

GRAM POZİTİF KOKLarda DİRENÇ MEKANİZMALARI

Deniz GÜR

Önceleri Gram negatif bakterilerde gözlenen antibiyotiklere direnç, son on yıldır Gram pozitif bakteriler ile gelişen infeksiyonların tedavisinde de sorun yaratmaya başlamıştır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) artık bir çok farklı antibiyotiğe karşı çoğul direnç göstermektedir. Penisilin direnci pnömokoklarda yüksek oranda bulunmakta, bu izolatlar içinde çoğul dirençli olanlar tedavide önemli bir sorun yaratmaktadır. Enterokoklarda glikopeptid antibiyotiklere direnç son yıllarda bir çok ülkede önemli oranda artış göstermiş, ülkemizde de dirençli suşlar klinik izolatlarda bildirilmeye başlanmıştır.

Metisiline dirençli stafilocoklar

β -laktam antibiyotiklerin hedefi, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon evresini katalize eden penisilin bağlayan proteinler (PBP)'dır. β -laktam antibiyotikler bu enzimlerle bağlanınca enzimin kendi substratına bağlanması engellemekte, böylece duvar sentezi inhibe olmakta ve bakteri lizise uğramaktadır. Duyarlı *S.aureus* suşlarında PBP2 ve PBP3, peptidoglikan sentezinde rol oynayan proteinlerdir. Metisiline dirençli suşlarda ise kromozomdaki *mecA* geninden kodlanan PBP2' (PBP2a) proteini PBP2 ve PBP3'ün işlevini yürütürilmekte, ayrıca tüm β -laktam antibiyotiklere karşı düşük afinite göstermektedir. *mecA* geninin ifadesi stafilocoklar arasında farklılık göstermektedir. Bazılarında "heterodirenç" söz konusudur, popülasyondaki hücrelerin küçük bir bölümü dirençli, çoğunluğu ise duyarlıdır. *mecA*'nın homojen olarak ifade edildiği suşlarda ise tümü direçlidir. *mecA*'nın ifadesi, β -laktamlarla induklanmaktadır, ayrıca ozmolalite, düşük sıcaklık, nötralden alkaline giden pH'larda artmaktadır. Bu nedenle diğer β -laktamlar için uygulanan test koşulları uygulandığında heterodirençli suşlar gözden kaçabilmektedir. β -laktam antibiyotiklerden hiç biri PBP2a'ya bağlanamamaktadır, bu nedenle metisiline dirençli olan suşlar tüm β -laktamlara dirençli olarak kabul edilmelidir. Metisiline dirençli izolatların diğer grup antibiyotiklere karşı çoğul direnç kazanmaları, özellikle Tn4001 (gentamisin direnci) ve diğer direnç determinantlarını taşıyan transpozonların konjugatif plazmidlere integrasyonu sonucu oluşmuştur (20,28). Bu plazmidler non-konjugatif plazmidleri de mobilize edebilmektedir. MRSA'da gözlenen en önemli direnç mekanizmaları ve sorumlu genler tablo 1'de gösterilmektedir.

MRSA sıklığı, ülkelere göre farklılık göstermektedir. İskandinav ülkelerinde <% 1, İtalya, Fransa ve Yunanistan'da % 80'e varan oranlar bildirilmektedir (28). Ülkemizde son yapılan araştırmalarda >% 30 olarak bulunmuştur (6,11). *S.aureus*'un moleküller olarak tiplendirilmesi sonucunda bu tür içinde klonal bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bugüne dekin çoğul dirençli *S.aureus* izolatlarının toplumda kilerden farklı olduğu gözlenmiştir; çoğul direncin hastanede bulunan suşlarda geliştiği ve yayıldığı saptanmıştır (28). Avrupa'da belirli klonların epidemilere yol açtığı gözlenmektedir, örneğin ilk olarak Almanya'da bulunan bir *S.aureus* klonunun *mecA* ve florokinolon direnç genlerinin yanısıra *ermC* genini de aldığı saptanmıştır. Bu nedenle, topluma yayılma eğiliminde olan, *mecA* geni taşıyan *S.aureus* klonlarının yakından izlenmesi gerekmektedir (28).

Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocokların sıklığı da metisilin kullanımına paralel olarak artış göstermiştir. Özellikle *S.epidermidis* ve *S.haemolyticus*'da çoğul direnç MRSA'daki gibi olmaktadır.

Tablo 1. Çoğul dirençli *Staphylococcus aureus*'daki direnç mekanizmaları ve direnç genleri (28).

