

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENÇİ*

Arif KAYGUSUZ

ÖZET

Kasım 1996 - Mayıs 1997 arasında erişkin ve çocuk hastaların çeşitli muayene mad-delerinden izole edilen 66 *Streptococcus pneumoniae* suşunun antibiyotik duyarlılığı araştı-rılmıştır. Penisilin, amoksisilin+klavulanik asit, sefaklor, sefuroksim, seftriakson ve klaritromisin duyarlılığı E test ile, kotrimoksazol, kloramfenikol ve vankomisin duyarlılı-ğı ise disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. 21 suş (% 32) penisiline orta düzeyde di-rençli, sadece 2 suş (% 3) penisiline yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur. 32 suş (% 48) kotrimoksazole, 13 suş (% 2) sefaklora, 6 suş (% 9) klaritromisine, 3'er suş (% 4.5) sefu-roksime ve kloramfenikole dirençli bulunmuştur. Amoksisilin+klavulanik aside, vankomi-sine ve seftriaksona dirençli suş saptanmamıştır. 17 suş (% 26) iki antibiyotiğe, 4 suş (% 6) ikiden çok antibiyotiğe çoğul dirençli bulunmuştur.

SUMMARY

Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae strains.

Antibiotic susceptibility of 66 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from diffe-rent specimens from adults and children between November 1996 - May 1997 in Istanbul were investigated. Penicillin, amoxicillin+clavulanic acid, cefaclor, cefuroxime, ceftiaxone and clarithromycin susceptibilities were determined by E-test. Co-trimoxazole, chlo-ramphenicol and vancomycin susceptibilities were determined by disk diffusion method. 21 strains (32%) were found to be low level and only 2 (3%) were found to be high level resistant to penicillin. 32 strains (48%) were resistant to co-trimoxazole, 13 strains (20%) to cefaclor, 6 strains (9%) to clarithromycin, 3 strains (4.5%) to cefuroxime, 3 strains (4.5%) to chloramphenicol. Resistance to amoxicillin+clavulanic acid, vancomycin and ceftiaxone was not found. 17 strains (26%) were found to be resistant two antibiotics, and 4 strains (6%) were found to be multiply resistant to more than two antibiotics.

GİRİŞ

Son yirmi yılda pnömokoklarda antibiyotik direnci belirgin şekilde artmaya başlamış-tır (2,13,19,30,31). Birçok ülkede izole edilen suşların yaklaşık 1/3'ü (15,24,32,38), bazı ülkelerde ise yarısı veya yarıdan çoğu (36,39) penisiline dirençli bulunmaktadır. Penisiline dirençli suşlar için tedavide önemli bir alternatif olan makrolidlere direnç birçok ülkede % 10'ların, bazılarında ise % 50'lerin üzerindedir (15,32,38). 3. kuşak sefalosporinlere di-rençli suşların oranı da bazı ülkelerde % 20'lere (15) hatta % 30'lara (38) yaklaşmış ve bu suşlarla oluşan menenjit gibi ciddi infeksiyonların tedavisi önemli sorunlar oluşturmaya

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı, Cerrahpaşa, İstanbul.

*Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul'da yapılmıştır.

başlamıştır (7,14). Milenyuma girmeden hemen önce (8,28) ve geçen yıl (25) vankomisine toleran suşların saptanması ise tam bir sürpriz olmuştur.

