

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STREPTOKOK VE ENTEROKOK SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

Fahriye EKŞİ, Efgan Doğan GAYYURHAN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen streptokok ve enterokok izolatlarının antimikrobiyal maddelere duyarlılıkları değerlendirilmiştir. 39 streptokok ve 23 enterokok izolatının, klasik yöntemler ve lateks aglütinasyon yöntemi ile identifikasyonunu takiben, antimikrobiyal maddelere duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile denenmiştir. İdentifiye edilen streptokok suşlarının 21'ini *Streptococcus pneumoniae*, 18'ini beta-hemolitik streptokoklar oluşturmuştur. 18 beta-hemolitik streptokok suşunun gruplandırılması sonucunda bunların 14'ü (% 78) A grubu, 2'si (% 11) C grubu, 2'si (% 11) G grubu olarak belirlenmiştir. 21 *S.pneumoniae* suşunun antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre; eritromisine ve azitromisine % 24, tetrasikline % 29, kloramfenikole % 5 oranlarında dirençli oldukları, bütün suşların levofloksasin ve vankomisine duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu suşların 16'sı (% 76) penisiline duyarlı bulunmuş, 5'i (% 24) oksasilin diski ile ≤ 19 mm zon vermiş fakat MİK değerleri saptanamadığı için kesin değerlendirme yapılamamıştır. Beta-hemolitik streptokok suşlarının tümünün penisiline, eritromisine, azitromisine, levofloksasine ve vankomisine duyarlı, % 6'sının tetrasikline ve kloramfenikole dirençli olduğu belirlenmiştir. 23 enterokok suşunun penisiline ve eritromisine % 74'ü, rifampine % 57'si, tetrasikline % 52'si, kloramfenikole % 30'u, levofloksasine % 43'ü dirençli, vankomisine bütün suşlar duyarlı bulunmuştur. Sonuçlarımız streptokoklarda penisilin ve eritromisin tercihinin bölgemizde tahlilsiz tedavide geçerli olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, beta-hemolitik streptokok, enterokok, *Streptococcus pneumoniae*

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility of *Streptococcus* and *Enterococcus* Strains Isolated from Clinical Specimens

Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus* and *Enterococcus* strains isolated from various clinical specimens were assessed. Following the identification of 39 streptococci and 23 enterococci with classical and latex agglutination methods, their antimicrobial susceptibilities were performed by disk diffusion method. The species identifications of *Streptococcus* strains were as follows; 21 *Streptococcus pneumoniae*, 18 beta-haemolytic streptococci. Fourteen (78 %) of 18 beta-haemolytic *Streptococcus* isolates were grouped by *Streptococcus* Grouping Latex Reagent as group A, 2 (11 %) as group C and 2 (11 %) as group G. According to the susceptibility results it was observed that of 21 *S.pneumoniae* strains 24 % were resistant to erythromycin and azithromycin, 29 % to tetracycline, 5 % to chloramphenicol, but all strains were susceptible to levofloxacin and vancomycin. Sixteen (76 %) of these strains were found to be susceptible to penicillin, but in 5 (24 %) strains oxacillin disk zones were observed to be ≤ 19 mm. As MIC values were not obtained, the exact resistance evaluation was not done for these 5 strains. All of the beta-haemolytic streptococci were susceptible to penicillin, erythromycin, azithromycin, levofloxacin and vancomycin, and 6 % of the strains were resistant to tetracycline and chloramphenicol. The resistance rates of 23 *Enterococcus* spp. isolates were 74 % to penicillin and erythromycin, 57 % to rifampine, 52 % to tetracycline, 30 % to chloramphenicol, 43 % to levofloxacin, and all strains were susceptible to vancomycin. Our results have shown that penicillin and erythromycin are effective antibiotics in therapy of *Streptococcus* infections in our region.

