

## **STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE VE ENTEROKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ: 2003-2004 TÜRKİYE HARİTASI**

**Bülent SÜMERKAN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ  
bsumerkan@hotmail.com

### **ÖZET**

*Bu sunumda 2003-2004 yıllarında Türkiye’de Streptococcus pneumoniae ve enterokoklarla ilgili direnç durumlarını konu alan çalışmalar derlenmiştir. Pnömonoklarda bölgeden bölgeye değişmekle birlikte orta düzey penisilin direnci % 20-30'lara ulaşmıştır. Yüksek düzey penisilin direnci artık birçok bölgemizde ortaya çıkmış ve belli oranlara ulaşmıştır. Makrolid direnci de, oranlar bölgeden bölgeye farklılıklar göstermekle birlikte, sorun olmaya başlamıştır. Enterokok kökenlerinde ise vankomisin direnci klinik izolatlarda yüksek olmamakla birlikte tek tek olgu sunumları halinde karşımıza çıkmakta, ancak kolonize suşlarda belli oranlarda vankomisin direncine rastlanmaktadır. Endokardit gibi ağır enterokok infeksiyonlarında beta-laktamlarla sinerjistik etkisinden yararlanan aminoglikozidlere yüksek düzey direnç yine merkezden merkeze değişmekle birlikte azımsanmayacak düzeylere ulaşmıştır.*

*Bu bakterilerle oluşan infeksiyonlarda etkenlerin izolasyonu, doğru tanımlanması ve uygun yöntemlerle antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ne kadar önemliyse, klinisyenlerin çalıştıkları bölgelerde bu bakterilere ilişkin antibiyotik paternlerini bilmeleri de o denli önemlidir.*

*Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, enterokoklar, Streptococcus pneumoniae, Türkiye*

### **SUMMARY**

#### **Antibiotic Resistance in Streptococcus pneumoniae and Enterococci: Map of Turkey (2003-2004)**

*Studies which had been done in 2003 and 2004 in Turkey about resistance in Streptococcus pneumoniae and enterococci were reviewed for this presentation. Low-level resistance rate in S. pneumoniae is between 20-30 %, differing from region to region. High-level resistance have reached certain rates in many regions. Macrolide resistance is also a growing problem with different rates in different regions. Vancomycin resistance is not a problem except a few case reports. However, this resistance can be seen among colonizing strains. High-level resistance to aminoglycoside which is used in serious infections with enterococci such as endocarditis for the synergistic activity with beta-lactams, is also a growing problem and differs between centers.*

*Although it is important to isolate, to identify, and to evaluate antimicrobial susceptibilities of the strains by standard methods in the infections with these bacteria; it is also important for clinicians to know resistance patterns of these bacteria in their region.*

*Keywords: antibiotic resistance, enterococci, Streptococcus pneumoniae, Turkey*

#### **A-Streptococcus pneumoniae**

Penisiline duyarlılığı azalmış *S.pneumoniae* ilk defa 1965 yılında Boston’da bir klinik örnekten soyutlanmış, 1967 yılında ise Avustralya’dan ve Papua Yeni Gine’den ilk penisiline dirençli klinik izolatlara ile infeksiyonlar bildirilmiştir. Bundan sonraki on yıl boyunca penisilin dışındaki antibiyotiklere karşı önemli bir direnç sorunu görülmemesine karşın, 1977 yılında

Güney Afrika’dan penisilin dışında eritromisin ve kloramfenikole de direnç gösteren ilk *S.pneumoniae* kökeni bildirilmiştir. Bu şekilde üç ya da daha fazla farklı gruptan antibiyotiğe dirençli *S.pneumoniae* kökenleri çoğul dirençli *S.pneumoniae* olarak adlandırılmıştır. 1980’li yıllardan başlayarak penisiline dirençli ve çoğul dirençli *S.pneumoniae* kökenleri giderek yaygınlaşmış ve dünya genelinde önemli

bir sorun haline gelmiştir. Günümüzde Avrupa'nın bazı ülkelerinde penisilin direnci çok yüksek oranlara ulaşmış olup İspanya'da % 50, Macaristan'da % 60'ların üzerine çıkmıştır<sup>(10)</sup>.