Ülkemizde penisilin direnci ortalama % 31 gibi yüksek oranlardadır (12,30). Makrolid direnci % 0-20, kotrimoksazol direnci % 4.4-58, 3. kuşak sefalosporin direnci % 0-4 oranlarında bulunmuştur (1,4,5,9,12,16-18,21,34,36). Pnömonokların sık olarak etken bulunduğu infeksiyonların ampirik tedavisinde bakterinin antibiyotiklere direnç durumunun bilinmesi önem taşımaktadır ve bu nedenle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de *S.pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnci sürekli izlenmektedir. Bu amaçla, Smith-Kline Beecham firmasının uluslararası çok merkezli olarak yürüttüğü ve ülkemizi temsilen merkezimizin de katıldığı çalışmanın sonuçları bildirilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 1996 - Mayıs 1997 arasında 33'er erişkin ve çocuk hastaya ait 36 balgam, 12 burun sürüntüsü, 4'er kan ve kulak akıntısı, 3 boğaz salgısı, 2'şer beyin-omurilik sıvısı, plevra sıvısı ve trakeal sekresyon ve bir konjunktiva sürüntüsünden, % 5 koyun kanlı triptik soy agar besiyerinde alfa hemoliz oluşturarak üreyen, Gram pozitif diplokok görünümünde, katalaz oluşturmeyen, optokine duyarlı ve % 10'luk sodyum dezoksikolatla eriyen bakteriler *S.pneumoniae* olarak tanımlanmıştır. Suşlar duyarlılık deneyleri yapılabildiği kadar % 15 gliserin içeren *Brucella* buyyonunda -70 derecede saklanmıştır. Penisilin, amoksisilin+klavulanik asit, sefaklor, sefuroksim, seftriakson ve klaritromisin duyarlılığı E-test ile üretici firmamızın (AB Biodisk) önerileri doğrultusunda, kotrimoksazol, kloramfenikol ve vankomisin direnci ise NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır (27a). Sonuçlar NCCLS önerilerine göre yorumlanmıştır (27b). *S.pneumoniae* ATCC 49619 kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

21 suş penisiline orta düzeyde dirençli 2 suş ise penisiline yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur. 32 suş kotrimoksazole, altı suş klaritromisine, 4 suş sefuroksime, 3 suş kloramfenikole, 1 suş amoksisilin+klavulanik aside dirençli bulunmuştur. Vankomisine ve seftriaksona dirençli suş saptanmamıştır. Penisiline dirençli suşlar çocuklarda (14/33=% 42), erişkinlerden (9/33=% 27) daha yüksek oranda bulunmuştur ($p>0.05$).

MİK₉₀ değerleri penisilin için 0.25 mg/l, amoksisilin+klavulanik asit için 0.12 mg/l, sefuroksim için 0.5 mg/l, seftriakson için 0.12 mg/l ve klaritromisin için 0.06 mg/l olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. 66 *S.pneumoniae* suşunda antibiyotik direnci.

Antibiyotikler	Duyarlı		Orta		Dirençli		MİK ₉₀ mg/l
	n	%	n	%	n	%	
Penisilin	43	65	21	32	2	3	0.25
Amoksisilin+klavulanik a.	66	100	0	0	0	0	0.12
Sefaklor	39	59	14	21	13	20	16
Sefuroksim aksetil (oral)	62	94	1	1.5	3	4.5	0.5
Seftriakson	63	95	3	5	0	0	0.12
Klaritromisin	60	91	0	0	6	9	0.06
Kotrimoksazol	25	38	9	14	32	48	-
Kloramfenikol	61	92	2	3	3	4.5	-
Vankomisin	66	100	0	0	0	0	-

21 suş birden çok antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. Birden çok antibiyotiğe direnç penisiline dirençli suşların 17'sinde, penisiline duyarlı suşların ise sadece 4'ünde saptanmıştır. Penisiline dirençli bulunan suşlardan 4'ü (4/23=% 17) çoğul dirençli bulunmuştur. Penisiline orta düzeyde dirençli olan ve biri 3, diğeri 5 antibiyotiğe birden dirençli bulunan 2 suş, poliklinik hastası çocukların balgamlarından izole edilmiştir. Penisiline yüksek düzeyde dirençli bulunan 2 suş denediğimiz diğer beta-laktamlara dirençli veya orta düzeyde dirençli bulunmuştur. Bu suşlardan biri 3, diğeri ise 5 antibiyotiğe birden dirençli bulunmuştur. 3 antibiyotiğe birden dirençli bulunan suş hastanede yatmakta olan bir hastanın kan kültüründen, 5 antibiyotiğe birden dirençli bulunan suş ise yine hastanede yatmakta olan bir çocuğun balgamından izole edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Birden çok antibiyotiğe dirençli bulunan *S.pneumoniae* suşları.

