

Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Streptococcus Pneumoniae* Suşlarının Penisiline Karşı Direnç Oranları

Güneş Şenol, Onur Fevzi Erer, Can Biçmen, Serir Aktoğu

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Streptococcus pneumoniae'nin penisiline karşı direnç oranı coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Bu çalışma bölgemizdeki pnömokok suşlarının penisiline karşı orta ve yüksek düzeydeki direnç oranlarını belirlemek için planlanmıştır. İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı alan hastaların çeşitli örneklerinden Kasım 1999-Mayıs 2001 tarihleri arasında laboratuvarımızda izole edilmiş 83 pnömokok suşu geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Penisiline karşı dirençli suşlar oksasilin diskleri kullanılarak disk diffüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Penisiline direnç düzeyinin saptanması için ise agar dilüsyon yöntemi kullanılmıştır. İzolatların 16'sı (%19.2) penisiline karşı dirençli bulunmuştur. Dirençli suşların 12'si (%14.4) penisiline karşı orta düzeyde (MİK 0.12-1 µg/ml), 4'ü (%4.8) ise yüksek düzeyde (MİK ≥2 µg/ml) dirençli olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, pnömokokların etken olarak düşünüldüğü alt solunum yolu enfeksiyonlarında, ampirik tedavide penisilin yerini koruduğunu göstermektedir. Laboratuvar olanaklarının uygun olduğu koşullarda da pnömokok izolatlarının penisiline karşı direnç düzeylerinin belirlenmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Streptococcus pneumoniae*, alt solunum yolu enfeksiyonu, penisilin direnci

Toraks Dergisi, 2001;2(3):10-15

ABSTRACT

Penicillin Resistance Rates for *Streptococcus Pneumoniae* Strains Isolated from Lower Respiratory Tract Infections

Resistance to penicillin for *Streptococcus pneumoniae*, differs from region to region. This study was planned to determine intermediate and high-level resistance rates to penicillin in our local area. Eighty three pneumococcal strains were isolated from patients with lower respiratory infections who were admitted to İzmir Training and Research Hospital For Thoracic Medicine and Surgery between November 1999 and May 2001. Penicillin resistant strains were determined by disc diffusion method using oxacillin discs. Agar dilution method was performed to penicillin resistance levels of pneumococcus strains. All tests were performed according to NCCLS standards. Sixteen (19.2%) strains were resistant to penicillin. In 12 (14.4%) strains, intermediate levels of resistance was found (MIC 0.12-1 µg/ml). High levels of resistance for penicillin (MIC ≥2 µg/ml) was detected in 4 (4.8%) strains. These findings suggest that penicillin is still the major antibiotic for empiric therapy in pneumococcal respiratory infections in our region. The MIC values for penicillin for pneumococcal strains has to be detected in order to understand the spreading of resistant strains under suitable circumstances.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, lower respiratory tract infection, penicillin resistance

GİRİŞ

S. pneumoniae nazofarinks mukozasında %5-70 oranında fırsatçı patojen bir bakteridir. Mukoza bütünlüğünün bozuldu-

ğu veya vücut direncinin azaldığı durumlarda enfeksiyona neden olur [1]. Alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli etiyolojik ajanlarından biridir. Otitis media, sinüzit ve menenjitte de yol açan bir etkidir. Dış koşullara duyarlı olduğundan izolasyonu, çalışılması ve saklanması güçtür [1,2,3].