Antimikrobik ilaç	Mekanizma türü	Mekanizma	Direnç geni	Genetik yerlesimi
Penisilin	inaktivasyon	β-laktamaz	<i>blaZ</i>	plazmidler (19-33kb) Tn552 (Tn4002, Tn4001)
Tüm β-laktamlar	afinitesi düşük olan yeni hedef	PBP2a	<i>mecA</i>	Tn4291
Aminoglikozidler	ilacın modifikasyonu	aminoglikozidazlar AAAC6'/APH2"	<i>aacA-aphD</i>	Tn4001, aynı zamanda plazmide entegre (konjugatif)
		ANT4, 4"	<i>aaD</i>	plazmid
		APH3"	<i>aphA</i>	plazmid, kromozom
		ANT3"-1	<i>aadE</i>	Tn5404, Tn5405, plazmid veya kromozoma entegre
Makrolidler/ Linkozaminler/ B-streptograminer (MLS _B)	hedefin modifikasyonu	23S rRNA metilaz	<i>ermA</i>	Tn554
			<i>ermB</i>	pl 258 tip plazmidler
			<i>ermC</i>	pE194 tip plazmidler
Makrolidler	aktif olarak dışarı atma	ABC-taşıyıcı	<i>msrA</i>	plazmidler(pUL 5050)
Streptograminler(A)	ilaç modifikasyonu efluks	asetiltransferazlar	<i>vat, vatB</i>	plazmidler
	inaktivasyon	ABC-taşıyıcı hidroliz	<i>vha</i>	plazmidler
			tam	plazmidler
			bilinmiyor	
Streptograminler(B)	bkz MLS			
Tetrasiklinler	aktif olarak dışarı atma	K ve L sistemleri	<i>tetK</i>	plazmidler
			<i>tetL</i>	plazmidler
	sequestration of antibiotic	M sistemi	<i>tetM</i>	Tn916
Rifampisin	hedefte değişiklik	RNA polimerazın B alt biriminde mutasyon	<i>rif</i>	kromozomal mutasyon
Fusidik asit	İçeri alında azalma	bilinmiyor		plazmid
Kinolonlar	hedefte değişiklik	giraz ve topoizomeraz IV'in A-alt birimlerinde mutasyon	<i>gyrA, gyra</i>	kromozomal mutasyonlar
Mupirosin	aktif olarak dışarı atma(efluks)	proton pompa		plazmidler
	afinitesi azalmış yeni hedef	dirençli isolosil-t-RNA sentetaz	<i>mupA</i>	plazmidler (30-35kb)
Trimetoprim	afinitesi azalmış yeni hedef	dirençli dihidrolat redüktaz	<i>dfrA</i>	Tn4003, plazmidere entegre (konjugatif)
Glikopeptidler (azalmış duyarlılık)	fizyolojik hedefin aşırı üretimi	tuzak etkisi	bilinmiyor	büyük olasılıkla kromozomal

Glikopeptidlere orta derecede dirençli *S.aureus* (GISA)

Vankomisine dirençli enterokokların gözlenmesinden sonra koagülaz negatif stafilocoklarda düşük düzeyde glikopeptid direnci bildirilmeye başlanmıştır, ilk kez 1997 yılında vankomisine orta derecede dirençli *Staphylococcus aureus* Japonya'dan bildirilmiştir (4). VISA (vankomisine orta derecede dirençli *S.aureus*) olarak da adlandırılan bu izolatların Japonya'da oldukça yaygın olduğu, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise sporadik olarak

saptanlığı bildirilmektedir (4,28). Almanya'da dört hastaneden, Fransa'da ise 1995 yılında bir kan kültüründen GISA izole edilmiştir (28). GISA izolatlarında vankomisinin minimum inhibisyon konsantrasyon(MİK) değeri 8-16 µg/ml, teikoplanin MİK değeri ise 16 µg/ml olarak bulunmaktadır. Bu izolatların aslında yeni olmayıp 1990'lardan itibaren ortaya çıktıgı, buna karşın rutin duyarlılık testlerinde gözden kaçırılabiligi bildirilmektedir. Vankomisin için MİK değeri 4 µg/ml olan izolatlarda ileri araştırma yapılması gerektiği belirtilmektedir (4). Glikopeptidlere azalan duyarlılığın kesin mekanizması bilinmemekle birlikte büyük olasılıkla hücre duvarı sentezinin artışına, PBP2'nin aşırı ifadesine, PBP4'deki değişikliklere ve kapsül tip5'in üretimine bağlı olduğu düşünülmektedir (4,28). Bu, vankomisinin önceden bulunan hücre duvarına bağlanmasıının artmasına ve sonuçta sitoplazmik membrandaki hedefe ulaşabilen vankomisinin miktarında azalmaya yol açmaktadır (28). Bu izolatların klinikte tedavi başarısızlıkları ile ilgili elde kesin kanıtlar olmamasına karşın uzun süre vankomisin verilmesini gerektiren, güç tedavi edilen olgularda GISA izolatlarının klinik önem taşıyacağı belirtilmektedir (4). Koagülaz negatif stafilocoklarda da vankomisine duyarlılığı azalmış izolatlar gözlenmektedir. *S.haemolyticus*'larda teikoplanine orta derecede duyarlı izolatlar % 30 civarında gözlenmektedir, *S.epidermidis*-de bu daha nadirdir (28).

