

GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER: DÜNÜ

Kurtuluş TÖRECİ

1940'larda penisilin ile kahredici bir darbe yiyen *Staphylococcus aureus* kısa zamanda başdüşmanı penisilini tahrip eden bir silahı, penisilinazı yapmayı öğrenmiş, 1950'lerde penisilin dahil o tarihte mevcut olan bütün antibiyotiklere dirençli suşlar önce hastanelerin, sonra toplumun yine başbelası haline gelmiştir. Öyle ki, ilaç sanayii ve araştırma laboratuvarlarının en büyük amacı bu dirençli stafilokoklara tekrar boyun eğdirecek yeni bir antibiyotik bulmak olmuş, zamanın revaçta olan yöntemi ile Dünya'nın çeşitli bölgelerinden toplanan toprak numunelerinde böyle bir antibiyotik sentezleyen bir mantar veya bakteri aranmıştır. Eli Lilly firmasında çalışan bir kimyagere bir misyoner arkadaşı Borneo'nun orta kesimlerindeki bir ormandan alınmış toprak örneği göndermiştir. Bu örnekten izole edilen *Streptomyces orientalis*'in fermentasyon kültürlerinden denendiği bütün stafilokokları öldüren, önce "bileşik 05865", sonra yenen, haklayan anlamındaki "vanquish" kelimesinden türetilen vankomisin adı verilen bir antibiyotik elde edilmiştir. Vankomisini sentezleyen mikroorganizmanın adı *Streptomyces orientalis*'den, önce *Nocardia orientalis*'e, sonra da *Amycolatopsis orientalis*'e dönüştürülse de (17) vankomisin adını hep muhafaza etmiş ancak, *S. aureus*'a karşı yenilmeyen sıfatını antibiyotikler arasında bir rekor olan 40 yıl devam ettirmesine rağmen, nihayet 1996'da kaybetmiştir.

Glikopeptid antibiyotiklerin ilk örneği olan vankomisin çok büyük (molekül ağırlığı 1448 dalton) ve kompleks bir moleküldür (13). Bu nedenle (iki beta-hidroksiklorotiazin, üç fenilglisin, bir N-metillisin ve bir aspartik asit amidinden oluşan 7 alt ünitli peptid zincirine glikoz ve vankozaminden oluşan bir disakkaridin bağlandığı) yapısını açıklamak 20 yıldan fazla bir zaman alarak 1978'de mümkün olmuştur. Molekülün büyüklüğü *Neisseria gonorrhoeae*, *Flavobacterium* türleri gibi bazıları dışında Gram negatif çomaklarda hücre duvarı dış membranını geçerek hedef moleküllere ulaşmasını engeller ve bu nedenle Gram negatif bakteriler vankomisine "duyarsız" ya da "intrensek dirençli"dirler. Gram pozitif bakterilerde önünde böyle bir engel olmadığı için hedefine kolayca erişen vankomisin, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Erysipelothrix* gibi, bazısının tıbbi önemi çok az olan, nadiren infeksiyon etkeni olarak bildirilen cinsler dışında hemen bütün Gram pozitif bakterilere etkilidir (13). Vankomisin, diğer glikopeptidler gibi, hücre duvarı sentezinde N-asetil-muramyl-pentapeptidin terminal D-alanil-D-alanil kısmına spesifik olarak bağlanır, transglikosilasyon ve transpeptidasyon reaksiyonlarını inhibe eder, bu şekilde N-asetilmuramyl pentapeptid ile N-asetil glukozaminin sıra ile polimerize olarak peptidoglikan molekülünün oluşmasını ve hücre duvarı sentezini engeller. Hücre duvarı permeabilitesini ve RNA-sentezini değiştirme gibi diğer etkileri belirlenmişse de, bunların önemi D-ala-D-ala'ya bağlanması yanında önemsizdir. Vankomisin aktif olarak üreyen ve hücre duvarı sentezlemesi gereken bakterilere bakterisit etkilidir.