Keywords: antibiotic susceptibility, beta-haemolytic streptococci, *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*

Yazışma adresi: Fahriye Ekşi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Üniversite Bulvarı, 27310 GAZİANTEP
Tel.: (0342) 360 39 10/77763, GSM: (0532) 523 96 20
e-posta: fahriyeeksi@hotmail.com
Alındığı tarih: 18.02.2008, revizyon kabulü: 20.03.2008

GİRİŞ

Streptokoklar ağız, boğaz, burun, deri ile sindirim ve genital sistemin normal florasında bulunabildikleri gibi, insanlarda, çok çeşitli hastalıklar meydana getirmektedirler⁽⁵⁾. Menenjit, bakteriyemi, sinüzit, orta kulak infeksiyonları gibi çeşitli infeksiyonlara yol açan *Streptococcus pneumoniae* toplumda kazanılan pnömoninin başlıca nedeni olarak bilinmektedir⁽²⁶⁾. Antijen yapılarına göre beta-hemolitik streptokokları sınıflandırmak mümkündür. Bununla beraber bir kısım alfa-hemolitik streptokokları, bu arada D grubuna sokulmuş olan alfa-hemolitik streptokokları da serolojik olarak gruplandırmak için yeterli antijenler bulunabilmektedir⁽⁴⁾. İnsanlarda en sık saptananlar A, B, C, D ve G gruplarıdır⁽¹⁴⁾. İnsan barsak florasında, ağız, üretra, kadın üreme organlarında bulunan enterokok türleri, toplumda kazanılmış infeksiyonların yanında, hastane ortamının uygunsuz koşullarına dayanıklı olmaları nedeniyle nozokomiyal infeksiyonlardan sıklıkla izole edilmektedir^(11,16).

S.pneumoniae tedavisinde ilk tercih edilen antimikrobikler başta penisilin G olmak üzere eritromisin ve trimetoprim-sulfametoksazoldür. Ancak penisilin direncinin birçok ülkede alarm verecek boyutlara ulaştığı, aynı direnç mekanizması nedeniyle tüm beta-laktamlara çapraz direncin geliştiği ve bazı suşların yüksek düzeyde dirençli olduğu bildirilmektedir^(12,13). Bu durum yeni antibiyotik arayışlarını gündeme getirmektedir.

Çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen streptokok ve enterokok suşlarının klasik identifikasyon ve lateks aglütinasyon yöntemlerini kullanarak tanımlanması ve antibiyotiklere direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs-Ekim 2005 arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 39 streptokok ve 23 enterokok suşu çalışmaya alınmıştır. Bu örneklerin 23'ünü idrar, 18'ini balgam, 18'ini boğaz salgısı, 3'ünü bronkoalveolar lavaj (BAL) oluşturmuş-

tur. Laboratuvara gönderilen örnekler % 5 koyun kanlı agar, Eozin-metilen-blue agar besiyerlerine ekilmiş ve besiyerleri 37°C'de % 5 CO₂'li ortamda 24-48 saat inkübe edilmiştir. Besiyerinde üreyen izolatlar öncelikle koloni morfolojisi, hemoliz karakteri ve Gram boyama görünümle-ri ve katalaz testi ile değerlendirilmiştir.

S.pneumoniae için, % 5 koyun kanlı agar besiyerinde alfa-hemoliz oluşturan, küçük, yuvarlak, besiyeri yüzeyinden hafif kabarık, fakat ortası çökük görünümdeki katalaz olumsuz koloniler ayrılmıştır. Pnömokokların identifikasyonu için 5 µg optokin içeren kuru optokin diski (Bioanalyse, Ankara) ile duyarlılık deneyi ve % 2'lik safra tuzunda (Becton Dickinson, Sparks, Md., ABD) koloni eritme deneyi yapılmıştır⁽²⁰⁾. Katalaz negatif, optokine duyarlı, safrada çözünebilme deneyi pozitif koloniler *S.pneumoniae* olarak değerlendirilmiştir. Besiyerinde üreyen alfa-hemolitik koloniler katalaz negatif, optokine dirençli, safrada çözünebilme deneyi negatif ise ya da non-hemolitik koloniler şeklinde ise ayırma gidebilmek için lateks aglütinasyon kiti (Streptex, Murex, Remel Inc.) kullanılmıştır. Besiyerinde beta-hemoliz yapan ve katalaz negatif koloniler beta-hemolitik streptokok olarak değerlendirilmiştir. Basitrasin testi yapılmış ve gruplandırmada lateks aglütinasyon kiti kullanılmıştır. Safralı eskülin agara ve % 6.5 NaCl içeren besiyerine pasajı yapılan kolonilerden eskülini hidrolize eden, % 6.5 NaCl içeren ortamda üreyen Gram pozitif kok şeklindeki bakteriler enterokok olarak tanımlanmıştır.