Pnömokok enfeksiyonları penisilin ile ampirik olarak uzun yıllar başarı ile tedavi edilmiştir. Ancak, 1967'de Avustralya'da, 1977'de Güney Afrika'da penisiline dirençli

Yazışma adresi: Dr. Güneş Şenol
Cevdet Bilsay Cad. No: 66/6 35600 Karşıyaka, İzmir
Tel: (Ev) (0232) 367 52 79; (İş) (0232) 433 33 33/137
e-posta: gunes_senol@hotmail.com

ilk suşlar izole edilmiştir [3]. Son yirmi yıl içinde penisiline dirençli *S. pneumoniae* (PRSP) suşları artan oranlarda bildirilmeye başlanmıştır. Ülkemizde ilk dirençli suş 1992 yılında saptanmıştır. Dünya geneline baktığımızda, PRSP sıklığının %1 ve altında olduğu bölgeler bulunduğu gibi, bazı coğrafi bölgelerde direnç sıklığının %20-60 arasında değiştiği izlenmektedir. Güney Afrika, İspanya, Fransa, Macaristan, İzlanda, Alaska ve ABD'nin bazı eyaletleri yüksek direnç oranlarının görüldüğü bölgelerdir [4,5].

Pnömonoklarda penisilin direnci, bakteri hücre membranında bulunan ve hücre duvar sentezinde rol alan penisilin bağlayıcı protein (PBP) adı verilen enzimlerde oluşan mutasyonel değişikliklere bağlıdır [1,2,8]. Noktasal mutasyonlar birbiri üzerine birikerek basamak tarzı bir direnç gelişimine neden olur. Bu değişiklikler nedeniyle penisilin PBP'lere olan ilgisi azalır. Altı tür PBP bulunmaktadır. Penisiline karşı dirençten en fazla PBP1a, PBP2b, PBP2x ile belirtilen proteinler sorumludur [8].

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1200 yatak kapasitesine sahip bir hastanedir. Yıllık ortalama 12 000'i yatarak 68 000'i ayakta tedavi göreceği şekilde yakın ve uzak çevrelerden gelen 80 000 civarında hastaya hizmet verilmektedir. Bakteriyoloji laboratuvarına sadece özgül olmayan kültür amacıyla 6500-7000 alt solunum yolu örneği girmektedir. Bu nedenle hastanemize başvuran veya sevk edilen hastalardan elde edilen veriler bölgesel nitelik taşımaktadır. Bu çalışmada, bölgemizdeki PRSP oranını yansıtabileceği düşünülerek, alt solunum yolu etkeni olarak karşımıza çıkan *S. pneumoniae* suşlarının penisiline direnç oranının belirlenmesi ve ulaşılabildiği kadarıyla ülkemizde şu ana kadar bu konu ile ilgili yapılmış çalışmaların gözden geçirilip irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemize Kasım 1999-Mayıs 2001 tarihleri arasında başvuran, klinik ve radyolojik olarak alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı alan hastalardan alınan örneklerde çeşitli enfeksiyon etkeni olarak laboratuvarımızda üretilmiş *S. pneumoniae* suşları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

S. pneumoniae'nin enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilebilmesi için balgam örneklerinin mikroskopilerinde her küçük büyütme alanında epitel hücrelerinin sayısının 10'un altında, lökosit sayısının 25'in üzerinde olması ve izole edilerek saptanan bakterinin kültürde egemen kolonizasyon göstermesi; bronş aspirasyonu örneklerinde de 10⁵'in üzerinde kolonize olması özellikleri aranmıştır. İzolasyon için klasik kültür metodları kullanılmıştır. İzole edilen suşların subkültürleri yapılarak, 1 µg'lık oksasilin diskleri kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile penisiline karşı duyarlılıkları be-

lirlenmiştir. Zon çapı 19 mm ve altındaki suşlar penisiline karşı dirençli, 20 mm ve üzerindeki suşlar ise duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Eldeki suşların penisilin için MİK düzeylerinin saptanarak direnç derecelerinin belirlenmesi için agar dilüsyon yöntemi kullanılmıştır. MİK düzeyleri 0.12-1 µg/ml olan suşlar penisiline karşı orta düzeyde, MİK 2 µg/ml'ye eşit veya üzerinde olan suşlar ise yüksek düzeyde dirençli olarak belirlenmiştir. Testler NCCLS önerilerine uygun olarak yapılmıştır [6,7].