Çoğu dirençli enterokoklar

Enterokoklar sefalosporinler, düşük konsantrasyonda aminoglikozidler, klindamisin, florokinolonlar ve trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) gibi bir çok antimikrobiik ilaç yapışal olarak dirençlidir (14,22,28). Sistemik enterokok infeksiyonlarında klasik tedi, hücre duvarına etkili bir ilaç ile bir aminoglikozid verilmesidir. Buna karşın, bu ilaçlardan birine karşı kazanılmış direnç olduğunda bu tedavi etkisiz kalmaktadır. *Enterococcus faecium*'da ampisilin direnci PBP5'in aşırı üretilmesi ve afinitesi düşük yeni PBP5'in yapımına bağlıdır. *E.faecalis*'de ise daha nadir olmakla birlikte ampisiline direnç β-laktamaza bağlıdır. Aminoglikozidlere direnç bu bakterilerde aminoglikozidleri modifiye eden enzim sentezi ile gerçekleşmektedir (22,28). Dirençli izolatlarda son yıllarda得分deki silah olan glikopeptid antibiyotiklere karşı ise direnç gözlenmeye başlamıştır.

Duyarlı suşlarda glikopeptid antibiyotikler hücre duvarı pentapeptid prekürsöründeki D-alanil-D-alanine non-kovalent olarak bağlanarak hücre duvarı sentezini erken evrelerde engellemektedir (19,22). Dirençli izolatlarda peptidazlar ile D-alanil-D-alaninden D-alanın ayrılmış ligazlar ile yerine D-β-hidroksi asit getirilmektedir (28). Glikopeptidlerin yeni oluşan bu depsipeptide afiniteleri düşük olduğundan bu izolatlarda etki gösterememektedir (22,28). Son yıllarda *Enterococcus* türlerinde ifade ve direnç düzeyi yönünden farklılık gösteren beş farklı fenotipte glikopeptid direnci saptanmıştır (Tablo 2). VanA ve VanB direncinde prekürsördeki D-alanın yerine D-lac, VanC direncinde D-Ser geçmektedir. Ancak, VanC fenotipinde, özellikle *E.gallinarum*'da hem D-Ala-D-Ser, hem de D-Ala-D-Ala prekürsörleri bulunmaktadır, bu da büyük olasılıkla bu türde VanC fenotipini taşımalarına karşın bazı izolatların niçin vankomisine duyarlı olabildiğini açıklamaktadır (5,22). VanD direncinde gözlenen ligaz geninin vanA ve vanB ligaz genlerine benzerlik gösterdiği bulunmuştur. VanE direnci ise intrinsik VanC tipi ile benzerlik göstermektedir (5). *Pediococcus*, *Leuconostoc* ve *Lactobacillus*'da glikopeptid antibiyotiklere karşı direnç yapısalıdır (19). Tüm dünyada en sık gözlenen VanA tipi dirençtir, bu da büyük olasılıkla direnç genlerinin bir transpozonda (Tn1546) bulunmasına bağlıdır. VanB tipi dirençte direnç genleri çoğulukla kromozomdadır ancak konjugasyonla geçebilmektedir. VanC, VanD ve VanE direnç genleri ise kromozomdadır ve transfer edilemez (5,14).

Tablo 2. Enterokoklarda glikopeptidlere direnç fenotipleri (6).