İlk elde edilen vankomisin preparatları, pekçok (% 30 kadar) yabancı madde içeren, saf olmayan preparatlardır ve bu görünüşü nedeniyle "Mississippi çamuru" olarak adlandırılmıştır (6). Bu çamur ağız yolundan alındığında içindeki vankomisin absorbe olmaz, kas içi verildiğinde çok ağırlıdır, o nedenle damar içi kullanılır. Aslında, en azından 1950'lerde, bir hekimin hastasına gönül rahatlığı ile verebileceği bir ilaç değildir. Çamur olarak adlandırılan bir ilacın damar içi verilmesinin bir çok yan etkiye yol açacağı beklenen bir şeydi. Nitekim verildiği kişilerde "kırmızı boyun" ya da "kırmızı adam (redman)" sendromu denen gövde, boyun ve yüzde kaşıntılı kızarıklık ve hipotansiyonla seyreden bir sendromdan, flebit, ana-

filaksi, göğüste ağrı, bazan ani kalp durması, antibiyotik ateşi, nötropeni, özellikle aminoglikozidlerle beraber kullanıldığında nefrotoksisite ve ototoksisite gibi yan etkiler oldukça fazla görülmüştür. Bu istenmeyen etkileri azaltmak için fazla miktarda glikoz veya serum fizyolojik içinde 1 saatlik infüzyonla verilir. Üstelik ilk yıllarda şimdikinden de daha pahalı bir ilaçtı. Ancak dirençli *S. aureus* suşları ile oluşan ciddi infeksiyonlarda hastanın hayatını kurtaracak tek ilaç olduğundan, her zaman lisans vermekte kılı kırk yaran FDA bütün bu yan etkileri ve çamur lakabını göz ardı edip 1958'de vankomisine ABD'de lisans vermiştir.

Bir çamurun bu kadar rağbet görmesinin nedenleri denendiği bütün stafilokok suşlarına in-vitro etkili olması, hemen bütün tedavi denemelerinde başarılı bulunması ve stafilokoklarda direnç geliştirmek için yapılan bütün denemelerde direnç oluşturulamaması ve "işte! nihayet stafilokokların direnç kazanamayacağı bir antibiyotik" kanısını vermesi (ve bu kanıyı 40 yıl kadar devam ettirebilmesi)dir. Nitekim 1956'da Ziegler ve ark (27) bir stafilokok suşunda seri pasajlarla penisilin ve vankomisine direnç artışı sağlamaya çalışmışlar, 20'den fazla pasaj sonucu penisilin direncinin başlangıçtaki 100,000 katına, vankomisin direncinin ise ancak 4-8 katına çıktığını saptamışlardır. Benzer bir çalışma çeşitli laboratuvarlarda izole edilmiş stafilokok suşları ile denendiğinde de benzer sonuçlar alınmış, MIC değerlerinde ancak 2-4 kat değişimler saptanmıştır (7).

Vankomisinin bu ilk saltanatı ancak birkaç yıl sürmüştür. 1960'da metisilinin ve hemen ardından diğer penisilinaza dayanıklı yarı sentetik penisilinlerin ve ilk sefalosporin olan sefalotinin bulunması, yan etkileri çok daha az olan bu yeni antibiyotiklerin penisilinaz oluşturan stafilokok infeksiyonlarında tercih edilmesine yol açmış, vankomisin kullanma endikasyonları yalnız beta-laktam antibiyotiklere allerjik olan kişilerdeki dirençli ciddi stafilokok infeksiyonlarıyla kısıtlanmıştır.