BULGULAR

Toplam 15 kadın, 67 erkek hastadan *S. pneumoniae* suşu izole edilmiştir. Bir hastanın hem balgamında hem de hemokültüründe pnömokok üremesi tespit edilmiştir. İzole edilen suşlar ve elde edildikleri materyaller Tablo I'de izlenmektedir. Hastalarımızın %96'sını yatan hastalar oluşturmuştur. Örneklerimizin %89'u balgam örnekleridir. Toplam 83 pnömokok suşu içinde; 67 suş (%80.7) penisiline tamamen duyarlı, 16 (%19.2) suş penisiline dirençli bulunmuştur. Dirençli suşlar içinde, 12 suş (%14.4) penisiline karşı orta düzeyde dirençli, 4 suş (%4.8) yüksek düzeyde dirençli olarak belirlenmiştir (Tablo II). İki suşumuzun MİK'i

Tablo I. S. pneumoniae izole edilen hasta örneklerinin kaynakları.

	Yatan hasta	Poliklinik hastası	Toplam
Balgam	71 (%85.5)	3 (%3.6)	74 (%89.1)
Bronş aspirasyonu	5 (%6)	-	5 (%6)
Plevra sıvısı	1 (%0.8)	-	1 (%0.8)
Kan	3 (%3.6)	-	3 (%3.6)
Toplam	80 (%96.3)	3 (%3.6)	83 (%100)

Tablo II. S. pneumoniae suşlarının kaynaklarına göre direnç oranlarının dağılımı.

	Duyarlı	Orta düzeyde direnç	Yüksek düzeyde direnç
Balgam	60	10	4
Bronş aspirasyonu	3	2	0
Plevra sıvısı	1	0	0
Kan	3	0	0
Toplam	67 (%80.7)	12 (%14.4)	4 (%4.8)

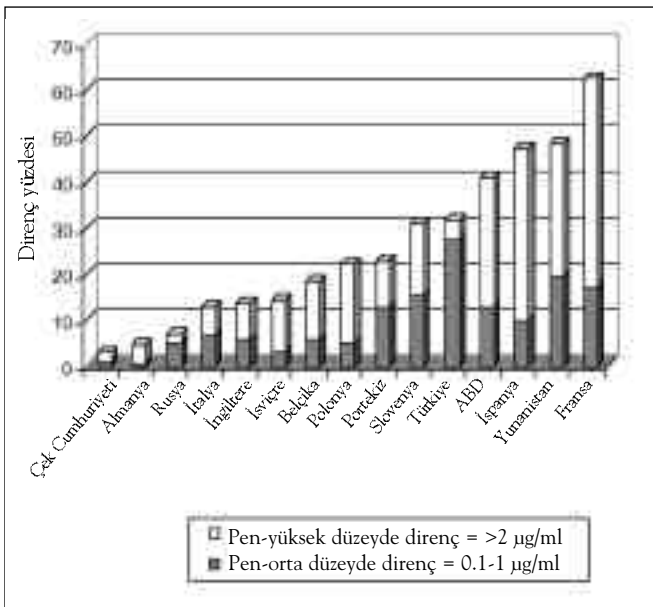
Duyarlı: MİK < 0.1 µg/ml,
Orta düzeyde direnç: MİK 0.1- 1 µg/ml
Yüksek düzeyde direnç: MİK ≥ 2 µg/ml

2-4 µg/ml, bir suşumuzunki 4-8 µg/ml, birinin ise ≥8 µg/ml olarak izlenmiştir.

TARTIŞMA

Antibiyotiklerin uygunsuz ve kontrolsüz kullanılması gideerek ağırlaşan antibiyotik direnci sorununu ortaya çıkarmıştır. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin yaygınlaşması ampirik antibiyotik seçiminin önemini artırmıştır. Dünya genelinde antibiyotik direnç gelişiminin takip edilmesi kadar bölgesel direnç paternlerinin bilinmesi de gerçekçi ampirik antibiyoterapide iyi bir yol göstericidir.