Antibiyotik duyarlılık deneyleri: Tanımlamaları yapılan streptokok izolatlarının, antimikrobiyal maddelere duyarlılık deneyleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁽⁶⁾ önerilerine uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Bu amaçla besiyerindeki 18-24 saatlik saf kolonilerden 0.5 McFarland standardında süspansiyon hazırlanarak pnömokok ve beta-hemolitik streptokok için % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton agara ekim yapılmış, besiyerleri 20-24 saat 37°C'de % 5 CO₂'li ortamda inkübe edilmiştir. Enterokoklar da Mueller-Hinton agar besiyerlerine ekilerek 20-24 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. Pnömokokların penisilin duyarlılığı 1 µg ok-

sasilin diski kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca pnömokoklar için eritromisin, azitromisin, tetrasiklin, kloramfenikol, levofloksasin ve vankomisin diskleri (Bioanalyse, Ankara) kullanılmıştır. Beta-hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılıkları, CLSI önerileri doğrultusunda, penisilin, eritromisin, azitromisin, tetrasiklin, kloramfenikol, levofloksasin ve vankomisin için, enterokoklarınsa penisilin, eritromisin, rifampin, tetrasiklin, kloramfenikol, levofloksasin ve vankomisin için disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir.

Çalışmada standart suş olarak *S.pneumoniae* ATCC 49619 kullanılmıştır.

BULGULAR

Balgam (n=18, % 86) ve BAL (n=3, % 14) örneklerinden izole edilen 21 *S.pneumoniae* suşunun antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre eritromisine ve azitromisine % 24, tetrasikline % 29, kloramfenikole % 5 oranlarında dirençli oldukları, bütün suşların levofloksasin ve vankomisine duyarlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). Penisiline 16 (% 76) suş duyarlı bulunmuş, 5 (% 24) suş oksasilin diski ile ≤ 19 mm zon çapı vermiş, MİK saptanmadığından sonuç belirsiz kalmıştır.

Tablo 1: *S.pneumoniae* suşlarının (n=21) antibiyotik duyarlılık sonuçları [n (%)].

	Dirençli	Orta	Duyarlı
Penisilin	5 (24) ?		16 (76)
Eritromisin	5 (24)	2 (10)	14 (67)
Azitromisin	5 (24)	2 (10)	14 (67)
Tetrasiklin	6 (29)	0	15 (71)
Kloramfenikol	1 (5)	1 (5)	19 (90)
Levofloksasin	0	0	21
Vankomisin	0	0	21

Boğaz salgısı kültürlerinden izole edilen 18 beta-hemolitik streptokok suşunun 14'ü (% 78) A grubu, 2'si (% 11) C grubu, 2'si (% 11) G grubu beta-hemolitik streptokok olarak belirlenmiştir. Beta-hemolitik streptokokların hepsi penisiline, eritromisine, azitromisine, levofloksasine ve vankomisine duyarlı, % 6'sı tetrasikline ve kloramfenikole dirençli olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: Beta-hemolitik streptokokların (n=18) antibiyotik duyarlılık sonuçları [n (%)].

	Dirençli	Duyarlı
Penisilin	0	18
Eritromisin	0	18
Azitromisin	0	18
Tetrasiklin	1 (6)	17 (94)
Kloramfenikol	1 (6)	17 (94)
Levofloksasin	0	18
Vankomisin	0	18

İdrardan izole edilen 23 alfa- ya da non-hemolitik enterokok suşunda penisiline ve eritromisine % 74, rifampine % 57, tetrasikline % 52, kloramfenikole % 30, levofloksasine % 43 oranında direnç saptanmış, vankomisine bütün suşlar duyarlı bulunmuştur (Tablo 3). Penisilin ve eritromisine dirençli olan suşların 7'sinin aynı antibiyotik duyarlılık sonuçları verdikleri tespit edilmiştir.

