

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE: İZOLASYON, TANI VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ*

Deniz GÜR

Streptococcus pneumoniae: Isolation, identification and antibiotic resistance.

Pnömoni, bakteremi, menenjit ve otitis mediada önemli rolü olan *Streptococcus pneumoniae*, son yıllarda antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç nedeniyle daha sık konu edilmektedir. Penisiline dirençli bir suş ile gelişen menenjitin tedavisi elde mevcut olan antibiyotiklerin sınırlı olması nedeniyle sorun yaratmaktadır, çoğul dirençli suşlar ile gelişen otitis mediada da etkili olan antibiyotikler oral yoldan yetersiz kalabilmektedir. Penisilinin geliştirilmesinden kısa bir süre sonra bu organizmanın *in-vitro* direnç geliştirebileceği gösterilmiş, buna karşın klinikte penisiline dirençli ilk izolat 1967'de Avustralya'dan bildirilmiştir (14). Bu izolatın penisilin için MIC değeri $0.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 'dir. 1977 yılında ise Güney Afrika'dan penisiline yüksek düzeyde dirençli, aynı zamanda diğer antibiyotiklere de çoğul dirençli suşlar bildirilmiştir (5). Bu tarihten itibaren de birçok ülkeyden *S.pneumoniae*'deki antibiyotik direnci ile ilgili sonuçlar gelmeye başlamıştır.

PNÖMOKOKLarda DİRENÇİN TANIMI

Antibiyotiklere karşı duyarlılık ve dirençlilik tanımlarının infeksiyon yeri ve ilaçın veriliş şekli gibi değişkenlere bağlı olmasına karşın menenjit etiyolojisindeki önemi nedeniyle pnömokokların penisilin G'ye duyarlılıklarını üç kategoriye ayırmaktadır (15) (Tablo 1).

Tablo 1. Penisilin G'nin *S.pneumoniae* için MIC değerlendirme sınırları.

Duyarlı	Orta dirençli	Yüksek dirençli
<0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0.1-1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	> 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Diğer antibiyotikler için NCCLS'in önerdiği direnç sınırları pnömokoklar için de geçerlidir (23). Buna karşın izolatları oral ajanlar için sadece dirençli ya da duyarlı olarak sınıflandırmak daha doğru olur (15). Penisilin G ve beta-laktam antibiyotiklerin MIC değerleri genellikle birbirine paraleldir (Tablo 2). Penisilin için MIC değerleri yükseldikçe, bu antibiyotiklerin MIC değerleri de artmaktadır.

Buna karşın siprofloksasin, fleroxasin gibi kinolon grubu antibiyotiklerin MIC₉₀ değerleri her üç kategori için aynı olup 1-4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ civarındadır. Vankomisin, teikoplanin ve rifampinin MIC₉₀ değerleri de penisilin duyarlılığı ile değişmemektedir (3).

* 10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, "Açık Oturum 1: Gram Pozitif Koklarla Gelişen İnfeksiyonlar" sunularından (6-9 Haziran 1995, Antalya).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Sıhhiye, Ankara.

Tablo 2. Penisilin G'ye duyarlılığına göre çeşitli beta-laktam antibiyotiklerin *S.pneumoniae* için MIC₉₀ değerleri ($\mu\text{g/ml}$)*.

Antibiyotik	Penisiline duyarlı	Penisiline orta dirençli	Penisiline yüksek dirençli
Ampisilin	0.01 - 0.03	0.5 - 1	4 - 16
Sefalotin	0.125 - 0.25	1 - 8	8 - 32
Seftriakson	0.01 - 0.06	0.5 - 1	1 - 2
Seftazidim	0.02 - 0.5	16 - 32	>32
İmipenem	0.01 - 0.03	0.25 - 1	0.5 - 2
Meropenem	0.01 - 0.02	0.25 - 0.5	1 - 2

*Kaynak (3)'den uyarlanmıştır.

PNÖMOKOKLARIN İZOLASYONU

Dirençli pnömokok infeksiyonlarının tanısı için en ideal oları, infeksiyon yerinden organizmanın izolasyonu ve antibiyotik direncinin gösterilmesidir. Buna karşın, akciğer infeksiyonu ve otitis mediada örnek alınması için invaziv işlemler gerektiğinden kültür için materyal alınamamaktadır. Klinik olarak uygun örneklerin Gram yöntemi ile boyalı direkt yaymalarının incelenmesi halâ en hızlı yöntemdir ve gerektiğinde kapsüle karşı antiserumla kapsül şişme reaksiyonu bu örneklerde de uygulanabilir. Örneklerde direkt antijen saptayan testlerin duyarlılığı düşük bulunmakta, bu nedenle tedavide yol göstermemektedir (15).