Pnömonoklar son yıllara kadar penisilin ile başarıyla tedavi edilmekteyken, 1960'lerden itibaren dünyanın çeşitli bölgelerinden penisiline dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır. Direnç paterni coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermekte, aynı bölgede zaman içinde de değişiklik olabilmektedir [1,4,8,9]. Grafik 1'de değişik ülkeler arasındaki çok merkezli geniş tabanlı bir çalışmadan elde edilmiş direnç oranlarını, çalışmamızda elde ettiğimiz Türkiye verileri eklenmiş olarak izlemekteyiz [10]. Türkiye'de de son yıllarda değişik bölgelerde farklı hasta gruplarında pnömokoklardaki penisilin direnci araştırılmıştır. Bu konuyla ilgili çalışmalar daha geriye gitse bile, penisilin direncinin gösterilmesi için penisilin yerine optokin diskleri kullanılarak uluslararası standart metodolojinin uygulanmaya başlanması 1992 yılında Tunçkanat ve arkadaşlarının çalışması ile olmuştur [11]. Daha sonraki çalışmalarda dirençli suşlara rastlanması ve dünya genelinde pnömokoklarda penisi-



Grafik 1. Ülkelerarası yüksek ve orta düzeyde penisilin direnci oranları

lin duyarlılığının azalmasının gündeme gelmesi nedeniyle bu konu ile ilgili çok sayıda araştırmalar yayınlanmıştır. Tablo III'te görüldüğü gibi çalışmacıların elde ettiği sonuçlar birbirinden farklıdır. Bu fark, bölgelerarası dirençli suşların dağılımından kaynaklanabileceği gibi, çalışılan hasta gruplarının özelliklerinin (yaş, altta yatan başka hastalığının olması, sık beta-laktam antibiyotik kullanmış olması ve hastalığın nozokomiyal kaynaklı olması) de önemli olduğunu göstermektedir [1,4,8,9].

Yapılan çalışmalara genel olarak bakıldığında çocuklardan, yaşlılardan, kreş ve bakımevi yaşayanları ve çalışanlarından izole edilen suşların daha dirençli çıktığı görülmektedir (4,8). Tablo III'te izlendiği gibi Tunçkanat ve arkadaşlarının çalışmasında, 24 çocuktan izole edilen pnömokoklar arasında yüksek düzey direnç %33.4 olarak saptanmıştır [11]. Gür ve arkadaşlarının lösemili, lenfomalı ve immün direnci bozuk çocuklarda yaptığı bir başka çalışmada ise %25 oranında yüksek düzeyde direnç bulunmuştur. Aynı çalışmada erişkin hastalardan izole edilen pnömokoklarda yüksek düzey direnç %6.9 olarak saptanmıştır [12]. Gönüllü ve arkadaşlarının çalışması dışında, erişkin ve altta yatan başka hastalığı olmayan hastalardan yapılan çalışmaların çoğunda, küçük farklar olmakla birlikte, yüksek düzey dirence ya hiç rastlanmamış ya da düşük oranlarda bulunmuştur [13]. Boğaz sürüntüleriyle yapılan çalışmalar, çalışılan popülasyonun taşıdığı pnömokokların oranı ve direnç düzeyi ile ilgili bilgi vermekte ve bu gruplarda ileride ortaya çıkacak pnömokoksik infeksiyonlarda, özellikle epidemilerde, ampirik tedaviye rehberlik etmektedir. Bu grup araştırmalar arasında yalnızca Ağel ve arkadaşlarının [14] çalışmasında direnç oranı %6.1 çıkmış, diğer beş çalışmada ise %0-1 gibi oldukça düşük oranda izlenmiştir [4,15-18]. Sadece alt solunum yolu örneklerinin çalışıldığı yedi serinin dördünde yüksek düzey direnç hiç izlenmemiş [5,9,19,20], sadece ikisinde %3.5 ve %11.1 olarak saptanmıştır [21,22]. Bizim çalışmamız da sadece alt solunum yolu infeksiyonlarını kapsamaktadır ve bu oran %4.8 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmaların tümünü birlikte değerlendirecek olursak MİK düzeyleri çalışılmış 1756 pnömokok suşunun 482'inde (%27.4) orta düzey direnç saptanmıştır. Yetmiş sekiz suş (%4.4) yüksek düzeyde dirençli olarak bulunmuştur. Disk diffüzyon yöntemi ile yapılan direnç testlerinde ise toplam 542 suş çalışılmış ve %5.05 oranında direnç saptanmıştır. Çalışılan materyallerle gerek yaş grupları gerek direnç düzeyleri arasında, altta yatan başka hastalığın varlığı dışında, bir korelasyon kurmak mümkün olmamıştır.