n	Direnç saptanan antibiyotikler
12	Penisilin (orta)+Kotrimoksazol
2	Kotrimoksazol+Klaritromisin
1	Penisilin (orta)+Klaritromisin
1	Kotrimoksazol+Kloramfenikol
1	Klaritromisin+Kloramfenikol
1	Penisilin (orta)+Kotrimoksazol + Klaritromisin
1	Penisilin (dirençli)+Sefuroksim+Kotrimoksazol
1	Penisilin (dirençli)+Amoksisilin+klavulanik asit+Sefuroksim+Kotrimoksazol+Kloramfenikol
1	Penisilin (orta)+Sefuroksim+Kotrimoksazol+Klaritromisin+Kloramfenikol

TARTIŞMA

Pnömonoklarda antibiyotik direnci coğrafik bölgelere, izole edilen serotiplere, yaşa, izolatin anatomik bölgesine ve hatta mevsimlere göre değişkenlik göstermektedir (6,22). Çocuklardan izole edilen suşlarda penisilin direnci yüksektir (15,24,26,30,33,38). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da penisiline dirençli suşlar çocuklarda (14/33= % 42), erişkinlerden (9/33=% 27) daha yüksek oranda bulunmuştur.

Sıklık sıraları bölgelere göre değişmekle birlikte penisilin direnci ve çoğul direnç 19, 23, 6, 14 ve 9 serotiplerinde siktir (6,22,33,35). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da penisiline dirençli suşlar genellikle 19, 23, 6 ve 14 serotipi olarak saptanmıştır (4,20,36).

Tüm dünyada toplumdan kazanılmış alt solunum yolu patojenlerinin antibiyotik direncini izleyen Alexander Projesinin 1992-98 yıllarını kapsayan son raporu *S.pneumoniae* suşlarında penisilin direncinin Avrupa'da Slovakya, İspanya ve Fransa'da % 50'nin üzerine çıktığını göstermektedir. Yunanistan (> % 30), Portekiz (~ % 20) ve İngiltere (~ % 20) dışında kalan diğer Avrupa ülkelerinde penisilin direnci % 10 civarında veya altındadır (32). İspanya ve Fransa'da izole edilen suşların yaklaşık 1/3'ü 3. kuşak sefalosporinlere de dirençlidir (38). Makrolid direnci Fransa'da % 47-58, İtalya'da % 24-42, Belçika'da % 34, İngiltere ve Yunanistan'da ise % 20'ler civarındadır (32,38). Yunanistan'da *S.pneumoniae* taşıyıcısı çocuklarda penisilin direnci % 17, sefotaksim direnci % 0.5 eritromisin direnci % 18, klindamisin direnci % 12, tetrasiklin direnci % 16, kloramfenikol direnci % 4 ve kotrimoksazol direnci % 14 olarak saptanmıştır (35). ABD'de 92 laboratuvarından toplanan 4489 suşta penisilin direnci bölgelere göre değişkenlik göstermekle (% 27-54) birlikte ortalama % 36 olarak saptanmıştır (24). Aynı çalışmada makrolid/azalid direnci % 4-30 oranlarında saptanmış ve makrolid direnci bazı bölgelerde penisilin direncinden

yüksek bulunmuştur. Latin Amerika ve Karaib ülkelerini kapsayan 16 merkezli bir çalışmada toplam 1100 suşta penisilin direnci ortalama % 27 oranında saptanmıştır. Aynı çalışmada eritromisin direnci Venezuela ve Meksika'da % 20'nin üzerinde bulunmuştur. Brezilya ve Meksika'da suşların yarısından fazlası kotrimoksazole dirençli bulunmuştur (15). Uzakdoğuda izole edilen suşlarda penisilin direnci; Kuzey Kore'de % 80, Singapur'da % 63, Hong-Kong'da % 55 (33), Japonya'da % 54, Çin'de % 27 (38) oranında saptanmıştır. Japonya'da suşların 2/3'ü, Çin'de ise 3/4'ü makrolidlere dirençli bulunmaktadır (38).