Ne var ki, stafilokoklar zaman içinde beta-laktamazlarla inaktive olmayan metisilini de alt etmek için nereden ve nasıl olduğu bilinmeyen bir şekilde PBP 2a'yı oluşturma kabiliyetini kazanmışlardır. Üstelik metisiline dirençli stafilokoklar (MRS'lar) bütün beta-laktam antibiyotiklere de dirençlidir. Bu suşlara in-vitro deneylerde diğer beta-laktam antibiyotikler duyarlılık işareti sonuçlar verse de, tedavide başarılı sonuç vermemektedirler. Bunun da üstüne, MRS'ların pek çoğu aminoglikozidler gibi, kinolonlar gibi kendilerine etkili direnç mekanizmaları çok farklı olan diğer gruplardan antibiyotiklere de dirençli bulunur olmuştur. MRS'ların diğer antibiyotiklere de neden dirençli olduğunu açıklamak da o kadar kolay değildir. Dr Hooper bunu epidemiyolojik bir vetire olarak açıklamakta, MRS infeksiyonları diğer antibiyotiklerle tedavi edildikçe onlara da dirençli suşların seleksiyona uğradığını, örneğin ABD'de eskiden izole edilen MRS suşlarının siprofloksasine duyarlı iken zamanla dirençli olduklarını söylemektedir (kişisel görüşme). Dr Pechère ise metisiline duyarlı bir suştan dirençli bir suş elde edilemeyeceğini, MRS suşlarını ayrı bir tür gibi ve diğer antibiyotiklere direncini de intrinsek direnç gibi düşünmek gerektiğini söylemiştir (kişisel görüşme). Dr Hooper'in açıklamasının metisiline direncin ilk belirlendiği yıllarda izole edilen suşlardaki diğer antibiyotiklere direnç oranlarının bugünlerde izole edilen suşlardaki dirençle karşılaştırılarak açıklığa kavuşturulması mümkünse de, MRS'larda diğer antibiyotiklere direncin homojen olmaması nedeniyle Dr Pechère'nin açıklaması pek doyurucu değildir.

Klinik MRS izolatlarının bazılarında, ayrıca birazdan söz edilecek olan dirençli enterokoklara çok defa tek etkili antibiyotik vankomisin olması 1980'li yıllardan itibaren vankomisinin itibarının 20 yıl ara ile tekrar iade edilmesine, bazı infeksiyonlarda tek silah olmasına yol açmıştır. Bu arada vankomisin çok daha saflaştırılmış ve bugünkü vankomisin hidroklorür haline getirilmiştir (yine de oldukça fazla yan etkisi vardır). Nitekim ABD, Fransa, Almanya, İngiltere, İtalya ve Hollanda'da kullanılan toplam vankomisin miktarı 1975'de 100 kg dolayında iken, 1984'de 2303 kg'a çıkmış, 1996'da 14058 kg'a ulaşmıştır (14).

Vankomisin kullanımının giderek artmasında (yukarıda adı geçen 6 ülkede 1984-1996 arasındaki 12 yılda, vankomisin kullanımı 6.1 kat artmıştır) periton diyalizi, hemodiyaliz, kateter, prostetik materyal infeksiyonlarında MRS'lara ve *Corynebacterium jeikeium* gibi çoğul dirençli bakterilere giderek daha sık rastlanmasının, psödomembranöz kolit tedavisinde, batin cerrahisinde kalın barsağın dekontaminasyonunda ağız yolundan, diyalizdeki hastalarda metisiline dirençli stafilokoklarla oluşan peritonitte periton içi yoldan vankomisin kullanımının yaygınlaşmasının rolü vardır (13).

Vankomisin stafilokoklar üzerindeki egemenliği 1996 yılından bu yana sarsıntı geçirmektedir. Vankomisin ilk kullanıldığı yıllardan bu yana gerek yabancı ülkelerde, gerek ülkemizde *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklarda bazan % 20-25'e varan oranlarda direnç bildirilmişse de, bu sonuçların ya metodoloji hatalarından ya da eski preparasyonların saf olmaması, stabilitesinin az olması ve aktivitesinin çabuk düşmesinden kaynaklandığı kabul edilmektedir (Geniş bilgi için bkz 23). Stafilokoklarda vankomisine direnç artışı ilk defa 1987'de Schwalbe ve ark (21) tarafından gösterilmiş, başka hastalıkları da olan ve diyaliz uygulanan bir hastada peritonit etkeni olarak izole edilen *Staphylococcus haemolyticus* suşunda vankomisin MIC'unun 2 µg/ml'den kademeli olarak artarak 57. gün alınan 5.muayene maddesinde 8 µg/ml'e çıktığı belirlenmiştir. Daha sonra diğer koagülaz negatif stafilokoklarda da vankomisin MIC'unun 16 µg/ml'e çıktığı veya bunu aştığı suşlar bildirilmiş, yüksek MIC değerleri alınmasına deneylerde yoğun inokulum kullanılmasının neden olabileceği de ileri sürülmüştür.