Pnömonoklarda yüksek düzey penisilin direnci (YDPD) tüm dünyada başlıca serogrup 6, 9, 14, 19 ve 23 olmak üzere birkaç grupta yoğun olarak görülmekte iken orta düzey penisilin direnci (ODPD) daha geniş bir serogrup topluluğunda görülmektedir. Coğrafi olarak farklı bölgelerde farklı direnç paternlerinin görülmesinde en önemli faktörün klonal yayılım olduğu düşünülmektedir<sup>(10,20)</sup>.

Türkiye'de YDPD yüksek oranda değildir. Altun ve ark.<sup>(1)</sup>'nin yaptığı 12 hastaneden 504 *S.pneumoniae* izolatının incelendiği bir çalışmada sadece 13 kökende YDPD (% 2.5) ve 128 kökende ODPD (% 25.3) saptanmıştır. Oniki merkezin sekizinde hiç YDPD görülmemiştir. Aynı çalışmada penisiline dirençli kökenlerde çoğul direnç oranının daha yüksek olduğu, ancak bunun merkezden merkeze farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Örneğin penisiline duyarlı kökenlerde trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMZ) direnci % 11.3 iken, penisiline dirençli kökenlerde bu oran % 27.6 olarak görülmüştür.

Benzer şekilde son yıllarda tüm dünyada makrolidlere dirençli *S. pneumoniae* kökenlerinde de çarpıcı bir artış gözlenmektedir. 1999 yılında tüm dünyada *S.pneumoniae*'de makrolid direnci ortalama % 31.3 olarak bildirilmişken sadece bundan yedi yıl önce, 1992 yılında, bu oranın Avrupa'da % 9.9, ABD'de % 6.4 olduğu bilinmektedir. Genellikle makrolid direnç oranının yüksekliği penisiline direnç oranının yüksekliği ile paralellik göstermektedir. Pnömonoklarda günümüzde florokinolonlara direnç oranı son derece düşüktür.

**Pnömonoklarda beta-laktamlara ve makrolidlere direnç mekanizmaları:** *S.pneumoniae*'de beta-laktam direnci penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) mutasyon sonucu bu proteinlerin beta-laktamlara afinitesinde azalmaya yol açarak suretiyle oluşmaktadır. Direnç düzeyinin mutasyona uğrayan PBP'lerin sayısı ile direkt olarak ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca farklı beta-laktam antibiyotiklerin her PBP için afinitesi de direncin düzeyinde rol oynamaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç PBP 1a ve PBP 2x değişiklikleri ile ortaya çıkarken, penisilin direnci için PBP 2b değişikliği gerekmektedir.

Pnömonoklarda makrolid direnci ya ribozomal metilasyon sonucu ya da dışı atım (efluks) mekanizmaları sonucu görülmektedir.

*S.pneumoniae* kökenlerinde penisilin ve diğer antibiyotiklere duyarlılık testleri ve yorumları dünyanın pek çok yerinde ve ülkemizde kabul görmüş Clinical Laboratories Standards Institute (CLSI) (eski adıyla NCCLS) tarafından belirlenen kriterlere göre saptanır. Buna göre penisilin için MİK değerleri

0.06 mg/L'ye eşit ve küçük olanlar penisiline duyarlı, 0.12 mg/L ve 1 mg/L arasındakiiler ODPD, 2 mg/L ve üzerinde olanlar YDPD olarak tanımlanırlar.