Tablo 3: Enterokokların (n=23) antibiyotik duyarlılık sonuçları [n (%)].

	Dirençli	Orta	Duyarlı
Penisilin	17 (74)	0	6 (26)
Eritromisin	17 (74)	1 (4)	5 (22)
Rifampin	13 (57)	0	10 (43)
Tetrasiklin	12 (52)	0	11 (48)
Kloramfenikol	7 (30)	0	16 (70)
Levofloksasin	10 (43)	0	13 (57)
Vankomisin	0	0	23

TARTIŞMA

S.pneumoniae, insanda nazofarenks florası üyesi ya da otitis media, sinuzit, pnömoni, bakteriyemi ve menenjit gibi çeşitli klinik sendromlarda rol alan bir patojen olarak bulunabilir⁽²⁰⁾. Çocuklarda ve erişkinlerde toplum kökenli pnömoni ile ilgili çalışmaların hemen hepsinde en yaygın etiyolojik ajan olarak bulunmuş ve bütün bakteriyel pnömonilerin üçte ikisinden sorumlu tutulmuştur⁽¹⁰⁾. Pnömokoklar başta penisilin olmak üzere antibiyotiklerin çoğuna duyarlıdır; ancak son yıllarda saptanan direnç artış oranları, çoğul dirençli suşların yaygın kolonizasyonu ve bu suşların gen yapılarının belirlenmesi, ülkemizde de çalışmaların bu konu üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Her

ortamda kültür yapma olanağının bulunmaması ve/veya kültür sonuçlarının geç alınması eldeki verilerin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır⁽²⁾. Çalışmamızda 21 *S.pneumoniae* suşunun, eritromisine ve azitromisine % 24, tetrasikline % 29, kloramfenikole % 5 oranlarında dirençli oldukları, bütün suşların levofloksasin ve vankomisine duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Bu suşların en az % 76'sı penisiline duyarlıdır. Penisilin direnci ülkemizde çeşitli bölgeler arasında farklılıklar göstermekle beraber zamanla yaygınlaştığı izlenmektedir. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda pnömokoklara % 12-29 oranında orta düzeyde, % 0-4 oranında yüksek düzeyde direnç bildirilmiştir^(13,21,22,25). 2005 yılında yayınladığımız, toplum kökenli pnömoni hastalarına ait alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının % 24'ü penisiline, % 25'i eritromisine, % 29'u azitromisine, % 23'ü klaritromisine dirençli bulunmuş, florokinolon grubu antibiyotiklerden ofloksasine % 5.8, siprofloksasine % 6.7 oranlarında direnç geliştiği, levofloksasin ve moksifloksasine tüm suşların duyarlı oldukları saptanmıştır⁽¹⁾.

İnsanlarda en sık saptanan beta-hemolitik streptokoklar A, B, C, D ve G grubu streptokoklardır. Streptokoksik tonsillit ve farenjit olgularından sorumlu bakterilerin başında grup A streptokoklar gelmektedir^(17,14,24). Çalışmamızda, boğaz kültürlerinden izole edilen 18 beta-hemolitik streptokok suşunun lateks aglütinasyonla gruplandırılması sonucunda bunların 14'ü (% 78) A grubu, 2'si (% 11) C grubu, 2'si (% 11) G grubu beta-hemolitik streptokok olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda, suşların hepsi penisiline, eritromisine, azitromisine, levofloksasine ve vankomisine duyarlı, tetrasikline ve kloramfenikole % 6 oranlarında dirençli olarak tespit edilmiştir. Beta-hemolitik streptokokların tedavisinde ilk seçenek olarak penisilin ve eritromisin kullanılmaktadır. A grubu beta-hemolitik streptokoklarda penisiline direnç bulunmazken, eritromisine değişen oranlarda direnç bildirilmektedir. Eryılmaz ve ark.⁽⁹⁾ 110 A grubu beta-hemolitik streptokok suşunun tamamını penisiline duyarlı bulurken, eritromisine % 3.6, klindamisine % 2.7, tetrasikline % 7.3, kloramfenikole % 0.9 oranlarında direnç saptamışlardır.