PNÖMOKOKLARIN TANISI

S.pneumoniae, koloni morfolojisi, alfa-hemoliz, optokinе duyarlılık, safrada erime ve kapsül polisakkartitlerine karşı özgü antiserumla reaksiyonlara göre tanımlanmaktadır (25). Buna karşın, atipik özellik gösteren izolatlar (değişik koloni morfolojisi, optokinе direnç, ya da kapsül bulunmayı gibi) bulunabilir ve yanlış olarak viridans streptokok olarak tanımlanmalarına yol açabilir (15). İnkübasyonun CO₂ li ortamda yapılması, optokin disklerinin çevresindeki zon çapını azaltmakta, buna karşın eğer suş pnömokok ise oda sisliğinde inkübasyon optokin zon çapını genişletmektedir. Buna karşı olarak eğer izolat bir viridans streptokok ise, aerobik inkübasyon, zon çapında daralmaya yol açmaktadır. 6 mm çapındaki optokin diskleri ile ≥ 14 mm, 10 mm çapındaki diskler ile ise ≥ 16 mm çapında zon veren izolatlar pnömokok olarak tanımlanabilir (10). Pnömokoklarda optokinе dirençli varyantlar olabilir ve bunlar optokin diskinin çevresindeki inhibisyon zonunun içinde bir alt populasyon olarak gözlenir. Optokin zon çapları şüpheli olanlar veya atipik koloni morfolojisine sahip olan izolatlarda safrada erime testi uygulanabilir. Bu da ya direkt olarak kolonilerin üzerine safra tuzu çözeltisi damlatılarak, ya da organizmaların safra tuzu çözeltisinde süspansiyonları hazırlanarak uygulanabilir. Bu test sırasında dikkat edilecek nokta, organizmaların serum fizyolojik yerine buyyonda süspanse edilmeleri halinde yalancı pozitifliğin gözlenebilmesidir (15).

Kapsül polisakkartit tipi veya grubunun belirlenmesi de sorun yaratan izolatların tanısının desteklenmesi için kullanışlıdır ancak kapsül şişme tekniğinin okunması için faz-kontrast mikroskopu gerekebilir (15). Son zamanlarda pnömokok tanısı için türé özgü DNA problemleri da geliştirilmiştir ve ticari olarak mevcuttur.

PNÖMOKOKLARIN SAKLANMASI

Pnömokokların saklanması için önerilen yöntem, -70°C'da serumlu-gliserol besiyerinde dondurulmasıdır. Bu besiyeri şunları içermektedir:

Serum (at veya koyun)	40 ml
Tryptose soy broth	50 ml
Glicerol	10 ml

Serum-gliserol besiyeri 4°C'da saklanmalıdır. Kanlı agarda üremiş bir günlük pnömokok kültüründen bu besiyerinde süspansiyon hazırlanıp iyice karıştırıldıktan sonra dondurucuya konur (16).

DUYARLILIK TESTLERİ

Standart yöntemler

Pnömokoklar için antibiyotik duyarlılık testleri dilüsyon yöntemi ile, bazı antibiyotikler için de disk diffüzyon ile yapılabilir. MIC saptanması mikro veya makrodilüsyon yöntemleri ile, katyon ve % 5 defibrine koyun, at kanı veya hemolize edilmiş at kanı eklenerek yapılabilir. Eğer sulfonamidler ile çalışılacaksa sadece erimiş at kanı uygundur. MIC'ler agar dilüsyon yöntemi ile de saptanabilir. Agar dilüsyon, pnömokoklar için referans yöntem olarak kabul edilmektedir (15).

Ticari mikrodilüsyon sistemleri

Ticari mikrodilüsyon sistemlerinde penisilin için MIC değerleri hatalı çıkabilmektedir. Bu nedenle kullanırken dikkatli olmak gerekmektedir.