Ülkemizde pnömokoklarda antibiyotik direncini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. 1998 yılına kadar yapılan çalışmalar Gürler (13), Öncül ve ark. (30) tarafından topluca değerlendirilmiştir. Pnömokoklarda antibiyotik direnci konusunda yapılan ve çoğu bu derlemelerden sonra yayınlanan başlıca çalışmalar ise tablo 3'de özetlenmiştir. 1992-98 yılları arasında ülkemizde yapılan çalışmalardan izole edilen toplam 1045 *S.pneumoniae* suşuna ait sonuçları değerlendiren Öncül ve ark. (30) penisiline orta düzeyde direnci ortalama % 27, yüksek düzeyde direnci ise ortalama % 4 oranında hesaplamışlardır. Gür ve ark. (12)'nin 1998 yılında çok merkezli olarak yaptıkları çalışmada da aynı direnç oranları bulunmuştur.

Bu çalışmada da ülkemizdeki çoğu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde; kotrimoksazol direnci ve penisiline orta düzeyde direnç yüksek, penisiline yüksek düzeyde direnç düşük bulunmuştur. Makrolid ve kloramfenikol direnci % 10'un altında bulunmuş ve vankomisine direnç saptanmamıştır. 3. kuşak sefalosporin direnci bu çalışmada saptanmamış ise de ülkemizde 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *S.pneumoniae* suşları düşük oranda (<% 5) da olsa saptanmaktadır (5,9,36). Taşova ve ark. (37) penisilin, eritromisin ve imipeneme çoğul dirençli, seftriakson (MİK: 0.5 mg/l) tedavisine yanıt vermeyen ve ancak vankomisinle tedavi edilen pnömokok menenjitisi de bildirmişlerdir. Çalışmamızda amoksisilin+klavulanik asit MİK₉₀'ı (0.12 mg/l), penisilinden (0.25 mg/l) bir dilüsyon düşük ve penisiline dirençli suşların tamamı amoksisilin+klavulanik aside duyarlı bulunmuştur. Amoksisilin veya amoksisilin+klavulanik asit MİK₉₀ değerleri penisilin MİK₉₀ değerinden 1-2 dilüsyon düşük ve penisiline orta dirençli suşlar genellikle amoksisiline ve amoksisilin+klavulanik aside duyarlı bulunmaktadır (14,15,18,21,24,38). Bu nedenlerle ve *Haemophilus influenzae* ile *Moraxella catarrhalis* gibi beta-laktamaz oluşturan bakterilere de etkinliği dikkate alınarak, otit ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında amoksisilin+klavulanik asit seçilecek antibiyotiklerden biri olarak önerilmektedir (14,24,35).

Çoğul dirençli (en az üç farklı gruptan antibiyotiğe dirençli) suşların önemli bir bölümü penisiline ve penisiline alternatif olacak makrolidler, tetrasiklin ve kotrimoksazole de dirençlidir ve böyle suşlar giderek yüksek oranlarda izole edilmektedir (2,14,19,30,39). Epidemiyolojik çalışmalar penisilin ve/veya çoğul dirençli suşların ülkeler hatta kıtalar arası yayıldığını göstermiştir. Penisilin, kloramfenikol, tetrasiklin ve bazen de makrolidlere dirençli bulunan İspanya/ABD kaynaklı 23F serotipi 5 kıtaya yayılmıştır ve birçok bölgede penisiline dirençli popülasyonun önemli bir bölümünü oluşturur. Penisilin ve kotrimoksazole dirençli olan Fransız/İspanya kaynaklı 9 veya 14 serotipi de birkaç kıtaya yayılmıştır (6,30,31,39). Latin Amerika ve Karaib ülkelerinde izole edilen suşların % 10'u çoğul dirençlidir (15). Güney Afrika'da izole edilen suşların % 16-60 kadarı çoğul dirençli bulunmaktadır (2,3,19). Macaristan'da penisiline dirençli suşların % 70'i aynı zamanda tetrasiklin, eritromisin ve kotrimoksazole dirençli bulunmaktadır (23). Yunanistan'da penisiline dirençli suşların % 64'ü, penisiline duyarlı suşların ise % 37'si çoğul dirençli bulunmuştur (35). Avrupa'da izole edilen penisiline dirençli pnömokokların yaklaşık yarısı makrolid, doksisisiklin ve kloramfenikole çoğul dirençli suşlardır (32).

