlidir. MÍK değerleri 16-32 µg/ml arasında değişir. MÍK değerlerinin böyle yüksek olmasının ötesinde enterokokların penisilin için MBK değerleri IV yüksek doz tedavi ile elde edilebilecek değerlerin çok üzerinde, 100 µg/ml civarındadır. Yani penisilin enterokoklar için bakterisidal değil bakteriostatik bir antibiyotiktir. Başka bir deyişle enterokoklar penisilene "tolerandır". Bu nedenle enterokoklara karşı bakterisidal etki elde edebilmek için kombinasyon tedavisine gerçek vardır. 1960 yılında Moellering ve ark. penisilin ve aminoglikozid antibiyotik kombinasyonunun sinerjistik olduğunu ve her bir antibiyotik tek başına tedavi dozlarında bakteriyi öldürmeyeceğini göstermişlerdir. Bu sinerjistik etkinin mekanizması, beta-laktam antibiyotiğin bakteri duvarında meydana getirdiği hasarla intrinsik olarak düşük olan aminoglikozid permabilitesinin artması, böylece aminoglikozid antibiyotiğin hücre içine girerek bakterisidal etkinin meydana gelmesi şeklindedir.

Enterokoklardaki intrinsik penisilin direnci, beta-laktam antibiyotiklere düşük bağlanma afinitesi gösteren PBP 5 enziminin varlığına bağlıdır. PBP 5 tüm beta-laktam antibiyotiklere düşük afinité gösterdiği için enterokoklar tüm beta-laktam antibiyotiklere tolerandırlar. Bu enzim Solomon adalarında izole edilmiş, hiç bir antibiyotikle karşılaşmamış enterokok suslarında bile tespit edilmiştir.

Enterokoklarda ilk kez 1983 yılında tespit edilen ve aminoglikozid + beta-laktam sinerjistik etkisinin kaybolmasına neden olan bir diğer penisilin direnç mekanizması, beta-laktamaz sentezidir. Penisilinaz aktivitesi, yüksek gentamisin direncine de neden olan bir plazmid üzerinde bulunmuştur; penisilin, amphisilin, üreidopenisilinler ve daha az oranda da karbenüsilin ve tikarsilini inaktive edebilir. Nafsilin, sefałosporinler ve imipenem bu enzime dayanıklıdır. Beta-laktamaz geni klonlanmış ve DNA dizisi tespit edilmiştir. DNA dizisi stafilocoklardan elde edilen beta-lakta-

maz geni DNA dizisi ile % 90'dan fazla benzerlik gösterir. Bu nedenle genin stafilocoklardan transfer edildiği tahmin edilmektedir(5,10).

Tablo 2. Enterokokların değişik antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları.

Antibiyotik	<i>E.faecalis</i>		<i>E.faecium</i>	
	MİK sınırları	MİK ₉₀	MİK sınırları	MİK ₉₀
Penisilin	1-4	4	4-32	32
Ampisilin	0.5-2	2	4-16	16
İmipenem	1-4	2	1-32	32
Sefotaksim	32->64	>64	>64	>64
Vankomisin	1-4	2	0.5-2	2
Teikoplanin	0.1-0.5	0.5	0.2-1	0.5
Daptomisin	1-8	4	0.2-8	8
Siprofloksasin	0.2-2	1	0.2-8	4

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon

MİK₉₀: Denenen bakterilerin % 90'ının inhibe eden antibiyotik konsantrasyonu.

Son yıllarda beta-laktamaz salgılamayan penisilin dirençli enterokoklar da giderek artan oranlarda izole edilmektedir. Bu organizmaların yeni bir direnç mekanizması mı kazandıkları, yoksa zaten 16-32 µg/ml civarında MİK değerleri olan suşlardan antibiyotik baskısı ile daha dirençli olanların mı seçildiği bilinmemektedir (5,10).

Enterokoklar aminoglikozid antibiyotiklere düşük düzeyde intrinsik olarak dirençlidir. Gerçek direnç düzeyi antibiyotiğe göre değişiklik gösterir. Streptomisin ve kanamisin MİK değerleri 250 µg/ml civarında iken, gentamisin için bu değer 8-32 µg/ml civarındadır. Direncin nedeni, enterokok bakteri duvarının bu antibiyotiklere karşı geçirgenliğinin düşük olmasıdır(5,10).