Özaktas ve ark.⁽²³⁾ da boğaz kültürlerinden izole edilen 100 *S.pyogenes* suşunun tümünü ampisilin, seftriakson ve azitromisine duyarlı bulmuşlardır. En yüksek direnç oranı kloramfenikol için % 19, tetrasiklin için % 14 ve siprofloksasin için de % 12 olarak saptanmıştır. Erdoğan ve ark.⁽⁷⁾'nin çalışmasında da 121 A grubu beta-hemolitik suşunun tamamında penisilin ve klindamisin direncine rastlanmamış, suşların % 5.8'inde eritromisine, % 3.3'ünde azitromisine direnç tespit edilmiştir. İnan ve ark.⁽¹⁷⁾'lerinin çalışmalarında 173 beta-hemolitik suşun tamamı penisilin ve eritromisine duyarlı bulunmuştur. Çalışmamızda penisilin ve eritromisine suşların tümünün duyarlı olması ülkemiz genel sonuçları ile uyumludur. Bu sonuçlara göre beta-hemolitik streptokokların etken olduğu infeksiyonlarda ampirik tedavide penisilin ve eritromisini güvenle kullanabileceğimiz ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte bulgularımızın doğrulanması ve zaman içerisinde oluşabilecek penisilin ve eritromisin direncinin belirlenmesi açısından bu tür çalışmaların dönemsel olarak yapılması gereklidir.

Enterokoklar insan ve bazı hayvanların barsak, ağız ve bazen deri normal florasında bulunurlar. Uygun koşullarda insanlarda çeşitli hastalıklara yol açabilirler⁽⁴⁾. Enterokokların çeşitli antibiyotiklere giderek artan direnç göstermesi ve bazı yayınlarda çoğul dirençli suşlarla oluşan infeksiyon olguları, hatta salgınlar bildirilmesi konunun önemini arttırmaktadır⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda izole edilen enterokokların penisiline ve eritromisine % 74, rifampine % 57, tetrasikline % 52, kloramfenikole % 30, levofloksasine % 43 oranında dirençli, vankomisine bütün suşların duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Berzeg ve ark.⁽³⁾'ün araştırmasında enterokokların penisiline % 34, rifampine % 50, gentamisine % 34, streptomisine % 16, siprofloksasine % 34, imipeneme % 38 dirençli oldukları saptanmış, vankomisine dirençli suş saptanmamıştır. Kaçmaz ve ark.⁽¹⁸⁾'leri çoğunu idrardan izole ettikleri 100 enterokok suşunun % 29'unun ampisiline, % 67'sinin tetrasikline, % 25'inin siprofloksasine, % 17'sinin levofloksasine, % 43'ünün norfloksasine, % 47'sinin eritromisine, % 30'unun kloramfenikole, % 57'sinin rifampine, % 15'inin

gentamisine, % 1'inin teikoplanin ve vankomisine dirençli olduğunu saptamışlardır. Ersoy ve ark.⁽⁸⁾ tarafından Malatya'da yine çoğu idrardan izole edilen 147 enterokok suşunun % 25.9'u penisiline, % 23.1'i ampisiline, % 54.4'ü siprofloksasine, % 44.2'si levofloksasine, % 19'u imipeneme dirençli olarak saptanmış, vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. Değişik merkezlerde antibiyotik direnç oranlarındaki sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Bu farklı oranların, incelenen hasta topluluğunun değişik olmasından ve hastaneler arasında antibiyotik direncindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülebilir. Gelişmiş ülkelerde enterokoklarda vankomisin direncinin hızla arttığı gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ne oranla Avrupa ülkelerinde vankomisine dirençli enterokok suşlarına daha az sıklıkla rastlanmaktadır⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda vankomisine dirençli suş saptanmaması oldukça sevindiricidir.