Özellik	Fenotip				
	Van A	Van B	Van C	Van D	Van E
Vankomisin MİK ($\mu\text{g/ml}$)	64->1024	4-1024	2-32	128	16
Teikoplanin MİK ($\mu\text{g/ml}$)	16-512	≤ 0.5	≤ 0.5	4	0.5
En sık bulunduğu türler	E.faecium E.faecalis	E.faecium E.faecalis	E.gallinarum E.casseliflavus E.flavescens	E.faecium	E.faecalis
Genetik determinant	Kazanılmış	Kazanılmış	Yapisal	Kazanılmış	Kazanılmış
Geçiş	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır

Bir çok ülkede çok yaygınmasına karşın glikopeptidlere dirençli enterokoklar ülkemizde çok nadirdir; klinik örneklerde ilk kez bir *E.faecium* suşunda VanA fenotipinde direnç Antalya'da bulunmuş, daha sonra Ankara'da ve İstanbul'da birer *E.faecium* suşunda VanA tipinde direnç bildirilmiştir (2,23,27).

Çoğul dirençli pnömokoklar

Sonelli yıldır penisilinin *Streptococcus pneumoniae* ile gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olmasına karşın 1969'dan itibaren penisiline orta derecede dirençli [minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) 0.1-0.6 mg/ml], 1970'lerden sonra ise yüksek düzeyde dirençli (MİK: $>1\text{mg /ml}$) pnömokok suşları tüm dünyada gözlenmeye başlamıştır (26). 1977'de ilk kez penisilin direnci ile birlikte çoğul antibiyotik direnci gösteren bir izolat tanımlanmış ve bu izolatların sıklığı sonraları tüm dünyada artış göstermiştir (3,17,26,28). Pnömokoklarda penisilin direnci, PBP'lerdeki değişimlere bağlıdır. Metisilin dirençli stafilocoklar bölümünde de söz edildiği gibi bu proteinler bakterinin hücre duvarı sentezinde rol oynamaktadır. PBP'lerdeki değişiklik sonucunda beta-laktam antibiyotiklere afinite azalmakta, böylece enzime bağlanma ve inhibisyon için daha yüksek konstantrasyonda beta-laktam gerekmektedir (12). *S.pneumoniae*'de 6 PBP bulunmaktadır. Bunlar yüksek molekül ağırlıktaki PBP1a, PBP1b, PBP2a, PBP2x, PBP2b ve düşük molekül ağırlıktaki PBP3'dür (12). Bunların tümünün afitesinde azalma olabilir. Değişmiş bu PBP'leri kodlayan genler "mozaik gen" olarak tanımlanmaktadır çünkü bu genlerde konak hücre DNA segmentlerinin arasında büyük olasılıkla dirençli başka bir konaktan alınan DNA segmentleri bulunmaktadır (12,26). PBP2b ve PBP2x, duyarlı bir bakteriye geçirildiğinde düşük düzeyde dirence yol açmaktadır. PBP1a sadece eğer bakteride düşük afiteli PBP2x veya PBP2x varsa yüksek düzeyde dirence yol açmaktadır. PBP2a da yine bakteride düşük afiteli PBP2x varsa dirençte rol oynamaktadır, buna karşın PBP1b'nin dirençteki rolü henüz bilinmemektedir. PBP3 ise sadece sefotaksime dirençli bir laboratuvar suşunda direnç determinantı olarak gösterilmiştir (12). PBP2b'nin bir özelliği, üçüncü kuşak sefalosporinler ile etkileşime girmemesidir, bu nedenle sefotaksime direnç olması için PBP2b gereklidir. Üçüncü kuşak sefalosporinler *S.pneumoniae*'de lizise yol açmamaktadır, bu da PBP2b'nin lizis için şart olduğunu göstermektedir. Düşük afiteli PBP2b içeren izolatlarda lizisin baskılanması da bunu destekleyen bir bulgudur. Bu nedenle, düşük-afiteli PBP2b içeren bir izolatin penisiline karşı direncinde sadece iki kat artışımasına karşın *in-vivo*, tedavi sırasında bu izolatların ölmemesi, önemli sonuçlar doğurabilir. Penisilin direncin yüksek olduğu yerlerde sefotaksim kullanılması önerilmektedir, buna karşın sefotaksimin hedefi penisilinle göre bir hedef eksiktir ve bu ilaca karşı direnç kolaylıkla gelişebilir. Bunun bir kanıtı da ABD'de sefotaksime dirençli izolatların

gözlenmeye başlamış olmasından ki bunlardan birinde direncin PBP2x'de tek bir nokta mutasyonu sonucu olduğu saptanmıştır(12).