**2003-2004 yıllarında Türkiye'de *S. pneumoniae*'de antibiyotiklere direnç durumu:** Yenişehirli ve Şener<sup>(24)</sup> çeşitli klinik örneklerden izole edilen 212 *S.pneumoniae* kökeninde agar dilüsyon yöntemiyle penisilin, eritromisin, sefotaksim, rifampisin, vankomisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve siprofloksasin direncini araştırmışlar, ODPD oranını % 41.5, YDPD oranını ise % 7.1 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada makrolid direnci % 13.7, sefotaksim direnci % 2.3, rifampisin direnci % 2.1, tetrasiklin direnci % 18.9, kloramfenikol direnci % 2.3 ve siprofloksasin direnci ise % 1 olarak bulunmuştur. Vankomisine dirençli suşa rastlanmamıştır. Penisiline dirençli (orta ve yüksek düzey) kökenlerde serogrup dağılımına bakıldığında serogrup 19 (% 20.4), serogrup 23 (% 16.5) ve serogrup 9 (% 7.9) en fazla izole edilen serogruplar olmuştur. Çocuk hasta izolatlarında penisiline direnç oranı % 54 iken erişkin hasta izolatlarında bu oran % 39.5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada çoğul direnç izolatların % 19.8'inde görülmüştür. Çalışma Ankara'da yapılmıştır.

Gaziantep'ten Zer ve ark.<sup>(25)</sup> 86 *S.pneumoniae* kökeninde E-test ile yaptıkları araştırmada ODPD oranını % 15.1, YDPD oranını ise % 9.3 olarak bildirmişlerdir. Komşu il olan Adana'da yapılan bir başka çalışmada ise bu oranlar sırasıyla % 36 ve % 7 olarak rapor edilmiştir<sup>(22)</sup>. İki komşu ilde yüksek düzey penisilin direnç oranları birbirine yakın bulunurken, orta düzey penisilin dirençleri arasında iki katı geçen bir oran görülmektedir. Adana'daki çalışmada makrolid direnci % 28, seftriakson direnci % 5, levofloksasin direnci % 2, TMP/SMZ direnci % 55, kloramfenikol direnci ise % 12 olarak bildirilmiştir. Çalışmaya 61 *S.pneumoniae* kökeni dahil edilmiştir<sup>(22)</sup>.

2003-2004 yıllarında konuyla ilgili İstanbul ilimizden yapılan üç çalışmanın birinde çocuklarda nazofarenkste kolonize pnömonoklar, ikincisinde çocuk hastaların alt solunum yollarından izole edilen *S.pneumoniae* kökenleri ve sonucunda ise erişkin hastalardan izole edilen invazif izolatlarla ilgili direnç paternleri bulunmaktadır<sup>(7,13,16)</sup>.

İlk çalışmada 324 çocuktan izole edilen 92 *S.pneumoniae* kökeninde ODPD % 38.8, YDPD % 1.02 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada eritromisin, TMP/SMZ, kloramfenikol ve 3.kuşak sefalosporin direnç oranları sırasıyla % 9.8, % 31.5, % 6.5 ve % 1 olarak bulunmuştur. Penisiline dirençli kökenlerde ise bu oranlar sırasıyla % 28.1, % 46.8, % 18.7 ve % 3.1 olarak saptanmıştır<sup>(13)</sup>. İkinci çalışmanın sonuçlarına göre incelenen 20 kökende orta düzey penisilin direnci % 20, yüksek düzey penisilin direnci % 15 oranlarındadır. Bu çalışmada makrolid direnci % 4, TMP/SMZ direnci % 5 ve ofloksasin direnci % 1 olarak bulunmuştur<sup>(7)</sup>. Öncü ve ark.<sup>(16)</sup>

85 invazif pnömok izolatında orta düzey penisilin direncini % 35, yüksek düzey penisilin direncini % 11 olarak bulurken, makrolid direncini % 20 , TMP/SMZ direncini % 46 olarak bulmuşlar, izole ettikleri kökenlerde kinolonlara direnç görmemişlerdir. Görüldüğü gibi aynı şehirde hatta aynı hastanede farklı direnç oranları elde edilmektedir. Bu farkın kökenlerin farklı popülasyonlardan soyutlanmasına bağlı olabileceği düşünülebilir. İlk çalışma kolonize olmuş kökenleri, ikinci çalışma çocuk hastalardan izole edilmiş klinik izolatları, son çalışma ise erişkin hastalardan izole edilmiş invazif izolatları kapsamıştır.