Tablo 3. Ülkemizde izole edilen *S. pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci.

Çalışmalar (kaynaklar)	Penisilin		Sefotaksim		Entromisin (E)		Tetrasiklin	Kloramfenikol	Kotrimoksazol	Suşların özellikleri
	Orta	Yüksek	Seftriakson	Sefotaksim	Klaritromisin (K)	Azitromisin (A)				
Şener ve Günalp (36)	40	3.5	1	1	10 (E)	28	4	4	143 suş, Ankara, 1993-96	
Kanra ve ark. (17)	30	0	0	0	0 (E)	17.5	0	0	40 suş, Ankara, 1994-95	
Mamalı-Torun ve ark. (21) ¹	25	5.5	0	0	20 (E)	12	16	28	200 suş, İstanbul, 1994-96	
Çavuşoğlu ve ark. (4)	31	1	0	0	4 (E)	13	0	0	84 suş, İstanbul, 1995-96	
Topkaya ve ark. (40)	27	17	0	0	6 (E,A)	9	9	28	84 suş, İstanbul, 1996-97	
Sümerkan ve ark. (34)	21	0	0	0	6 (E,A)	9	9	28	68 suş, Kayseri, 1996-97	
Gönüllü ve Berkiten (9)	31	10	4	4	6 (E,A)	9	9	28	80 suş, İstanbul, 1996-98	
Öğünç ve ark. (29)	20	0	0	0	6 (E,A)	9	9	28	80 suş, İstanbul, 1996-98	
Çiftçi ve ark. (5)	33	3	3	3	19 (E),5 (K)	22	4.5	4.5	50 suş, Antalya, 1996-99	
Kaygusuz ve ark. (18) ²	37	5	3	3	5 (K)	22	4.5	4.5	110 suş, Ankara, 1997	
Ak ve ark. (1) ³	14	0	0	0	7 (E)	0	0	0	43 suş, İstanbul, 1997-98	
Gür ve ark. (12)	27	4	0	0	7 (A) ⁴	0	4	58	28 suş, İstanbul, 1997-98	
Kaleli ve Akşit (16)	22	0	0	0	3 (E)	15	2	31	271 suş, çok merkezli ⁴ , 1998	
Yaman ve ark. (41)	30	20	0	0	9 (K)	15	4.5	48	101 suş, Denizli, 1998-99	
Bu çalışma	32	3	0	0	9 (K)	15	4.5	48	Adana	

1. Rifampisin direnci % 7, amoksisilin+klavulanik asit direnci % 5, sefuroksim direnci % 17 bulunmuştur.

2. Sefuroksim direnci % 2 bulunmuş, amoksisilin+klavulanik asit direnci saptanmamıştır.

3. Steril vücut bölgelerinden izole edilen suşlardır. Rifampisin direnci saptanmamıştır.

4. Ankara, Kayseri, İstanbul ve Trabzon'da izole edilen suşlardır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Sümerkan ve ark. (34) eritromisin ve kotrimoksazol direncini penisiline dirençli suşlarda daha yüksek bulmuşlardır. Kaleli ve ark. (16) penisilin dirençli suşlarda eritromisin, kloramfenikol, tetrasiklin ve kotrimoksazole dirençli suş sayılarını fazla bulmuşlardır. Şener ve Günalp (36) penisiline dirençli suşların % 25'ini iki antibiyotige, % 7'sini de çoğul dirençli bulmuşlardır. Çavuşoğlu ve ark. (4) pnömokok suşlarının % 4'ünün çoğul dirençli olduklarını bulmuşlardır. Topkaya ve ark. (40) penisiline yüksek düzeyde dirençli suşların tamamının ve penisiline orta düzeyde dirençli suşların yaklaşık 1/3'ünü en az üç antibiyotige dirençli bulmuşlardır. Bu çalışmada penisiline dirençli suşların neredeyse tamamına yakını başka antibiyotiklere de dirençli bulunmuştur. Çoğul direnç Çavuşoğlu ve ark. (4)'nin oranlarına yakın (4/66=% 4) bulunmuştur. Penisiline dirençli pnömokoklardaki çoğul direnç (% 17) ise Şener ve ark. (36)'nın oranından (% 7) yüksek bulunmuştur.