1986'dan sonra, özellikle 1990'larda, vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşlarının saptanması, bu direncin plazmidde kodlanması ve laboratuvarında başka bakterilere, bu arada *S. aureus*'a aktarılabilmesi (18) doğada da vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) suşlarının belireceği korkusunu doğurmuştur. Bu korku nihayet 1996'da önce Japonya, sonra ABD'de hakikat olmuş ve VRSA, veya MIC'lar 8-16 µg/ml düzeyinde olduğu için vankomisine intermediate *S. aureus* (VISA) ya da vankomisin duyarlılığı azalmış *S. aureus* suşları denilen suşlar izole edilmiştir (1996 Japonya, 1997 Michigan ve New Jersey, 1998 New York) (11,22). Bu suşlar korkulduğu gibi enterokoklardan direnç genlerinin aktarımı ile oluşmamıştır; bunlarda plazmidal *vanA*, *vanB* genleri bulunmaz. Fazla miktarda PBP2 yaparlar ve duyarlı suşlardan çok daha kalın hücre duvarları vardır. Bu da vankomisinin hedefine erişmesini azaltan bir faktördür (17). Bunların vankomisine duyarlılığının azalmasının hücre duvarı sentezinin hızlanması, hücre duvarına daha fazla N-asetilglukozamin girmesi ve duvar ön maddelerinin daha çok sentezlenmesine bağlı olduğu sanılmaktadır (10). Ayrıca çoğunlukla heterojen bir direnç sözkonusudur. Kültürde değişik vankomisin konsantrasyonlarında üreyen popülasyonlar bulunur. Vankomisine duyarlılığı azalmış popülasyonun disk difüzyon yöntemi ile saptanması nadiren mümkün olur; kantitatif yöntemlerin kullanılması gerekir (17). Bu noktada vankomisin-stafilokok ilişkisinin dünü bitmekte, bugünü başlamaktadır (Bkz: sonraki makale).

Vankomisine direnci enterokok (VRE) suşları (çoğunlukla *E. faecium*) ise, VISA suşlarından 10 yıl önce, ilk defa 1986'da Avrupa'da izole edilmiştir (15,24). Bugün VRE suşlarının en yoğun izole edildiği ABD'de ise bu suşlara daha sonraki yıllarda rastlanmıştır. Ayrıca VRE suşlarının epidemiyolojisi de iki kıtada farklı seyretmiştir. ABD'de ilk VRE suşları hastane infeksiyonlarından izole edilmişken, Avrupa'da asemptomatik fekal taşıyıcılardan ve toplumda kazanılmış infeksiyonlardan izole edilmiştir (17). Bunun nedeni olarak ABD'de tedavi için vankomisin daha çok kullanılması (1996'da ABD'de kullanılan vankomisin miktarı, toplam olarak yaklaşık aynı nüfus yaşayan Fransa, Almanya, İngiltere, İtalya ve Hollanda'da kullanılan vankomisin 4 katına yakındır) (14), buna karşılık Avrupa'da 1980'li yıllarda yine bir glikopeptid olan avoparsinin tavuk ve hindi yemlerine gelişme faktörü olarak ilavesi gösterilmektedir. İlk defa 1993'de çiftlik hayvanlarının VRE için rezerv-