Penisiline dirençli pnömokokların sıklığındaki artış iki olaya bağlanmaktadır: (i) dirençli klonların yayılması, (ii) PBP'leri değişiklikle uğramış suşların in-vivo olarak seleksiyona uğraması (21). Pnömokoklarda penisiline direnç oranları coğrafi farklılıklar göstermektedir. İspanya'da % 44'e, Fransa'da % 50'ye ulaşmıştır (7,8,9). Ülkemizde ise % 40 civarındadır, ancak ülkemizde penisiline yüksek düzeyde direnç oranları merkezlere göre (% 0-% 11 arası) değişmektedir (10). Penisilin direnci ve diğer antimikrobiik ilaçlara çoğul direnç özellikle bir kaç pnömokok serotipinde gözlenmektedir, ancak özellikle çocukların infeksiyona yol açan serotiplerde daha sık olduğu belirlenmiştir (21,24). Penisilin direnci ve çoğul direnç ilk kez serotip 6A, 6B ve 19A ile ilişkili bulunmuş, İspanya'da ise dirençli suşların en sık serogrup 23 oldukları gözlenmiştir. İspanya'daki 23F klonunun Avrupa'nın bir çok ülkesine ve Amerika'ya dağıldığı gözlenmiştir (21). Ülkemizde 1997 yılında yapılan bir araştırmada çocuk hastalardan alınan 88 klinik örnekten izole edilen *S.pneumoniae*'de en sık saptanan serogruplar 19 (% 10), 6 (% 10), 15 (% 9), 9 (% 9) ve 23 (% 8) olmuştur (15). Başka bir çalışmada ise en sık serogrup 19 ve 23 bulunmuş, dirençli izolatların bir kaç farklı klonu ait olduğu, bu nedenle ülkemizde *S.pneumoniae* direncinden tek başına klonal yayının sorumlu olmadığı anlaşılmıştır (18). Dirençli pnömokokların özellikle menenjitlerde büyük önemi bulunmaktadır. Penisilinin BOS'a geçişinin az olması nedeniyle penisiline dirençli suşların etken olduğu infeksiyonlarda etkili doza ulaşılması güçtür. Penisiline dirençli pnömokokların etken olduğu menenjitlerde penisilin kullanılması önerilmemektedir (24,28).

Penisiline dirençli izolatların diğer ilaçlara da dirençli olma olasılığı daha yüksektir (3). Makrolid direnci *S.pneumoniae mefE* geni tarafından kodlanan efluks pompasına veya *ermB* geni tarafından kodlanan metilaz enzimine bağlıdır (1,3,25). İlk mekanizma 14 ve 15 üyeli makrolidlere direnç oluştururken ikincisi makrolid-linkosamid-streptogramin B direncine (MLS_B) yol açmaktadır (25). Coğrafi olarak Kuzey Amerika'daki pnömokoklarda *mef* daha yaygın iken, Avrupa'da *erm* daha siktir (1,25). Bunlardan başka, daha nadir olarak, ribozomal proteinleri kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar sonucu gelişen direnç klinik izolatlarda bildirilmektedir (25).

Amerika Birleşik Devletleri'nde eritromisine direnç % 19'a kadar çıkabilemektedir (3). Türkiye'de yapılan son araştırmalara göre % 6 civarındadır (10). Son yıllarda TMP/SMX direnci de bu bakterilerde artış göstermiştir. A.B.D.'de % 18-60 arasında değişmektedir (3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise % 47'lere ulaşmış görülmektedir (10). Kinolon direnci ise *S.pneumoniae*'de henüz çok yüksek bulunmamaktadır (3). Vankomisine dirençli pnömokok henüz bildirilmemiş ancak bazı izolatların vankomisine "toleranslı" oldukları gözlenmiştir. Tolerans mekanizmasının ileride hem tedavide başarısızlıklara hem de vankomisine dirence yol açacağı düşünülmektedir (13).

KAYNAKLAR

- 1- Amsden GW.:Pneumococcal macrolide resistance-myth or reality? *J Antimicrob Chemother* 44:1 (1999).
- 2- Başustaoğlu A, Özyurt M, Beyan C, Altun B, Aydoğan H, Haznedaroğlu T, Ünal S, Yalçın A: Kan kültüründen izole edilen glikopeptid dirençli Enterococcus faecium, *Flora* 5:142 (2000).
- 3- Campbell Jr. DG, Silberman R: Drug-resistant Streptococcus pneumoniae, *Clin Infect Dis* 26:1188 (1998).