Makrolidlere direnç mekanizmaları ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda Eşel ve ark.<sup>(8)</sup> Kayseri’de 1998-2003 yılları arasında izole edilen *S.pneumoniae* klinik izolatlarında (n=525) makrolid direncini % 3.2 oranında bulmuşlar, dirençli bulunan 17 suşun onunda *ermB*, altısında *mefA* geni saptamışlar, bir suşta ise 23S RNA’da A2059G mutasyonunu Türkiye’de ilk kez olmak üzere belirlemişlerdir. Gülay ve ark.<sup>(11)</sup> İzmir ve Ankara illerimizden izole edilen 151 pnömokok suşunda eritromisin direncini % 26.4 oranında bulmuşlar, eritromisine dirençli 40 suşun 38’inde ribozomal metilasyona bağlı (*ermB*) direnç, birinde M tipi (*mefA*) direnç, birinde ise her iki mekanizmanın olduğunu göstermişlerdir.

Konu ile ilgili belki de en önemli çalışama Gür ve çalışma grubunun<sup>(12)</sup> yaptığı çalışmadır. Türkiye’den 12 ilden (Adana, Ankara, Bursa, Diyarbakır, Eskişehir, İstanbul, İzmir, Kayseri, Kocaeli, Malatya, Samsun ve Trabzon) 17 merkezin katıldığı bu çalışmada solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen pnömokoklarda (toplam 260 köken) orta düzey penisilin direnci % 22.7, yüksek düzey penisilin direnci % 11.5, makrolid direnci % 17.3, sefuroksim direnci % 18.5 ve tetrasiklin direnci % 21.5 oranlarında bulunmuştur.

## **B-Enterococcus**

Önceleri enterik Gram pozitif koklar olarak sınıflanan enterokoklar daha sonra *Streptococcus* cinsi içerisinde yer aldılar. Lancefield serolojik tiplleme sisteminde D grubu streptokoklar adı altında bulundular. 1980’li yıllarda genetik özellikleri nedeniyle *Streptococcus* cinsinden alınıp *Enterococcus* cinsi içersine yerleştirildiler. Cins içersinde onun üzerinde tür tanımlanmıştır ve insanda meydana gelen infeksiyonların çoğundan *E. faecalis* (klinik izolatların % 80-90’ı) ve *E. faecium* (klinik izolatların % 5-15’i) izole edilmektedir<sup>(6)</sup>.

Endokarditin önemli etkenleri arasında her zaman yer almış olan enterokoklar 1970’li yılların ortalarından sonra nozokomiyal etken olarak da sıklıkla izole edilmeye başlamıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere doğal (intensek) dirençli olan bu bakterilerin nozokomiyal etken olarak izolasyonlarındaki artışın 3.kuşak sefalosporinlerin klinik kullanıma girmesiyle aynı zamanlara denk düşmesi ilgi çekicidir. Enterokoklar

ABD’de nozokomiyal idrar yolu ve yara infeksiyonlarında ikinci sıraya yerleşirken nozokomiyal bakteriyemilerde de üçüncü sırada yer almaktadır<sup>(17)</sup>.