vuvar olduğu saptanmış, daha sonraki yıllarda tavuk etlerinde, ticari üretilen diğer etlerde VRE bulunduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada da avoparsin kullanılan bir çiftlikteki 10 çalışanın yarısının *vanA* geni taşıyan VRE suşlarının fekal taşıyıcısı oldukları, avoparsin kullanılmayan çiftlik çalışanlarının ise dışkılarında VRE bulunmadığı saptanmıştır (20). Bir araştırmacı da domuz ve tavuktan elde edilen VRE suşlarının süspansiyonlarını içerek bu suşları dışkısında aramış, barsakta kolonizasyonun alınan doza bağlı olduğunu, süspansiyonda 10^7 cfu bulunduğunda 3 hafta kadar dışkıının gramında bazan 10^6 cfu'yi aşan sayıda VRE bulunduğunu saptamıştır (1). Bu bulgular ABD'de hayvan besinlerine katkı olarak hiç kullanılmayan avoparsinin bu amaçla kullanılmasının Avrupa'nın da birçok ülkelerinde yasaklanmasına yol açmıştır (örneğin Norveç'te 1986'da başlanan uygulama Haziran 1995'de yasaklanmıştır) (20).

ABD'de VRE suşları daha sonra izole edilmesine rağmen daha süratli bir artış olmuş, 1989'da izole edilen nozokomiyal enterokok suşlarında VRE oranı % 1'den azken, 1993'de % 7.9'a (yoğun bakım ünitelerinde % 13.6'ya), 1996'da % 16'ya çıkmıştır (13). Bu suşlar 1990-1992 arasında nozokomiyal idrar yolu infeksiyonlarında 2., cerrahi ve kan infeksiyonlarında 3. sırayı almıştır (12). Enterokok türlerinden *E. faecium* suşlarında vankomisin direncine daha sık rastlanır. New York Hospital'da ilk vankomisin dirençli *E. faecium* suşu 1990 Mart'ında izole edilmiş, aynı yıl daha sonra izole edilen *E. faecium* suşlarının % 9'u, 1991'de izole edilenlerin % 14'ü, 1992'de izole edilenlerin % 53'ü vankomisine dirençli bulunmuştur (16). *E. faecalis* suşlarında ve diğer enterokok türlerinde de vankomisin direncine rastlanmakta ve direnç oranı giderek artmaktadır.

Ülkemizde direnç geninin de belirlendiği ve yurt dışında da doğrulaması yapılan ilk VRE suşu 1998'de 13. ANKEM Kongresinde *E. casseliflavus* olarak bildirilen, daha sonra identifikasyonu *E. faecium* olarak düzeltilen, vankomisinin MIC'i 256 µg/ml olan ve *vanA* geni taşıyan suştur (25).

Enterokoklarda vankomisin direnci *vanA*, *vanB*, *vanC* ve *vanD* tipinde olabilir. Bu tipler birer gen değil, birer gen grubunu belirtir. *VanA* ve *vanB* genlerini içeren VRE suşları ile glikopeptidlere dirençli veya glikopeptid sentezleyen bakteriler arasında yapılan DNA homoloji çalışmaları, bu genlerin orijini hakkında hiçbir ipucu vermemiştir (26). VRE suşlarındaki direncin konjugatif plazmitte bir transpozonda (Tn1546) taşınması, A grubu ve viridans streptokoklara ve *S. aureus*'a laboratuvarında aktarılabilmesi, diğer Gram pozitif bakterilere yayılması endişesini doğurmaktadır (2,18). Ayrıca enterokokların glikopeptidlere ve beta-laktamlara esasen toleran olmaları, yüksek düzeyde beta-laktam ve aminoglikozid direnci göstermeleri, beraberinde birçok antibiyotiğe de dirençli olabilmeleri bazan VRE infeksiyonlarının tedavisinde hekimin kendisini antibiyotik çağı öncesinde hissetmesine yol açmaktadır. Vankomisine bağımlı olan, sadece vankomisin varlığında üreyebilen enterokok suşları da izole edilmiştir (5).

Esasen enterik dirençli olan Gram pozitif bakteriler dışında diğer Gram pozitif bakterilerde vankomisine bugün için inandırıcı şekilde direnç bildirilmemiştir. Örneğin vankomisin direnci bildirilen birçok streptokok suşunun daha sonra vankomisine intrinsek dirençli *Leuconostoc* suşları olduğu belirlenmiştir (bkz 23).