Yurtdışında yapılan çalışmalarda da, pnömokokların direnç oranlarının bazı ülkelerde %3-4, bazı ülkelerde %25-35 arasında değiştiği görülmüştür [23]. Penisiline karşı di-

Tablo III. Türkiye’de pnömokoklarda penisilin direncinin belirlenmesine yönelik çalışmalar.

Çalışmacı	Şehir	Yıl	Çalışma grubu	İzolatlarn orijinleri	İzolot sayısı	ODD %	YDD %	Yöntem
Tunçkanat ¹¹	Ankara	1992	Çocuk Erişkin	Çeşitli materyal	24 63	45.8 38.1	33.4 6.3	Agar dil.
Gür ¹²	Ankara	1994	Çocuk Erişkin	Hasta materyali	41 29	30	25.0 6.9	Agar dil.
Sümerkan ³¹	Kayseri	1992-1994	Ayrım yok	Çeşitli materyal	49	22	0	Agar dil.
Öngen ³²	İstanbul	1994	Çocuk Erişkin	Hasta materyali	35 41	23 34	0 0	Makrodil.
Kanra ³³	Ankara	1994-1995	Çocuk	Hastalık etkeni	40	30	0	Agar dil.
Öngen ³⁴	İstanbul	1995	Çocuk	Hastalık etkeni	49	29	0	Makrodil.
Mülazımoğlu ¹⁵	İstanbul	1994	Çocuk	Boğaz sürüntüsü	94	13	1	Mikrodil.
Kılıç ³⁵	Ankara	1996	Çocuk	Hasta materyali	108	51	1	Mikrodil.
Aydın ⁹	Ankara	1997	Ayrım yok	Alt sol. örneği	35	14	0	Agar dil.
Özalp ³⁶	Ankara	1997	Çocuk	Hastalık etkeni	53	40	2	E test
Şener ²¹	Ankara	1997	Çocuk	Alt sol. inf.	143	40	3.5	Agar dil.
Kocagöz ³⁷	Ankara	1997	Erişkin	Hasta materyali	86	21	3.5	E test
Öncül ⁴	Ankara	1997	Çocuk Erişkin	Hasta örneği ve sürüntü	148	22 9	0	Mikrodil.
Ak ³⁸	İstanbul	1998	Ayrım yok	Steril bölge materyali	23	13	0	E test
Akinci ²⁰	Ankara	1998	Ayrım yok	Alt sol. örneği	41	9.7	0	E test
Aytuğ ¹⁹	İzmir	1998	Ayrım yok	Alt sol. örneği	43	MİK ₉₀	<0.50	E test
Sümerkan ³⁹	Kayseri	1998	Çocuk Erişkin	Hastalık etkeni	132	23.4	0	E test
Gönüllü ¹³	İstanbul	1998	Çocuk Erişkin	Hastalık etkeni	36 44	41.6 22.7	8.4 11.3	E test
Yıldırım ¹⁶	Ankara	1998	Huzurevi	Boğaz sürüntüsü	32	40.6	0	E test
Özakın ⁴⁰	Bursa	1999	Ayrım yok	Hasta materyali	53	24.5	3.7	E test
Yurdakul ⁸	Ankara	1999	Ayrım yok	Hasta materyali	528		3	Disk dif.
Şahin ⁵	Isparta	1999	Erişkin	Alt sol. örneği	37	24.3	0	E test
Dirim ²²	Ankara	1999	Erişkin	Alt sol. örneği	27	14.8	11.1	E test
Baysal ¹⁷	Konya	2000	Huzurevi.- Kreş	Boğaz sürüntüsü	14 0		7.1 0	Disk dif.
Bakır ¹⁸	İstanbul	2000	Çocuk	Boğaz sürüntüsü	118	28.8	0	E test
Ağel ¹⁴	Malatya	2000	Ayrım yok	Boğaz sürüntüsü	49	8.1	6.1	E test
Çalışmamız	İzmir	2000	Erişkin	Alt sol. örneği	83	14.4	4.8	Agar dil.