S.pneumoniae suşlarında penisilin ve/veya eritromisin direnci; beta-laktam, makrolid grubu antibiyotikler ve kotrimoksazol kullanımı/tüketimi ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek düzeyde penisilin direnci özellikle oral sefalosporin tüketimi ile ilişkili bulunmuştur (10,25). Oral beta-laktamların düşük dozda uzun süre kullanımı da penisiline dirençli pnömokok taşıyıcılığını artırmaktadır (11). Tüm bunlar diğer bakterilerde olduğu gibi, pnömokoklarda da antibiyotik direncinin artışının önlenmesinde antibiyotiklerin uygun şekilde kullanılmasının önemini göstermektedir.

Teşekkür: Çalışmaya sağladığı destek için Smith-Kline Beecham firmasına teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

- 1- Ak Ö, Oltan N, Ersöz G, Özer S: Steril bölgelerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin ve eritromisin direnci, *Flora* 4:187 (1999).
- 2- Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview, *Clin Infect Dis* 15:77 (1992).
- 3- Caputo GM, Appelbaum PAC, Liu HH: Infections due to penicillin-resistant pneumococci, *Arch Intern Med* 153:1301 (1993).
- 4- Çavuşoğlu C, Hoşgör M, Tünger A, Özinel MA: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması, *Mikrobiyol Bült* 31:113 (1997).
- 5- Çiftçi E, Doğru U, Aysev D, İnce E, Güriz H: Nasopharyngeal colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkish children, *Pediatr Int* 42:552 (2000).
- 6- Echaniz-Aviles G, Velazquez-Meza ME, Carnalla-Barajas MN, Soto-Nogueron A, Di Fabio JL, Solorzano-Santos F, Jimenez-Tapia Y, Tomasz A: Predominance of the multiresistant 23F international clone of *Streptococcus pneumoniae* among isolates from Mexico, *Microb Drug Resist* 4:241 (1998).
- 7- Friedland IR, Shelton S, Paris M, Rinderknecht S, Ehreet S, Krisher K, McCracken Jr GH: Dilemmas in diagnosis and managements of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 12:196 (1993).
- 8- Gilmore MS, Hoch JA: A vancomycin surprise, *Nature* 399:524 (1999).
- 9- Gönüllü N, Berkiten R: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin ve sefotaksim MİK değerleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 29:47 (1999).