E test

MIC değerlerinin saptanması için yeni geliştirilmiş olan E test (AB Biodisk, Solna, İsveç) MIC belirleyen diğer testlere oranla çok daha kolay kullanılabilen bir testtir. Pnömokoklarda penisilin direncinin belirlenmesi için çok uygun olduğu belirtilmektedir (17, 19, 21).

Disk diffüzyon testi

Disk duyarlılık testi de pnömokoklar için standart hale getirilmiş bir testtir. NCCLS yöntemi ile duyarlı ve dirençli suşlar kesin ayırdedilebilmektedir (23). Penisilin duyarlılığının saptanması için disk diffüzyon bir tarama testi olarak kullanılabilir. Bunun için 1 µg oksasillin veya 5 µg metisilin diskleri kullanılabilir. Bunlar için direnç sınırı sırasıyla 20 ve 25 mm'dır (15). Zon çapları bunlardan büyük olan suşlar duyarlı kabul edilir, ileri bir test yapılmasına gerek yoktur. Ancak, bu zon çaplarından dar zon çapı veren suşlarda penisilin MIC değerlerinin belirlenmesi gerekmektedir. NCCLS standartlarında *Haemophilus* türleri ve *Neisseria gonorrhoeae*'de olduğu gibi pnömokoklar için de zon çapı ve MIC sonuçlarının değerlendirildiği ayrı bir tablo verilmesi önerilmektedir (15). Disk diffüzyon testi geniş spektrumlu sefalosporin direnci için de tarama amacıyla kullanılabilir. 30 µg'hk seftizoksim diskleri kullanılarak sefotaksim ve seftriaksona dirençli izolatlar ayırdedilebilir. Zon çapı <15 mm olanlar (veya hiç zon vermeyenler) dirençli, >16 mm olanlar duyarlı kabul edilmektedir (15).

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ İÇİN ÖNERİLER

Pnömokolarda antibiyotik duyarlılık testleri için önerilenler şöyledir:

Tarama

Şu diskler kullanılarak önce disk diffüzyon testi yapılmalıdır:

Oksasilin (1 µg)	Penisilin G duyarlılığı için
Seftizoksim (30 µg)	Sefotaksim ve seftriakson duyarlılığı için
Kloramfenikol (30 µg)	
Eritromisin (15 µg)	
Tetrasiklin (30 µg)	
TMP-SMX (25 µg)	

Ya da, penisilin G ve sefotaksim (veya seftriakson) için E test, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin ve TMP-SMX için disk kullanılarak tarama yapılabilir.

Tarama testlerinin doğrulanması

Rutin olarak kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin veya TMP-SMX için sonuçların doğrulanması gerekmekz; çünkü bu antibiyotikler için disk diffüzyon testi son derece güvenilirdir. Buna karşın gerekirse penisilin G ve sefotaksim veya seftriakson için E test kullanılabilir.

Oksasilin zonları < 20 mm olan suşlar için penisilin G, seftizoksim zonları <15 mm olan suşlar için de sefotaksim veya seftriakson MIC değerlerinin saptanması için buyyonda veya agarda dilişyon yöntemleri veya E test kullanılmalıdır (15).

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE'DE PENİSİLİNE DİRENÇ MEKANİZMASI

Pnömokolarda beta-laktamaz sentezi saptanmamıştır. Penisiline direnç tamamen penisilin bağlayan proteinler (PBP) ile ilişkilidir (13, 29). *S.pneumoniae*'de 6 adet PBP bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. *S.pneumoniae*'nın penisilin bağlayan proteinleri (26).

PBP	Molekül ağırlığı
PBP 1a	98,000
PBP 1b	95,000
PBP 2a	81,000
PBP 2b	79,000
PBP 2x(2')	85,000
PBP 3	43,000

Bunlardan yüksek molekül ağırlıkta olan PBP'lerdeki değişikliklerin dirence rol oynadığı belirlenmiştir (13). Bu değişikliğin, mutasyonlar sonucu amino asit değişikliği ile olduğu düşünülmektedir (28). Pnömokolarda penisilin direnci basamak tarzında oluşmakta, PBP'lerdeki değişimlere paralel olarak MIC değerleri yükselmektedir (28). Değişikliğe uğramış PBP'lerin rolünü saptamada kullanılacak en etkili yol, dirençli pnömokolardan klonlanan *php* genlerinin penisiline duyarlı R6 suşunu bu antibiyotiklere dirençli hale getirme yeteneğini ölçmektir (7). Simdilik