Glikopeptidlerin dünü dendiğinde söz edilmesi gereken ikinci antibiyotik teikoplanindir. Teikoplanin 1970'lerin sonlarına doğru İtalya'da *Actinoplanes teichomyceticus*'dan elde edilmiştir (19). 1984'den itibaren klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Yapısı vankomisine veya daha çok yine bir glikopeptid antibiyotik olan ristosetine benzer. Etki mekanizması vankomisininki gibidir ve *vanA* tipi vankomisin direnci teikoplanin için de etkilidir.

Teikoplanin vankomisinden de daha büyük bir moleküldür (1900 dalton). İlk elde edildiğinde teikomisin A₂ olarak adlandırılmıştır. Kullanılan preparat TA₂1-TA₂5 olarak gösterilen ve yağ asitlerinden oluşan yan zincirlerinde farklılıklar bulunan 5 majör komponent,

ayrıca TA₃ olarak adlandırılan bir minör komponent içerir. Etki spektrumu da vankomisine benzer. Gram negatif bakterilere etkisizdir. Tıbbi önemi çok az olan bazı Gram pozitif bakteriler, vankomisine olduğu gibi, teikoplanine de intrinsek dirençlidir. Bir çalışmada dene- nen 12 *Nocardia* suşu da teikoplanine dirençli bulunmuştur (9).

Stafilokoklarda teikoplanin direnci 1986'dan itibaren, yani kullanıma girmesinden bir- kaç yıl sonra ve vankomisin direncinden önce bildirilmiştir. Özellikle koagulaz negatif sta- filokoklarda yüksek oranlarda teikoplanin direnci bildiren çalışmalar vardır. Enterokoklar teikoplanine de tolerandırlar ve dirençli suşların oranı da artmaktadır.

Teikoplanin Avrupa'da, bu arada ülkemizde de kullanılan bir antibiyotiktir. ABD'de ise en azından 1-2 yıl öncesine kadar lisans almamıştır.

Teikoplanin ile flebit, nefrotoksisite, kırmızı adam sendromu gibi komplikasyonlar van- komisine göre daha az görülür. Kas içi de kullanılabilirdiği gibi damar içi perfüzyonun da çok yavaş yapılması gerekmez. Yarılanma süresi vankomisinden uzundur ve günde tek doz kul- lanılabilir. Bunlar kullanım kolaylığı sağlayan özellikleridir (8).

Glikopeptid antibiyotiklerin dününün hikayesi iki kişilik bir oyuna benzer: vankomisin ve teikoplanin. Arada bazı figüranlar da görülmüştür. Örneğin ristosetin 1960'larda belirmiş, ama yan etkileri nedeniyle piyasadan hemen silinmiş bir glikopeptid antibiyotiktir. Bir gli- kopeptid değil ama lipopeptid antibiyotik olan daptomisin, vankomisine dirençli bazı infek- sionların tedavisinde başarı ile kullanılmışsa da yan etkileri nedeniyle görünüp kaybolan bir diğer antibiyotiktir. Vankomisin ve teikoplanine dirençli stafilokok ve enterokoklar, ye- ni glikopeptid antibiyotiklerin veya bu suşlara etkili farklı gruplardan yeni antibiyotiklerin bulunması çalışmalarını tetiklemiştir.

Glikopeptidlerin dünü hakkında daha başka bilgilere de ulaşılabilecek başka Türkçe derlemeler de vardır (3,4,23).