Aminoglikozid antibiyotikler, beta-laktam antibiyotik ya da vankomisin gibi hücre duvar sentezini engelleyen bir antibiyotikle kombin verilecek olursa, aminoglikozidlerin MİK değerlerinde önemli düşümler elde edilebilir. Bunun nedeni permeabilite probleminin hücre duvar sentezini engelleyen antibiyotik nedeniyle ortadan kaldırılmıştır. Zedelenen hücre duvarından aminoglikozid antibiyotikler daha kolaylıkla geçebilir. Enterokoklara karşı beta-laktam ya da glikopeptid antibiyotiklerden biri ile bir aminoglikozid antibiyotik kombinasyonunun sinerjistik olmasının nedeni de bu mekanizmadır(5,10,13).

Enterokoklarda çok yüksek MİK değerlerine neden olan yüksek düzeyde aminoglikozid antibiyotik direnci de vardır. Bu tür direnç gösteren bakterilerde duvar sentezini inhibe eden bir antibiyotik ile aminoglikozid antibiyotik kombinasyonundan elde edilen sinerjistik etki de kaybolmuştur.

Yüksek düzey aminoglikozid antibiyotik direnci iki şekilde meydana gelebilir:

1. **Ribozomal direnç:** Ribozomlarda aminoglikozid antibiyotik bağlanması yeri değişmesi ile oluşur. Transfer edilemez. Yayılımı azdır.

2. **Aminoglikozid modifiye eden enzimlerin sentezi ile oluşan direnç:** Bu tür direnç duyarlı suşlara transfer edilebilir. Bu nedenle hızlı yayılır. Değişik tilkelerde bu tür direnç % 5-% 37 oranlarında bildirilmiştir(5,10). Ülkemizde de Hasçelik ve ark.(9), *E.faecalis* suşlarında değişik aminoglikozid antibiyotikler için % 12-24 oranlarında yüksek direnç bildirmiştir. Aminoglikozid modifiye eden enzimler (adeniltransferaz, fosfotransferaz, asetiltransferaz) antibiyotik üzerinde adenil, fosfor ve asetyl kökleri transfer ederek ilacın molekül yapısını değiştirirler (Tablo 3).

Tablo 3. Aminoglikozid antibiyotikleri modifiye eden enzimler.

Bakteri	Yüksek düzeyde direnç gösteren antibiyotik	Aminoglikozid modifiye eden enzim	Penisilinle sinerjistik etkisi kaybolan antibiyotikler
<i>E.faecalis</i>	SM	ANT	SM
	KM	APN-3' (III) veya 4',4"-ANT	KM, AM KM, TM, AM
	GM	APH-2"-AAC-6'	GM, KM, TM, NM, AM
<i>E.faecium</i>	-	AAC-6' (intrinsik)	KM, TM, NM
	SM	ANT	SM, KM, TM, NM
	KM	APH-3' (III) veya 4, +2-ANT	KM, TM, NM, AM KM, TM, NM, AM
	GM	APH-2"-AAC-6'	GM, KM, TM, NM, AM

SM: Streptomisin, KM: Kanamisin, GM: Gentamisin, TM: Tobramisin, NM: Netilmisin, AM: Amikasin, ANT: Aminoglikozid nukleotidiltransferaz, AAC: Aminoglikozid asetiltransferaz, APH: Aminoglikozid fosfotransferaz

Enterokoklarda glikopeptid antibiyotiklere direnç, hızla yayılmakta ve klinikte bir problem haline gelmektedir. İlk kez 1985 yılında İngiltere'den bildirilmiş ve başta İngiltere, Fransa olmak üzere değişik Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde hızla yayılmıştır(3,10,16). Buğüne kadar yurdumuzda glikopeptid antibiyotiklere dirençli enterokok tespit edilmemiştir.

Enterokoklarda glikopeptid antibiyotik direnci bakterinin sadece vankomisin ya da hem vankomisin, hem teikoplanine dirençli olması, direncin indüklenebilir ve diğer bakterilere geçirilebilir olup olmamasına göre 3 değişik gruptur. Bir grubunda bakteriler hem vankomisin hem de teikoplanine dirençlidir (VANA). Diğer iki grupta direnç sadece vankomisinedir, bakteriler teikoplanine duyarlıdır (VANB, VANC) (Tablo 4) (3,5).