sadece *php1a*, *php2x* ve *php2b* genlerinin beta-laktam ajanlara karşı dirençteki rolleri bu yolla belirlenebilmektedir; çünkü *php1b* ve *php2a* genleri henüz klonlanmamıştır. Bu çalışmalar, *php1a* ve *php2x* genlerini alan transformantların penisiline karşı az oranda direnç kazandıklarını ($MIC \leq 0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$) göstermiştir (7). Aynı zamanda *php2b* genini de almış olan transformantlar ise penisilin için daha yüksek MIC değerlerine sahiptir ($MIC 0.25-8 \mu\text{g}/\text{ml}$). MIC değerlerindeki bu farklılık, muhtemelen PBP'lerin afinitesinde oluşan değişikliklerin derecesine bağlıdır. Penisilinin $>8 \mu\text{g}/\text{ml}$ konsantrasyonlarına direnç gösteren suşlar ise muhtemelen düşük afiniteli başka yüksek molekül ağırlıkta PBP içermektedir, ancak bunun doğrulanması gerekmektedir (7).

Üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç

Penisiline dirençli, değişikliğe uğramış PBP'lerin beta-laktam antibiyotiklerin büyük çoğunluğuna karşı da afinitelerinde azalma vardır. Buna bağlı olarak, penisiline dirençli pnömokoklar sıkılıkla sefalosporinlere karşı bir çapraz direnç göstermektedir. Her PBP için beta-laktam antibiyotiklerin afiniteleri farklıdır. Bu nedenle beta-laktamların etki mekanizmasında rol oynayan yüksek molekül ağırlıklı PBP'ler de farklıdır ve direnç gelişmesi için farklı PBP'lerin afinitelerinde azalma olması gerekmektedir. Pnömokokların benzilpenisiline hafif direnç geliştirmesi için bile PBP2b'nin afinitesinde azalma olması gerekmektedir. Ancak, üçüncü kuşak sefalosporinlerin PBP2b'ye afiniteleri çok azdır ve bu nedenle üçüncü kuşak sefalosporinlere yüksek düzeyde direnç gelişmesinde bu PBP'de değişiklik olması gerekmektedir (7). Bu antibiyotiklere dirence sadece PBP1a ve PBP2x rol oynamaktadır. Bundan ötürü, penisilin ve sefalosporinlere karşı gelişen direncin her zaman bağlantılı olması gerekmektedir. Penisiline duyarlı ya da dirençli olan, sefalosporinlere dirençli klinik izolatlar bildirilmiştir ve bu olay büyük olasılıkla düşük afiniteli PBP2b'nin bulunup bulunmamasına bağlıdır (7, 9). Bu izolatlardan birinde PBP1b'nin afinitesinde azalma saptanmıştır (9). Oksasılın ve penisiline dirence rol alan PBP'ler değişik olduğundan, benzer durum burada da söz konusudur ve bu yazda önceden de belirtildiği gibi oksasılın diskı penisilin direncini saptamada her zaman çok iyi bir göstergе olmayı bilir (8). *php1a* ve *php2x* genlerinin birbirine yakın bulunması nedeniyle sefalosporinlere direncin penisilin direncinden daha hızlı yayılacağı beklenmektedir; çünkü penisilin direncinin yayılması için üç *php* geninin geçmesi gerekmektedir.

Değişikliğe uğramış PBP'lerin kökeni

php1a, *php2b* ve *php2x* genlerinin nukleotid dizilerinin penisiline duyarlı ve dirençli izolatlardaki kıyaslaması, dirençli izolatların genlerinin bir mozaik yapıda olduğunu göstermiştir. Bu mozaik yapının, türler arası rekombinasyon olayları sonucu, yakın ilişkili başka streptokok türlerinden transformasyonla homolog *php* genlerinin alınmasıyla ortaya çıktıığı düşünülmektedir (6). Penisilin direncinin ortaya çıkması için birden fazla rekombinasyon olayının olduğu ve DNA bögelerinin birden fazla türden alındığı gözlenmektedir (7).