KAYNAKLAR

1. Bayram A, Koçoğlu ME, Ekşi F, Balcı İ: Pnömonoklarda makrolid ve florokinolonlara direnç, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(4):284-90.
2. Berkiten R: Türkiye'de *Streptococcus pneumoniae*: Antibiyotiklere direnç, eritromisin direnç fenotipleri ve serotip dağılımı, *ANKEM Derg* 2006;20(2):114-24.
3. Berzeg D, Kart Yaşar K, Şengöz G, Batı Kutlu S, Nazlıcan Ö: Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(4):279-83.
4. Bilgehan H: *Streptococcus*, "Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 10.baskı" kitabında s.273-316, Barış Yayınları, İzmir (2000).
5. Cengiz AT: *Streptococcus*, "Ustaçelebi Ş (ed): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 1. baskı" kitabında s.349-64, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara (1999).
6. Clinical and Laboratory Standards Institute: (Çeviri editörü D Gür) Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onbeşinci Bilgi Eki, Ocak 2005, 25(1), *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını*, İstanbul (2005).
7. Erdoğan H, Öngen B, Öksüz L, Gürler N, Töreci K: A grubu beta-hemolitik streptokoklarda antibiyotik direnci ve makrolid direnç fenotipinin saptanması, *ANKEM Derg* 2003;17(1):85-7.
8. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R: Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2005;19(2):92-6.
9. Eryılmaz M, Akın A, Arıkan Akan Ö: Boğaz kültürlerinden izole edilen A grubu beta-hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2006;20(1):10-2.
10. Fine MJ, Stone RA, Singer DE et al: Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study, *Arch Intern Med* 1999;159(9):970-80.
11. Gordts B, Van Landuyt HV, Ieven M, Vandamme P, Goossens H: Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tract of hospitalized patients, *J Clin Microbiol* 1995;33(11):2842-6.
12. Gönüllü N, Berkiten R: Antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Istanbul, *Int J Antimicrobial Agents* 2000;16(1):77-8.
13. Gür D, Güçüz B, Haşçelik G et al: *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in Turkey, *J Chemother* 2001;13(5):541-5.
14. Gwaltney JM, Bisno AL Jr: Pharyngitis, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed." kitabında s.656-62, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
15. Hallgren A, Abednazarı H, Ekdahl C et al: Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci in intensive care units in Sweden evaluated by different MIC breakpoints systems, *J Antimicrob Chemother* 2001;48(1):53-62.
16. Hoge CW, Adams J, Buchanan B, Sears SD: Enterococcal bacteremia: to treat or not to treat, areappraisal, *Rev Infect Dis* 1991;13(4):600-5.
17. İnan N, Erdoğan H, Berkiten R: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotiklere direnci, *Klinik Derg* 2003;16(3):118-20.
18. Kaçmaz B, Akca G, Sultan N: Enterokokların antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2004;18(3):287-92.
19. Moaddab SR, Töreci K: Enterokok suşlarında tür tayini, vankomisin ve diğer bazı antibiyotiklere direnç aranması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000;30(3-4):77-84.
20. Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed." kitabında s.2128-47, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).

21. Ögünç D, Öngüt G, Saygan MB, Gökay S, Çolak D, Gültekin M: Pnömoni etkeni Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığı, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2000;30(1-2):23-5.
22. Öncül O, Erdem H, Altunay H, Özsoy MF, Pahsa A, Çavuşlu Ş: Pnömonoklarda penisiline direnç trendi, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33(2):109-14.
23. Özaktaş F, Aksungar FB, Topkaya AE: A grubu beta-hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2007;21(1):10-3.
24. Öztop AY, Şanlıdağ T, Erandaç M: Üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklardan izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2000;30(3-4):73-6.
25. Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Gazi H, Özkütük N, Çelik P, Özbakkaloğlu B: Toplum kökenli pnömonilerden soyutlanan Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(3):151-6.
26. Yıldız O, Çalışkan A, Alp E, Sümerkan B, Doğanay M: Toplum kaynaklı pnömoni: Etiyoloji, prognoz ve tedavi, İnfeksiyon Derg 2005;19(3):287-96.