ODD: Orta düzeyde direnç. YDD: Yüksek düzeyde direnç. Alt sol. örneği: Alt solunum yolu örneği. Makrodil.: Makrodilüsyon. Mikrodil.: Mikrodilüsyon. Agar dil.: Agar dilüsyon. Disk dif.: Disk diffüzyon.

renç problemini ciddi boyutlarda yaşayan ülkelerden biri olan İspanya'da solunum yolu patojeni olarak izole edilen 1113 pnömokok suşu ile yapılan ulusal düzeyde bir çalışmada yüksek düzey dirençli suş oranı %36 olarak bulunmuştur. Orta düzeyde direnç ise %24 olarak bildirilmiştir [24].

Orta düzey direnç akciğer infeksiyonlarının tedavisinde sorun oluşturmamaktadır. Doku/serum ilaç konsantrasyonu oranı penisilin grubu antibiyotikler için yüksek olduğu için akciğer dokusunda antibiyotik düzeyi pnömokokların direnç sınırını çoğu kez aşmaktadır. Böbrek fonksiyonları normal bir kişide standart doz (20-24 milyon ünite) kristalize penisilin tedavisi 16-20 µg/ml serum düzeyi oluşturmaktadır. Bu düzey bile en dirençli suşların (MİK > 8 µg/ml) MİK değerini geçmektedir [25,26]. Amerikan Toraks Derneği'nin yetişkin hastalar için toplumdaki edinilmiş pnömöni tedavi kılavuzuna göre, penisiline dirençli pnömokoklar ile mortalite, MİK ≥4 µg/ml üzerinde anlamlı olarak artmaktadır [27]. CDC (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA) tarafından yapılan bir çalışmada penisilin direncinin klinik anlam taşıyabilmesi için etkenin MİK değerinin ≥4 µg/ml olması gerektiği belirlenmiştir. Bu düzeydeki direncin de ancak invazif hastalığı olanlarda (primer bakteremi) mortaliteyi artırdığı ifade edilmektedir [28]. Bizim çalışmamızda bir suşun MİK değeri 4-8 µg/ml, bir diğer suşun da 8-16 µg/ml aralığında saptanmıştır. Bu nedenle, meningeal infeksiyonların dışındaki pnömokoksik infeksiyonlarda ampirik tedavide penisilin önerilebilir.

Toraks Derneği Solunum Sistemi İnfeksiyon Çalışma grubu tarafından 1998'de yayımlanan Pnömoniler Tanı ve Tedavi rehberine göre de atipik pnömöni düşünülmeyen ayakta tedavi uygulanacak hasta grubunda (grup 1), öncelikle pnömokoksik pnömöni düşünülmesi ve penisilin –aşı- rı duyarlılık yoksa- ilk seçenek olmalıdır [29,30].