PBP'ler ile oluşan direncin epidemiyolojisi

Penisiline karşı PBP'ler ile oluşan direnç ya dirençli organizmaların yayılması (klonal yayılım) ya da mozaik *php* genlerinin yayımı (yatay yayılım-horizontal yayılım) ile olmaktadır (7,20). Bazı bakteri türlerinde rekombinasyon doğada nadirken gonokok ve serogrup B ve C meningokoklarda daha sıktır. Bu nedenle bu

türlerde yatay yayılım daha olasıdır. Pnömokoklarda doğal rekombinasyonun derecesi bilinmediğinden klonal yayılımı yatay yayılmdan ayırdetmek için epidemiyolojik yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Dirençli pnömokoklardan aynı klona ait olanlar aynı farklılaşmış *php* genlerini içermektedir. Ayrıca, çoğunlukla aynı serotiptedirler ve aynı antibiyotik direnç profiline sahiptirler. Buna karşın bazı istisnalar vardır, örneğin, hem İspanya'da hem de A.B.D.'de 19F serotipindeki izolatlar İspanyada'ki 23F klonuna her yönleriyle uymaktadır ancak serotipleri farklıdır. Bu farklılık, 19F serotipinin kapsül tipini belirleyen genlerin transformasyonu ile açıklanmaktadır (7). Yatay geçiş gösteren durumlardan biri ise genetik olarak ilişkili olmayan dirençli pnömokoklarda aynı mozaik *php* genlerinin bulunmasıdır (7). Örneğin, İspanya'da dirençli pnömokokların en önemli klonlarından biri ile İspanyol 23F klonu aynı *php1a*, *php2x* ve *php2h* genlerini içermektedir, buna karşın serotipi 9V'dır ve 23F gibi çoğul dirençli olmayıp sadece penisiline dirençlidir. Bunun açıklaması, bu genlerin bir 23F klonundan serotip 9V'ye yatay olarak transformasyonudur.

Penisiline dirençli pnömokokların ülkeler'e göre dağılımı

Penisiline dirençli *S.pneumoniae* ile kolonizasyon veya infeksiyon riski, bu antibiyotiğin kullanımı ile yakın ilişkilidir ve bu nedenle penisilin kullanımının sık olduğu ülkelerde direnç daha yüksek oranlarda bulunmaktadır (20). Bunun en iyi örneği, Klugman ve arkadaşlarının (18) yaptığı bir çalışmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre Johannesburg'un birçok antibiyotiğin bulunabildiği ve penisilinin sık kullanılmadığı gelişmiş bölgelerinde penisiline dirençli pnömokokların taşınma oranı %2.4 iken, çocuklara daha çok penisilin veya ampicilin verilen daha fakir bölgelerde bu oran % 19.2 olarak bulunmuştur (20). Daha ilginci, gelişmiş bölgelerdeki çocukların %7.9'unun penisiline duyarlı ancak çoğul dirençli olan pnömokok taşıdığını saptanmasıdır. Buna karşın, bu değişik suşlar fakir bölgelerde hiç saptanmamıştır. Bu da, antibiyotik kullanımının direnç paternini de belirlediğini ortaya koymaktadır. Çeşitli Avrupa ülkelerinde gözlenen *S.pneumoniae*'nın penisiline direnç oranları tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Bazı Avrupa ülkelerinde penisiline direnç oranları (%).

Ülke	Yıl	Suç sayısı	Orta dirençli	Yüksek dirençli	Orta+Yüksek dirençli
İngiltere	1987	228	14	7	21
İngiltere	1990	394	20.6	8.4	29
(Londra)	1988	100	4	0	4
Belçika	1983-88	1933			1.4
İspanya	1979-81	318	8.5	0.3	8.8
İspanya	1979-89	2197	18.6	9.2	27.8
İspanya	1984-86	91 (çocuk)	37.4	15.4	52.8
(Madrid)	1988-89	139	31.7	10.8	42.5
Macaristan	1988-89	135			58.5
İzlanda	1991	962			10.5
Türkiye	1994	70	30	17	47
Hollanda	1994	430	1.2	0	1.2

* Kaynak (11)'den uyarlanmıştır.

Türkiye'de son yıllarda *S.pneumoniae*'nin penisilin direncini araştıran, standart antibiyotik duyarlılık testlerinin kullanıldığı çalışmaların sayısında artış gözlenmektedir. Ülkemizde *S.pneumoniae*'nin penisilin direnci ile ilgili bir oran verilmesi için her merkezde benzer çalışmaların yapılması ve şüş sayısının arttırılması gerekmektedir. Tablo 4'de Türkiye için verilen oran kaynak (12)'den alınmıştır. Son yıllarda Türkiye'de farklı hastanelerden bildirilen penisilin direnci oranları tablo 5'de sunulmaktadır.