- 10- Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Garcia-Rey C, Dal-Re R, Baquero F: Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997), *J Antimicrob Chemother* 46:767 (2000).
- 11- Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroedan F, Bouvenot G, Eschwege E: Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, *JAMA* 279:365 (1998).
- 12- Gür D, Özalp M, Sümerkan B, Kaygusuz A, Töreci K, Köksal İ, Över U, Topkaya A: Prevalence of antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens from five centers in Turkey, *8th International Congress of Infectious Disease*, Abstract No: 82.011, Abstract Books s. 230, Boston (1998).
- 13- Gürler N: Akut otitis medianın bakteriyel etkenleri ve Streptococcus pneumoniae ile Haemophilus influenzae'de antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 11:271 (1997).
- 14- Jacobs MR: Drug-resistant Streptococcus pneumoniae: rational antibiotic choices, *Am J Med* 106:19S; tartışması: 48S (1999).
- 15- Jacobs MR, Appelbaum PC: Susceptibility of 1100 Streptococcus pneumoniae strains isolated in 1997 from seven Latin American and Caribbean countries. Laser Study Group, *Int J Antimicrob Agents* 16:17 (2000).
- 16- Kaleli İ, Akşit F: Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci, *Flora* 4:287 (1999).
- 17- Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M, Erdem G, Ecevit Z, Seçmeer G: Çocuklarda hastalık etkeni olan Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci, *Mikrobiyol Bült* 30:25 (1996).
- 18- Kaygusuz A, Öngen B, Öksüz L, Gürler N, Töreci K: Sefprozilin Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae suşlarına in-vitro etkisi, *ANKEM Derg* 13:485 (1999).
- 19- Klugman KP: Pneumococcal resistance to antibiotics, *Clin Microbiol Rev* 3:171 (1990).
- 20- Kocagöz S, Gür D, Altun B, Esel 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*, Abstract Book Abs No: 1814, s. 115, Toronto (2000).
- 21- Mamal-Torun M, Bahar H, Alkan E: Streptococcus pneumoniae kökenlerinde penisiline ve diğer antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 15:109 (2001).
- 22- Marco F, Bouza E, Garcia-De-Lomas J, Aguilar L: Streptococcus pneumoniae in community-acquired respiratory tract infections in Spain: the impact of serotype and geographical, seasonal and clinical factors on its susceptibility to the most commonly prescribed antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 46:557 (2000).
- 23- Marton A, Gulyas M, Munoz R, Tomasz A: Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Hungary, *J Infect Dis* 163:542 (1991).
- 24- Mason EO Jr, Lamberth LB, Kershaw NL, Prosser BL, Zoe A, Ambrose PG: Streptococcus pneumoniae in the USA: in vitro susceptibility and pharmacodynamic analysis, *J Antimicrob Chemother* 45:623 (2000).
- 25- McCullers JA, English BK: Isolation and characterization of vancomycin-tolerant Streptococcus pneumoniae from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescing meningitis, *J Infect Dis* 181:369 (2000).
- 26- Melander E, Molstad S, Persson K, Hansson HB, Soderstrom M, Ekdahl K: Previous antibiotic consumption and other risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in children, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:834 (1998).

- 27a- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Approved Standard, M2-A6, NCCLS, Wayne (1997).
- 27b- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Eleventh Informational Supplement (M100-S11), NCCLS, Wayne (2001).
- 28- Novak R, Henriques B, Charpentier E, Normark S, Tuomanen E: Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*, *Nature* 399:590 (1999).
- 29- Ögünç D, Öngüt G, Saygan MB, Gökay S, Çolak D, Gültekin M: Pnömoni etkeni *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 30:23 (2000).
- 30- Öncül O, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ: Penisiline dirençli pnömokoklar ülkemiz için gerçekten bir sorun mu? *Flora* 4 (Ek 2):3 (1999).
- 31- Öztürkeri H: *Streptococcus pneumoniae*'de penisiline direnç mekanizmaları, *Klinik Derg* 10:51 (1997).
- 32- Schito GC, Debbia EA, Marchese A: The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project, *J Antimicrob Chemother* 46 (Suppl T1):3 (2000).
- 33- Soh SW, Poh CL, Lin RV: Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from pediatric patients in Singapore, *Antimicrob Agents Chemother* 44:2193 (2000).
- 34- Sümerkan B, Duvan-Gökahmetoğlu S, Aygen B, Karagöz S: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 31:331 (1997).
- 35- Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Katopodis GD, Geslin P, Jacobs MR, Beratis NG: Carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greek infants and toddlers, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:288 (2000).
- 36- Şener B, Günalp A: Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital, *J Antimicrob Chemother* 42:381 (1998).
- 37- Taşova Y, Saltoğlu N, Dündar İH: Çok ilaca dirençli pnömokokal menenjit: Bir olgu sunumu, *Flora* 3:134 (1998).
- 38- Thornsberry C, Sahm DF: Antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens: results of an international surveillance study, *Chemotherapy* 46 (Suppl 1):15 (2000).
- 39- Tomasz A: New faces of an old pathogen: emergence and spread of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Am J Med* 107 (1A):55S (1999).
- 40- Topkaya A, Çıragil P, Söyletir M: Multiple resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2):290 (1997).
- 41- Yaman A, Taşova Y, Dündar İH, Aksungur P: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated in the Balcali Hospital in Adana, Turkey, *J Infect* 36:347 (1998) (37. kaynakta site edilmiştir).