Enterokok endokarditi ile ilgili tedavide zorluklar 1950’li yıllarda görülmüş, bu infeksiyonun penisilin ile tedavisine cevap streptokok endokarditlerindeki penisilin tedavisine olan yanıtı göre daha düşük bulunmuştur. Bunun da nedeni, enterokokların beta-laktam ve glikopeptid antibiyotiklerin bakterisit etkisine tolerans göstermesidir. Bu antibiyotiklerle ancak aminoglikozidlerin birlikte kullanımı ile sinerjistik bir etkiden yararlanmak suretiyle endokardit ve menenjit gibi ağır infeksiyonları tedavi etmek mümkün olabilir. Sinerjistik bakterisit etkinin oluşabilmesi için de bu antibiyotiklere yüksek düzey direnç olmaması gerekir. Aminoglikozid antibiyotiklere yüksek düzey direnç aminoglikozid modifiye eden enzimler aracılığı ile meydana gelir, bu tür direnç bazı merkezlerde % 50 oranlarını geçebilmektedir. Ayrıca *E.faecium* türlerinin çoğu penisilinlere yüksek düzey direnç gösterir; çünkü bu bakterilerdeki PBP’ler penisilinlere düşük afinite gösterirler.

Vankomisin yaklaşık 35 yıldan bu yana klinik kullanımda olan bir antibiyotiktir. Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarında başarıyla kullanılagelmektedir. Ancak 1988 yılında vankomisine dirençli *E.faecalis* ve *E.faecium* kökenleri ilk kez İngiltere ve Fransa’dan bildirilmiştir. Ülkemizde de 1990’lı yılların sonundan başlamak üzere vankomisine dirençli enterokok izolatları bir çok merkezden rapor edilmiştir.

Enterokoklar aminoglikozidlere (düşük konsantrasyonlarda), klindamisine, sefalosporinlere, fluorokinolonlara ve TMP/SMZ’e doğal olarak dirençli bakterilerdir. Bu bakterilerde kazanılmış direnç yüksek düzey olmak üzere aminoglikozidlere, glikopeptidlere ve başka birçok antibiyotik grubuna karşı gelişebilir.

## **2003-2004 yıllarında Türkiye’de enterokoklarda antibiyotiklere direnç durumu:**

Ülkemizde 2003 ve 2004 yıllarında yayınlanan çalışmalar incelendiğinde farklı bölgelerde enterokoklarla ilgili duyarlılık çalışmalarını gözlemek mümkündür.

Erzurum’da Yazgı ve ark.<sup>(23)</sup> 163 yatan hastada rektal sürüntü örneğinden 116 enterokok kökeni izole etmişler, tür düzeyinde yaptıkları çalışmada bunların 67’sinin *E. faecalis*, 45’inin *E. faecium* ve dördünün diğer enterokok türlerinden olduğunu saptamışlardır. Çalışmada kökenlerin beta-laktamaz üretilen üretilmedikleri ve aminoglikozidlere yüksek düzey direnç oranlarını araştırmışlar, gentamisin için yüksek düzey direnç oranı % 25.9 iken streptomisin için bu oran % 34.5 olarak bulunmuş, suşların hiçbirinde beta-laktamaz varlığı saptanmamıştır.

Ankara’dan yapılan bir çalışmada 62 enterokok klinik izolatının % 74’ü *E.faecalis*, % 19’u *E.faecium* ve % 7’si *E.durans* olarak tanımlanmış, ampisilin direnci % 21 oranında,

yüksek düzey aminoglikozid direnci % 8 oranında bulunmuş, kökenler arasında vankomisin ve teikoplanine dirençli suş bulunmamıştır<sup>(14)</sup>.

Çaylan ve ark.<sup>(4)</sup> klinik izolatlarda yüksek düzey streptomisin direncini % 51.5, yüksek düzey gentamisin direncini ise % 41 oranında bulmuşlardır. Çalışmalarında vankomisine direnç bulunmazken, penisilin direnci % 68.4 oranında saptanmıştır. Çalışma Trabzon'da yapılmıştır. Kocaeli'de yapılan çalışmada hastanede yatan hastalara ait klinik örneklerden izole edilen enterokokların (n=107) % 72.9'u *E.faecalis*, % 25.2'si *E.faecium* olarak tanımlanmıştır. *E.faecalis* kökenlerinde direnç oranları penisilin ve ampisilin için sırasıyla % 10 ve % 4, *E.faecium* kökenlerinde ise sırasıyla % 74 ve % 78 olarak bulunmuş, bu çalışmada vankomisine dirençli köken saptanmamıştır. Yine bu çalışmada kökenlerde yüksek düzey aminoglikozid direnci de araştırılmış, gentamisin ve streptomisin için bu oranlar *E.faecalis* kökenlerinde % 13 ve % 22, *E.faecium* kökenlerinde ise % 41 ve % 67 oranlarında bulunmuştur<sup>(15)</sup>.