Tablo 5. Türkiye'de *S.pneumoniae*'nin penisiline direnç oranları.

Yıl	Şüş sayısı	Penisilin direnci (%)			Kaynak
		Orta	Yüksek	O+Y	
1994	70	30	17	47	(12)
1994	35	23	-	23	(24)
1994	49	22	-	22	(27)
1995	94	13	1	14	(22)
1995	45	13	-	13	(1)

Birçok ülkede penisiline orta derecede dirençli şüşların serotipleri farklılık göstermekteyken yüksek dirençli ve çoğul antibiyotik dirençli şüşların belirli serotiplerden olduğu gözlenmektedir. *S.pneumoniae*'nin 84 serotipi bulunmaktadır. Penisilin direnci ile en sık ilişkili bulunan serotipler 6, 9, 14, 19 ve 23'dür. Bu beş serotip 2 yaşın altındaki çocuklardan izole edilen pnömokokların %70'inden fazlasını oluşturmaktadır (4). Buna karşın, serotipler ülkeyen ülkeye farklılık göstermektedir. Örneğin, Güney Afrika'da penisiline dirençli pnömokokların % 70'i serogrup 6 ve 19 olarak bulunmuştur. Buna karşın İngiltere, Fransa ve İspanya'da tip 23 en sık bildirilen serotiptir (2). Türkiye'de yaygın olan serotipler ise henüz belirlenmemiştir.

Aşı çalışmaları

Halen kullanılmakta olan pnömokok aşısının antibiyotiklere direnç ile en sık ilişkili olan beş serotipi içermesine karşın, bu aşı iki yaşın altındaki çocuklarda immunojenik değildir. Şu sıralarda protein ile konjuge aşilar geliştirilme aşamasındadır. Bu aşılardan birisi 6B, 14, 19F, 23F, 9V, 18C ve 4 serotiplerini içeren heptavalent bir aşıdır. Bir diğeri ise serotip 6B, 14, 19F ve 23F'yi içeren tetravalent bir aşıdır. Henüz deneme evresinde olmalarına karşın bu aşılardan *Haemophilus* aşısında olduğu gibi başarılı sonuçlar umulmaktadır (20).