KAYNAKLAR

- 1- Berchieri A Jr: Intestinal colonization of a human subject by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, *Clin Microbiol Infect* 5: 97 (1999).
- 2- Courvalin P: Resistance of enterococci to glycopeptides, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 2291 (1990).
- 3- Çetinkaya Y, Ünal S: Glikopeptid antibiyotikler. Vankomisin ve teikoplanin, *Flora* 2: 1 Ek (1997).
- 4- Eraksoy H: Vankomisin, "Çalangu S, Eraksoy H, Özsüt H (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları '92*" ki- tabında s. 209, Yüce Yayınları, İstanbul (1992).
- 5- Fraimow H S, Jungkind D L, Lander D W, Delso D R, Dean J L: Urinary tract infection with an *Enterococcus* isolate that requires vancomycin for growth, *Ann Intern Med* 121: 22 (1994).
- 6- Griffith R S: Vancomycin use-an historical review, *J Antimicrob Chemother* 14 (Suppl D): 1 (1984).
- 7- Griffith R S, Peck F B Jr: Vancomycin, a new antibiotic: preliminary clinical and laboratory stu- dies, "Antibiotic-Annual 1955-1956" da s. 619, Med Encycl Inc, New York (1956) (2 no.lu kay- naktan).
- 8- Grüneberg R N: Anti-Gram-positive agents. What we have and what we would like, *Drugs* 54 (Suppl 6): 29 (1997).
- 9- Gutmann L, Goldstein F W, Kitzis M D, Hautefort B, Darmon C, Acar F: Susceptibility of *No- cardia asteroides* to 46 antibiotics, including 22 beta-lactams, *Antimicrob Agents Chemother* 23: 248 (1983).

- 10- Hiramatsu K: The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan, *Am J Med* 104 (Suppl 5A): 7S (1998).
- 11- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover F C: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemother* 40: 135 (1997).
- 12- Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance, *Infect Control Hosp Epidemiol* 16: 105 (1995).
- 13- Johnson A P, Uttley A H C, Woodlord N, George R C: Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem, *Clin Microbiol Rev* 3: 280 (1990).
- 14- Kirst H A, Thompson D G, Nicas T I: Historical yearly usage of vancomycin, *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1303 (1998).
- 15- Leclercq R, Deriot R, Weber M, Duval J, Courvalin P: Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 10 (1989).
- 16- Mato R, de Lencastre H, Roberts R B, Tomasz A: Multiplicity of genetic backgrounds among vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates recovered from an outbreak in a New York City Hospital, *Microbiol Drug Res* 2: 309 (1996).
- 17- Moellering R C Jr: The specter of glycopeptide resistance: Current trends and future considerations, *Am J Med* 104 (Suppl 5A): 3S (1998).
- 18- Noble W C, Virani Z, Cree R G A: Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*, *FEMS Microbiol Lett* 93: 195 (1992).
- 19- Parenti F, Beretta G, Berti M, Arioli V: Teichomycins, new antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. I. Description of the producer strain, fermentation studies and biological properties, *J Antibiotics* 31: 276 (1978).
- 20- Simonsen G S, Haaheim H, Dahl K H, Krusse H, Lovseth A, Olsvik O, Sundsfjord A: Transmission of vanA-type vancomycin-resistant enterococci and vanA resistance elements between chicken and humans at avoparcin-exposed farms, *Microbiol Drug Res* 4: 313 (1998).
- 21- Schwalbe R S, Stapleton J T, Gilligan P H: Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci, *N Engl J Med* 316: 927 (1987).
- 22- Tenover F C: New threats to human health: Glycopeptide resistance in staphylococci, *Satellite Symposium in the 9th ECCMID*, Berlin (1999).
- 23- Töreci K: Gram-pozitif bakterilerde vankomisin ve teikoplanin direnci, "Çalangu S, Eraksoy H, Özsüt H (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları '92*" kitabında s. 13, Yüce Yayınları, İstanbul (1992).
- 24- Uttley A H C, George R C, Naidoo J, Woodford N, Johnson A P, Collins C H, Morrison D, Gillfillan A J, Fitch L E, Heptonstall J: High-level vancomycin resistant enterococci causing hospital infections, *Epidemiol Infect* 103: 173 (1989).
- 25- Vural T, Şekercioğlu A O, Ögünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A, Ünal S, Kocagöz S, Mutlu G: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 13: 1 (1999).
- 26- Woodford N, Johnson A P, Morrison D, Speller D C E: Current perspectives on glycopeptide resistance, *Clin Microbiol Rev* 8: 585 (1995).
- 27- Ziegler D W, Wolfe R N, McGuire J M: Vancomycin, a new antibiotic. II. In vitro antibacterial studies, "Antibiotic-Annual 1955-1956" da s. 612, Med Encycl Inc, New York (1956) (2 no.lu kaynaktan).