Düzenli aralıklarla izole edilen pnömokok suşlarının penisilin için MİK düzeylerinin saptanması, epidemiyolojik çalışmalara veri oluşturması, böylece bölgesel ve ulusal antibiyotik kullanım politikalarının hazırlanabilmesi açısından çok önemlidir. Çalışmamızda yüksek düzey penisilin direnci %4.8 olarak tespit edildiği için bölgemizde penisilin ampirik tedavide yerini koruduğunu düşünebiliriz. Saptadığımız direnç korkutucu boyutlarda olmamasına rağmen, alta başka hastalığı olan ve sık antibiyotik kullanan kişilerin nazofarinkslerinde daha dirençli suşların kolonize olmasıyla rezervuarların oluşabileceği ve buna bağlı olarak direnç paterninin zaman içinde hızla değişebileceği bilinmelidir. Bu nedenle, alt solunum yolu infeksiyonlarının ampirik tedavisinde penisilin yerini hâlâ koruduğu, ancak laboratuvar koşullarının uygun olduğu durumlarda direnç testleri-

nin yapılarak MİK düzeylerinin sürekli izlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Berkiten R, Erkan-Kraus F. 1987-1996 yıllarında solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşları. *Klimik Dergisi*. 1999; 12: 9-12.
2. Ustaçelebi Ş. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Birinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999.
3. Morellion P, Wenger A, Calderali I. Pneumococcal antibiotic resistance. *Rev Med Suisse Romande* 2000; 120: 651-9.
4. Öncül O, Çavuşlu Ş, Özsoy M.F ve ark. Pnömomok suşlarında penisilin direncinin araştırılması. *Klimik Dergisi*. 1999; 12: 3-8.
5. Şahin UU, Unlu M, Demirci M, et al. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* Isparta. *Respirology* 2001; 6: 23-6.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standarts. Performance Standarts for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests, 11th informational supplement (M100-S11), NCCLS, Wayne Pa, 1998: 102.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standarts. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4th ed. Approved standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa. 1998.
8. Yurdakul AS, Çalışır HC, Atasever M ve ark. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi merkezi bakteriyoloji laboratuvarında izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10: 398-403.
9. Aydın BS, Bakır M, Dökmetaş İ ve ark. Bölgemizdeki *Streptococcus pneumoniae* suşlarının bazı antibiyotiklere direnç durumu. *Klimik Dergisi*. 1999; 12: 13-5.
10. Rienhart RR. Multicenter study on pneumococcal RTI 1998/1999. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1187-9.
11. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D ve ark. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1992; 26: 307-13.
12. Gür D, Tunçkanat F, Şener B ve ark. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 440-1.
13. Gönüllü N, Berkiten R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin ve sefotaksim MİK değerleri. In: XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı. 4-9 Ekim Antalya 1998: poster no12-175.
14. Ağel SS, Kalcioğlu T, Aşgın N ve ark. Nazofaringeal pnömokok kolonizasyonu ve penisilin direnci. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, eds. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi poster özet kitapçığı. 8-13 Ekim 2000; Antalya 2000: 324.
15. Mülazımoğlu L, Erdem I, Taşer B ve ark. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (Pen RSP) at day-care centers in Istanbul. In: 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Vienna/Austria, March 26-30, 1995) Abstracts. Taukirchen: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1995: 62.
16. Yıldırım T, Gür D. Huzurevi yaşlılarında *S. pneumoniae* taşıyıcılığı ve penisilin direnci. *Ankem Dergisi* 1998; 12: 488-91.
17. Baysal B, Arslan U, Tuncer I. Huzurevi sakinlerinde ve kreş çocuklarında *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve penisilin direnci. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, eds. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi poster özet kitapçığı. 8-13 Ekim 2000; Antalya 2000: 338.
18. Bakır M, Yağcı A, İlki A ve ark. Sağlıklı çocukların orofarenkslerinde kolonize olan bakteriyel patojenlerin antimikrobiyal duyarlılıkları. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, eds. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi poster özet kitapçığı. 8-13 Ekim 2000; Antalya 2000: 389.
19. Aytuğ Ş, Tünger A, Çavuşoğlu C ve ark. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi poster özet kitapçığı. 4-9 Ekim 1998; Antalya 1998: poster no12-171.
20. Akıncı E, Bürengel S, Azap A ve ark. Pnömomoklarda penisilin direncinin E testi ile araştırılması. In: XXVIII. Türk Mikrobiyoloji