Vankomisine direncin bakterinin yeni bir D-ala-D-ala ligaz enzimi vasıtısı ile vankomisinin üzerine bağlanarak etkili olduğu D-ala-D-ala distal ucunun yapısını değiştirerek, vankomisinin artık buraya bağlanamaması ile meydana geldiği sanılmaktadır. Yeni enzimin sentezini sağlayan gen bir grup bakteride plasmid (*vanA*), bir grup bakteride ise hücre kromozomları üzerinde (*vanB*, *vanC*) gösterilmiştir (Tablo 4) (3,5).

Tablo 4. Enterokoklarda glikopeptid antibiyotiklere direnç özellikleri.

Özellik	Yüksek direnç (VANA)	Düşük direnç (VANB)	Düşük direnç (VANC)
MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
Vankomisin	≥ 64 (R)	16-32 (R)	8-32 (R)
Teikoplanin	≥ 16 (R)	0.5 (S)	0.5 (S)
Transfer edilebilme	+	-	-
İndüklenebilme			
Vankomisin	+	+	-
Teikoplanin	+	-	-
Direnç proteini mol. ağırlığı (kDa)	39-40	39.5	38
<i>vanA</i> ile hibridizasyon	+	-	-
<i>vanC</i> ile hibridizasyon	-	-	+
Mikroorganizma	<i>E.faecium</i> <i>E.faecalis</i>	<i>E.faecium</i> <i>E.faecalis</i>	<i>E.gallinarum</i>

Van A tipi direnç: *E.faecium* ve *E.faecalis*'te gösterilmiştir. Dirençten 39 kDa ağırlığında *vanA* adı verilen bir membran proteinini sorumludur. Bu proteinin sentezini *vanA* geni sağlar.

Bu gen plazmid üzerindedir, bu nedenle diğer bakterilere kolaylıkla transfer edilebilir. Bakteri hem vankomisine hem de teikoplanine dirençlidir. Vankomisin direnci yüksek dirençtir ($MIC > 64 \mu\text{g/ml}$). İndüklenir bir dirençtir. Dirence neden olan membran proteini bakteri ancak vankomisin varlığında üretilirse sentezlenir. Teikoplanin ise zayıf bir indükleyicidir.

Van B tipi direnç: Bu tür direnç *E.faecium* ve *E.faecalis*'te gösterilmiştir. Direnç muhtemelen *vanB* ismi verilen genin sentezlettiği 39.5 kDa moleküler ağırlıktaki VanB membran proteinini nedeniyle oluşur. Bugüne kadar Van B tipi direnci bakteriden bakteriye transfer etmek mümkün olmamıştır. Bu nedenle direnç geninin kromozom üzerinde olma olasılığı yüksektir. İndüklenen bir dirençtir. Dirençli bakteriler vankomisine dirençli, ancak teikoplanine duyarlıdır. Vankomisin direnci düşük düzeydedir.

Van C tipi direnç: *E.gallinarum*'a spesifik, yapısal, indüklenemez ve transfer edilemez bir dirençtir. Van C membran proteinini nedeniyle oluşur. *vanC* sorumlu direnç genidir. Tüm *E.gallinarum* suşları vankomisine düşük düzeyde dirençli, teikoplanine duyarlıdır.

E.casseiflavus suşlarında da benzer bir direnç gösterilmiştir, ancak bu dirençten sorumlu genin ne olduğu henüz bilinmemektedir.

Vankomisin dirençli enterokoklarda, vankomisin+aminoglikozid kombinasyonu ile sinerjistik sonuç elde edilemez(3,5,13).