- 4- Cercenado E: Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*: rediscovery of an old problem? *Clin Microbiol Infect* 6:517 (2000).
- 5- Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin-resistant enterococci, *Clin Microbiol Rev* 13:686 (2000).
- 6- Çetinkaya Y, Ünal S: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları: Epidemiyoloji ve kontrol, *Flora I(Ek 3)*:1 (1996).
- 7- Felmingham D, Grüneberg RN and the Alexander Project Group: A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992-1993: The Alexander Project, *J Antimicrob Chemother* 38 (Suppl A):1 (1996).
- 8- Fenoll A, Bourgon CM, Munoz R, Vicioso D, Casal J: Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989, *Rev Infect Dis* 13:56 (1991).
- 9- Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Perez A, Casal J: Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996), *J Clin Microbiol* 38:3447 (1998).
- 10- Gür D, Güçiz B, Hasçelik G, Eşel D, Sümerkan B, Över U, Söyletir G, Öngen B, Kaygusuz A, Töreci K: Incidence of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, *39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abstract no 1046, San Francisco (1999).
- 11- Gür D, Turan N ve Teikoplanin Duyarlılığı Çalışma Grubu: Teikoplanin'in metisiline duyarlı ve dirençli *Staphylococcus* spp.'lere karşı in vitro etkinliği-İki antimikrobiik duyarlılık testinin karşılaşılması (özet), *ANKEM Derg* 14:120 (2000).
- 12- Hakenbeck R, Kaminski K, König A, Van der Linden M, Paik J, Reichmann P, Zahner D: Penicillin-binding proteins in β -lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Microbial Drug Resistance* 5:91 (1999).
- 13- Henriques Normark B, Novak R, Ortqvist AA, Kallenius G, Tuomanen E, Normark S: Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance to vancomycin, *Clin Infect Dis* 32:552 (2001).
- 14- Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS: Multiple-drug resistant enterococci: The nature of the problem and agenda for the future, *Emer Infect Dis* 4:239 (1998).
- 15- Kanra G, Özalp M, Gür D: Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a children's hospital, *8th International Congress on Infectious Diseases*, Poster no. 57.017, Boston (1998).
- 16- Klugman K, Goldstein F, Kohno S, Baquero F: The role of fourth-generation cephalosporins in the treatment of infections caused by penicillin-resistant streptococci, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 1):48 (1997).
- 17- Klugman KP, Koornhof HJ, Kuhnle V: Clinical and nasopharyngeal isolates of unusual multiply resistant pneumococci, *AJDC* 140:1186 (1986).
- 18- Kocagöz S, Gür D, Altun B, Eşel D, Sümerkan B, Öngen B, Kaygusuz A, Töreci K, Över U, Söyletir G, Atay T, Gülay Z, Ünal S: Epidemiology of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Poster no. 1813, Toronto (2000).
- 19- Leclercq R, Courvalin P: Resistance to glycopeptides in enterococci, *Clin Infect Dis* 24:545 (1997).
- 20- Livermore DM, Williams JD: β -lactams: Mode of action and mechanisms of bacterial resistance, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4. baskı" kitabında s.502, Williams and Wilkins, Baltimore (1996).

- 21- McGee L, Klugman KP, Tomasz A: Serotypes and clones of antibiotic-resistant pneumococci, "A Tomasz (ed): *Streptococcus pneumoniae: Molecular Biology & Mechanisms of Disease*, 1. baskı" kitabında s. 375, Mary Ann Liebert Inc. Publ, New York (2000).
- 22- Murray BE: Diversity among multidrug-resistant enterococci, *Emer Infect Dis* 4:37 (1998).
- 23- Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K: Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli Enterococcus faecium suçu, *ANKEM Derg* 13:501 (1999).
- 24- Pallares R, Capdevila O, Grau I: Treatment options for resistant pneumococcal infections, *Clin Microbiol Infect* 5 (Suppl 4):3 (1999).
- 25- Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, Wondrack L, Walker A, Jacobs M R, Sutcliffe J: Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America, *Antimicrob Agents Chemother* 44:3395 (2000).
- 26- Tomasz A: New faces of an old pathogen: Emergence and spread of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Am J Med* 107(1A):55 (1999).
- 27- Vural T, Şekercioğlu AO, Öğünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A, Ünal S, Kocagöz S, Mutlu G: Vankomisine dirençli Enterococcus faecium suçu, *ANKEM Derg* 13:1 (1999).
- 28- Witte W: Antibiotic resistance in Gram-positive bacteria: epidemiological aspects, *J Antimicrob Chemother* 44:1 (1999).