- Kongresi Özet Kitabı. 4-9 Ekim 1998; Antalya 1998: poster no12-178.
21. Şener B, Günalp A. Çocuklarda alt solunum yolu infeksiyonu etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılığı ve serotip dağılımı. In: Tekeli E, Willke A, eds. VIII. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi program ve özet kitabı. 6-10 Ekim 1997; Antalya 1997.
 22. Dirim Bilen E, Terzioğlu OÖ, Güvener E. Pnömonoklarda penisilin direnci. IV. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Klinik laboratuvar uygulamaları ve yenilikler. Poster özetleri. 17-19 Mayıs İstanbul, 1999.
 23. Arseven O. Kronik obstruktif akciğer hastalığının akut atağında infeksiyonların rolü ve tedavisi. Klimik Dergisi. 1996; 9: 119-23.
 24. Baquero F, Garcia-Rodriguez JA, Lomas JG et al. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. Antimicrob Agents and Chemother. 1999; 43: 357-9.
 25. Bryan CS. Treatment of pneumococcal pneumoniae: the case for penicillin G. Am J Med 1999; 26: 63-8.
 26. Ekim N, Köktürk O, Arseven O ve ark. Toplum kökenli pnömoni: Tanı ve tedavi rehberi. Klimik Dergisi 1998; 11: 4-10.
 27. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy and Prevention, Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-54.
 28. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. Am J Public Health 2000; 90:223-9.
 29. Jacobs MR. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* rational antibiotic choices. Am J Med 1999; 3, 106:19-25; discussion 48-52.
 30. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*: Mandell Gl. Bennett JE. Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:1811-26.
 31. Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M. Pnömonok infeksiyonları ve penisilin direnci. Klimik dergisi 1994; 7:129-30.
 32. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M ve ark. İstanbulda çocukluk yaş gruplarında penisilin direnci araştırılması. 9. ANKEM Kongresi, Ürgüp Nevşehir, Program ve özet kitabı.19-25 Haziran 1994; Nevşehir 1994.
 33. Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M ve ark. Çocuklarda hastalık etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci. Mikrobiyoloji Bülteni. 1996; 30: 25-31.
 34. Öngen B, Kaygusuz A, Gürler N. İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci aranması. Ankem Dergisi 1995; 9: 20-5.
 35. Kılıç D, Altay G. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığı. Mikrobiyoloji Bülteni. 1996; 30: 333-41.
 36. Özalp M, Anadol D, Kiper N ve ark. *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci (Özet). In: Tekeli E, Willke A, eds. 8. Türk klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 6-10 Ekim 1997, Antalya. Kongre Program ve Özet Kitabı. Antalya 1997: 723.
 37. Kocagöz S, Gür D, Ünal S. Erişkin yaş hasta grubundan izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnci ve serotip dağılımları. Ankem Dergisi 1997; 11: 6.
 38. Ak O, Oltan N, Ersöz G. İnfeksiyon etkeni *Streptococcus pneumoniae* suşlarında E test ile penisilin ve eritromisin duyarlılığı. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, eds. XXVIII. Türk mikrobiyoloji kongresi özet kitabı.. 4-9 Ekim 1998; Antalya 1998: poster no 12-178.
 39. Sümerkan B, Eşel D, Aygen B, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, eds. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı., 4-9 Ekim 1998; Antalya 1998: poster no 12-169.
 40. Özakin C, Yılmaz E, Aldemir A. Pnömonoklarda penisilin direnci. 9. Türk Mikrobiyoloji Kongresi poster özet kitapçığı. 3-8 Ekim 1999; Antalya 1999: 215.