Stafilocoklarda metisilin direncinin tespitindeki güçlükler, enterokoklarda bakteri duvar sentezini engelleyen ajanlar ile aminoglikozid antibiyotikler arasındaki sinerjistik etkinin kaybolmasına neden olan, penisilin, vankomisin ve aminoglikozid direnci nedeniyle tedavisi güç, ciddi infeksiyonlarda bu patojenler problem bakteriler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Stafilocoklarda metisilin direncinin tespitinde moleküler biyoloji tetkiklerinin kullanılması, vankomisine dirençli stafilocok ve enterokoklar için özellikle glikopeptid grubundan yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi bu problemlerin halledilmesinde umut vaadettmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H E, Çelik E, Baykal M, Kardes T: Metisiline dirençli *Staphylococcus*'ların bazı antibiotiklere *in vitro* duyarlılıklarını (özet), *ANKEM Derg* 1:122 (1987).
- 2- Chambers H, Archer G, Matsuhash M: Low-level methicillin resistance in strains of *S.aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 33:424 (1989).
- 3- Courvalin P: Resistance of enterococci to glycopeptides, *Antimicrob Agents Chemother* 34:2291 (1990).
- 4- Dutka-Malen S, Leclercq R, Coutant V, Duval J, Courvalin P: Phenotypic and genotypic heterogeneity of glycopeptide resistance determinants in gram-positive bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 34:1875 (1990).
- 5- Eliopoulos G: Enterococcal endocarditis, "Kaye D (ed). *Infective Endocarditis*, 2nd ed", Raven Press Ltd., New York (1992).
- 6- Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Kersc İ, Özyurt M, Baysallar M: İdrardan izole edilen stafilocok suşlarının methicillin'e ve bazı kemoterapötiklere direncin araştırılması (özet), *ANKEM Derg* 4:223 (1990).
- 7- Francioli M, Bille J, Glauser M P, Moreillon P: Beta-lactam resistance mechanisms of methicillin-resistant *S.aureus*, *J Infect Dis* 163:514 (1991).
- 8- Hartman B J, Tomasz A: Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *S.aureus*, *J Bacteriol* 158:513 (1984).
- 9- Hasçelik G, Gür D, Berkman E, Akalın H E: The prevalence of high level aminoglycoside resistance in Enterococcus faecalis, *Mediterranean J Infect Parasit Dis* 7:187 (1992).
- 10- Herman D J, Gerding D N: Antimicrobial resistance among enterococci, *Antimicrob Agents Chemother* 35:14 (1991).
- 11- Johson A P, Uttley A H, Woodford N, George R C: Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem, *Clin Microbiol Rev* 3:280 (1990).
- 12- Karcmer A W: Staphylococcal endocarditis, "Kaye D (ed.) *Infective Endocarditis*, 2nd ed", Raven Press Ltd, New York (1992).
- 13- Krogsdå D, Moellering Jr R C: Anribiotic combinations, "Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2nd ed." p.537, Williams & Wilkins Co., Baltimore (1986).
- 14- Lencastre H D, Figueiredo A, Urban C, Rahal J, Tomasz A: Multiple mechanisms of methicillin resistance and improved methods for detection in clinical isolates of *S.aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 35:632 (1990).

- 15- Maple P C, Hamilton-Miller J M, Brumfitt W: Worldwide antibiotic resistance in methicillin-resistant *S.aureus*, *Lancet* 1:537 (1989).
- 16- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test, 4th ed. NCCLS M2-A4; Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 2nd ed, NCCLS M7-A2, The National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa,USA (1990).
- 17- Ryffel C, Kayser F H, Berger-Bächi B: Correlation between regulation of *mecA* transcription and expression of methicillin resistance in staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 36:25 (1992).
- 18- Ryffel C, Tesch W, Birch-Machin I, Reynolds P E, Barberis-Maino L, Kayser F H, Berger-Bächi B: Sequence comparison of *mecA* genes isolated from methicillin-resistant *S.aureus* and *S.epidermidis*, *Gene* 94:137 (1990).
- 19- Tomasz A, Drageon H B, De Lencastre H M, Jubes D, McDougal L, Bille J: New mechanism for methicillin resistance in *S.aureus*: clinical isolates that lack the PBP 2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity, *Antimicrob Agents Chemother* 33:1869 (1989).
- 20- Ünal S, Hoskins J, Flokowitsch J, Wu E, Preston D, Skatrud P: Detection of methicillin-resistant staphylococci by using the polymerase chain reaction, *J Clin Microbiol* 30:1685 (1992).
- 21- Ünal S, Korten V, Gür D, Akahn E, Baykal M: Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında methicillin direnci (özet), *ANKEM Derg* 4:235 (1990).