Manisa'dan bir çalışmada test edilen 123 klinik izolatta vankomisin ve teikoplanin direnci görülmezken, yüksek düzey gentamisin direnci *E.faecalis* kökenlerinde % 21, *E.faecium* kökenlerinde ise % 23 oranında bulunmuştur<sup>(9)</sup>.

Ülkemizde ilk vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesinden bildirilmiştir<sup>(21)</sup>. Bunu 1999 yılı içinde İstanbul ve Cerrahpaşa Tıp Fakülteleri, Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisinden bildirilen suşlar izlemiştir ve VRE sorunu ile karşılaşan merkez sayısı giderek artmaktadır. Çetinkaya önderliğinde Ankara'da 8 hastanede yapılan bir çalışmada rektal sürüntü örneklerinde VRE araştırılmış, 573 örnekte 11 VRE saptanmıştır<sup>(5)</sup>. İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji servisinde biri klinik izolat, ikisi kolonizasyon olmak üzere üç VRE bildirilmiş<sup>(3)</sup> Konya'dan Tuncer ve ark.<sup>(18)</sup> hastanelerinde izole ettikleri ilk VRE klinik izolatu olgu sunusu şeklinde bildirmişlerdir. O nedenle araştırmalar son zamanlarda vankomisine dirençli enterokoklara etkili başka ilaçlarla ilgili in-vitro çalışmalara yönelmektedir. Tünger ve ark.<sup>(19)</sup> vankomisine dirençli 96 enterokok kökeninin % 90'ını linezolid ve kinupristin/dalfopristine duyarlı bulmuşlardır. Baysallar ve ark.<sup>(2)</sup> Ankara ve İzmir'den izole edilmiş olan 55 vankomisine dirençli izolata (8'i kan izolatu, 47'si rektal sürüntü örneği olmak üzere) linezolid ve kinupristin/dalfopristinin etkilerini araştırmışlar, linezolid 2 köken dışında, kinupristin/dalfopristin ise 4 köken dışında test edilen enterokoklara etkili bulunmuştur.

## Sonuç

Sonuç olarak gerek *S.pneumoniae* suşlarında, gerekse enterokoklarda ülkemizde bölgeden bölgeye değişen direnç paternleri görülmektedir. Bu bakterilerle oluşan infeksiyonlarda

klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına düşen görev etkenlerin izolasyonunu, doğru tanımlanmasını, standart ve güvenilir yöntemlerle duyarlılık testlerinin yapılmasını sağlamaktır. İnfeksiyon ile uğraşan hekimlerin de çalıştıkları yörelerde bölgenin bu bakterilere ilişkin antibiyotik duyarlılık paternlerini iyi bilmeleri ve özellikle ampirik tedavilerinde bu verilerden yararlanmaları uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Altun B, Gür D, Kocagöz S, Haşçelik G, Ünal S and Turkish S.pneumoniae Study Group: Molecular epidemiology of multi-resistant Streptococcus pneumoniae strains in Turkey, 42nd ICAAC, Abstracts Book Abstract No. C2-1629, San Diego (2002).
2. Baysallar M, Kılıç A, Aydoğan H, Çilli F, Doğançlı L: Linezolid and quinupristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant Staphylococcus aureus prior to clinical use in Turkey, Int J Antimicrob Agents 2004;23:510-2.
3. Celkan T, Apak H, Özkan A, Özer Y, Diren Ş, Yıldız İ: Bir hematoloji servisinde vankomisine dirençli enterokok sepsisi ve kolonizasyonu, ANKEM Derg 2004;18:176-9.
4. Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ: Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34:24-8.
5. Çetinkaya Y: Türkiye'de vankomisine dirençli enterokoklar: Hacettepe örneği, ANKEM Derg 2003;17:151-2.
6. Çetinkaya Y, Falle P, Mayhall CG: Vacomycin-resistant enterococci, Clin Microbiol Rev 2000;13:686-707.
7. Erdoğan H, İnan N, Nazik H, Öngen B, Gürler N: Çocuklarda alt solunum yollarından izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2004;18:12-8.
8. Eşel D, Bozdoğan B, Sümerkan B, Appelbaum PC: Makrolidlere dirençli Streptococcus pneumoniae izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve direnç mekanizmaları, 3.Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı s.143, Ankara (2004).
9. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B: Hastane kökenli Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium suşlarında antimikrobiyal direnç, ANKEM Derg 2004;18:49-52.
10. Goldsmith CE, Moore JE, Murphy PG: Pneumococcal resistance in the UK, J Antimicrob Chemother 1997;40(Suppl A):11-8.
11. Gülay Z, Biçmen M, Gür D: Resistance mechanisms to macrolide antibiotics in erythromycin-resistant S. pneumoniae in Turkey, 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Program and Abstract Book Poster No.1544, Glasgow (2003).
12. Gür D, Ünal S ve Türkiye E-Basket-II Çalışma Grubu: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen Streptococcus pneumoniae ve Streptococcus pyogenes' in çeşitli antibiyotiklere in-vitro direnç oranları (E-Basket II sürveyansının Türkiye sonuçları), 31.Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı s.264, Kuşadası (2004).
13. İlki A, Akbenlioğlu C, Yağcı A, Söyletir G, Bakır M: Solunum yolu

- enfeksiyonu olan çocuklarda nazofarenkste *Streptococcus pneumoniae* kolonizasyonu ve epidemiyolojisi, *Mikrobiyol Bül* 2004;38:1-7.
14. Kaçmaz B, Akça G, Çağlar K, Sultan N: Enterokoklarda antimikrobiyal duyarlılık, *ANKEM Derg* 2003;17:28-32.
  15. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A: Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu, *ANKEM Derg* 2004;18:141-4.
  16. Öncü S, Punar M, Eraksoy H: Comparative activities of beta-lactam antibiotics and quinolones for invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates, *Chemotherapy* 2004 50:98-100.
  17. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection, *Am J Med* 1991;91 (Suppl 3B):725-55.
  18. Tuncer İ, Altun B, Reisli İ, Köksal Y, Kaya M, Arslan U: Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde izole edilen ilk glikopeptid dirençli *E. faecium* suşu, *ANKEM Derg* 2003;17:405-8.
  19. Tünger A, Aydemir S, Uluer S, Çilli F: In vitro activity of linezolid and quinupristin/dalfopristin against Gram-positive cocci, *Indian J Med Res* 2004;120:546-52.
  20. Ulusoy S: Dirençli pnömokok infeksiyonlarında antimikrobiyal ilaç seçimi, *Flora* 2003;8:22-6.
  21. Vural T, Şekercioğlu AS, Ögünç D ve ark: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 1999;13:1-4
  22. Yaman A, Kibar F, Büyükçelik Ö, Dündar İH: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması (Özet), *ANKEM Derg* 2004; 18(Ek 1):2.
  23. Yazgı H, Ertek M, Uslu H, Kadanalı A: Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci ile beta laktamaz üretimi ilişkisi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33:333-6.
  24. Yenişehirli G, Şener B: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci ve serotip dağılımı, *Mikrobiyol Bül* 2003;37:1-11.
  25. Zer Y, Orhan G, Çeliksöz C, Bayram A, Balcı İ: Çeşitli vücut sıvılarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisilin duyarlılıklarının E test ile araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2003;17:433-5.