SONUÇ

Penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli pnömokokların sayısı tüm dünyada artmaktadır. Bu direncin artışı arasında en önemli etken, antibiyotik kullanımıdır. Özellikle menenjit tedavisinde başarısızlığa neden olan penisilin dirençli pnömokok oranlarının her hastanede bilinmesi, tedaviye yön vermek gereklidir. Bu amaçla her merkezde, *S.pneumoniae*'nin antibiyotiklere duyarlılıklarını önerilen standart yöntemlerle araştırılmalı ve penisilin dirençli pnömokok oranları ülke çapında saptanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Akan Ö, Kanra G, Ceyhan M, Ecevit Z, Erdem G, Seçmeer G: Ankara'da izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılık durumu, *AntimikrobiK Kemoterapi Günleri*, II. Simpozium: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler. Özeti: 16, Antalya, 2-4 Mayıs (1995).
- 2- Allen K D: Penicillin resistant pneumococci, *J Hosp Infect* 17: 3 (1991).
- 3- Appelbaum P C: Susceptibility of penicillin-susceptible and -resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam and non-beta-lactam agents. Pneumococcal resistance: implications for the use of cephalosporins, Proceedings of a meeting entitled "Penicillin-resistant Pneumococci", p.11, Paris, 21 April (1993).
- 4- Appelbaum P C: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview, *Clin Infect Dis* 15: 77 (1992).
- 5- Appelbaum P C, Bhamjee A, Scragg J N, Hallett A F, Bowen A J, Cooper R C: *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol, *Lancet* 2: 995 (1977).
- 6- Chalkley L J, Koornhof H J: Intra- and inter-specific transformation of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin resistance, *J Antimicrob Chemother* 26: 21 (1990).
- 7- Coffey T J, Dowson C G, Daniels M, Spratt B G: Genetics and molecular biology of beta-lactam- resistant pneumococci, *Microbial Drug Res* 1: 29 (1995).
- 8- Dowson C G, Johnson A P, Cercenado E, George R C: Genetics of oxacillin resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that are oxacillin resistant and penicillin susceptible, *Antimicrob Agents Chemother* 38: 49 (1994).
- 9- Figueiredo A M S, Connor J D, Severin A, Vaz Pato M V, Tomasz A: A pneumococcal clinical isolate with high-level resistance to cefotaxime and ceftriaxone, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 886 (1992).
- 10- Finegold S M, Baron E J (eds): *Streptococci, including enterococci, and pneumococci, and Aerococcus*. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*, 7. baskı kitabında s.366, C.V. Mosby Co, St Louis (1986).
- 11- Geslin P, Fremaux A, Sissia G, Spicq C, Aberrane S: Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en France. Réseau national de surveillance (1984-1993), *Méd Mal Infect* 24 (Spécial): 948 (1994).
- 12- Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın H E: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 440 (1994).
- 13- Hakenbeck R, Tarpay M, Tomasz A: Multiple changes of penicillin-binding proteins in penicillin resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 364 (1980).
- 14- Hansman D, Bullen MM: A resistant pneumococcus, *Lancet* 2: 264 (1967).
- 15- Jacobs M R: Methods for the in vitro susceptibility testing of pneumococci. Pneumococcal resistance: implications for the use of cephalosporins, Proceedings of a meeting entitled "Penicillin-resistant Pneumococci", p.1, Paris, 21 April (1993).
- 16- Jacobs M R, Klugman K, Linares J, Senterfit L, Tomasz A: Protocols for the international surveillance of pneumococci resistant to penicillin and other microbial agents, (A protocol for a project) (1995).
- 17- Jorgensen J H, Ferraro M J, McElmeel L M, Spargo J, Swenson J M, Tenover F C: Detection of penicillin and extended-spectrum cephalosporin resistance among *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates by use of the E test, *J Clin Microbiol* 32: 159 (1994).
- 18- Klugman K P, Koornhof H J, Kuhnle V: Clinical and nasopharyngeal isolates of unusual multiply resistant pneumococci, *Am J Dis Child* 140: 1186 (1986).

- 19- Krisher K K, Linscott A: Comparison of three commercial MIC systems, E test, Fastidious Antimicrobial Susceptibility Panel, and FOX Fastidious Panel, for confirmation of penicillin and cephalosporin resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *J Clin Microbiol* 32: 2242 (1994).
- 20- Lister P D: Multiply-resistant pneumococcus: Therapeutic problems in the management of serious infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14 (Suppl 1): 18 (1995).
- 21- Macias E A, Mason E O, Hermes Y O, LaRocco M T: Comparison of E test with standard broth microdilution for determining antibiotic susceptibilities of penicillin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*, *J Clin Microbiol* 32: 430 (1994).
- 22- Mülazımoğlu L, Erdem İ, Taşer B, Semerci I, Korten V: Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PenRSP) at day-care centers in İstanbul, *7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Abst. 320, Vienna, 26-30 March (1995).
- 23- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, *Approved Standard M2-A5*, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1993).
- 24- Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K: İstanbul'da çocukluk yaş gruplarında *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci aranması (özet), *ANKEM Derg* 8: 94 (1994).
- 25- Pratt-Rippin K, Pezzlo M: Identification of commonly isolated gram-positive bacteria, "Isenberg H D (ed): *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, Vol 1" kitabında Section 1.20, Am Soc Microbiol, Washington (1992).
- 26- Spratt B G: Resistance to β -lactam antibiotics mediated by alterations of penicillin-binding proteins, "Bryan L E (ed): *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol.91" kitabında s.77, Springer-Verlag, Berlin (1989).
- 27- Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M: Pnömokok infeksiyonları ve penisilin direnci, *7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Program ve Kongre Tutanakları, Poster no.56, Ürgüp, 11-15 Eylül (1994).
- 28- Tomasz A, Jubes D, Markiewicz Z, Garcia Bustos J, Nachman S: Multiple penicillin binding protein profiles in penicillin-resistant pneumococci: Evidence for the clonal nature of resistance among clinical isolates, *Curr Top Infect Dis Clin Microbiol* 2: 11 (1988).
- 29- Zighelboim S, Tomasz A: Penicillin binding proteins of multiply antibiotic resistant South African strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 434 (1980).