

## KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI<sup>1</sup>, Hava YILMAZ<sup>2</sup>, Keramettin YANIK<sup>3</sup>, Adil KARADAĞ<sup>3</sup>,  
Murat GÜNAYDIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, ANKARA

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

<sup>3</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

### ÖZET

*Streptococcus pneumoniae* toplumdan kazanılmış pnömöniye en sık neden olan etkenlerden biridir. Pnömonokok enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin en sık tercih edilen antimikrobik olmakla birlikte, artan direnç oranları nedeniyle farklı antimikrobikler de tedavide kullanılmaktadır. Bu çalışmada amacımız *S.pneumoniae* izolatlarının altı yıllık süre içindeki antibiyotik duyarlılıklarını incelemektir. Ocak 2006-Aralık 2011 tarihleri arasında laboratuvara gönderilen çeşitli klinik örneklerden üreyen 328 *S.pneumoniae* suşu değerlendirilmiştir. *S.pneumoniae* izolatlarının tanımlanması optokin disk testi ve Vitek2 Compact (Biomérieux, Fransa) otomatize sisteminde yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılığı Vitek2 Compact sistemi ve bazı suşlarda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır. *S.pneumoniae* izolatlarının en sık izole edildiği örnek türünün solunum yolu örnekleri olduğu görülmüştür (n=147). Antibiyotik duyarlılıkları ise; penisilin için % 82.5 duyarlı, % 2.5 orta duyarlı, % 15 dirençli; eritromisin için % 81.6 duyarlı, % 1.2 orta duyarlı, % 17.2 dirençli; klindamisin için % 85.6 duyarlı, % 14.4 dirençli; levofloksasin için % 94.3 duyarlı, % 0.7 orta duyarlı, % 5 dirençli; ofloksasin için % 89 duyarlı, % 2 orta duyarlı ve % 9.0 dirençli ve tüm izolatlar vankomisine duyarlı olarak saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** direnç, kinolonlar, penisilin, *S.pneumoniae*

### SUMMARY

#### Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Strains Isolated from Clinical Specimens

*Streptococcus pneumoniae* is one the most common agents that causes community-acquired pneumonia. Penicillin is still the agent that commonly used in pneumococcal infections but because of the increasing rate of resistance other agents are used in treatment, too. In this study we aimed to investigate the antimicrobial susceptibility of *S.pneumoniae* isolates in six years period. *S.pneumoniae* strains (n=328) that isolated from various clinical samples sent to the laboratory during January 2006 - December 2011 were evaluated retrospectively. *S.pneumoniae* isolates were identified by optochin disc method and Vitek2 Compact (Biomérieux, France) automatized system and antibiotic susceptibility was done by Kirby-Bauer disc diffusion method as recommended CLSI. Respiratory tract samples (n=147) were the most common clinical samples that *S.pneumoniae* were isolated. Susceptibility rates of tested isolates were as follows; for penicillin, 82.5 % susceptible, 2.5 % intermediate, 15 % resistant; for erythromycin 81.6 % susceptible, 1.2 % intermediate, 17.2 % resistant; for clindamycin 85.6 % susceptible, 14.4 % resistant; for levofloxacin 94.3 % susceptible, 0.7 % intermediate, 5 % resistant; ofloxacin 89 % susceptible, 2 % intermediate and 9.0 % resistant and for vancomycin, all isolates were found susceptible.

**Keywords:** penicillin, resistance, quinolones, *S.pneumoniae*

### GİRİŞ

*S.pneumoniae* nazofarenkste kolonize olan

ve buradan orta kulağa, sinüslere ve alt solunum yollarına yayılarak enfeksiyona neden olan bir bakteridir. Bunun yanında hematojen yayı-

İletişim adresi: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, ANKARA

Tel: (0312) 580 83 95/2160

e-posta: yeliztanriverdi@gmail.com

Alındığı tarih: 10.12.2012, Yayına kabul: 20.05.2013

lımla santral sinir sistemi, kalp kapakları, kemik ve eklem dokularında da enfeksiyona neden olmaktadır<sup>(15)</sup>. En sık neden olduğu enfeksiyon toplum kaynaklı pnömonidir<sup>(2)</sup>. *S.pneumoniae* taşıyıcılığı yetişkinlerde % 5-10 arasında değişmektedir<sup>(21)</sup>. *S.pneumoniae* çok sayıdaki virülans faktörleri sayesinde oldukça patojen bir bakteridir<sup>(15)</sup>.

Pnömonokok enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin yıllarca kullanılmıştır ve günümüzde de etkinliğini korumaktadır. Tedavide ilk seçenek olarak tercih edilen penisilin kullanıma girmeden önce fatalite oranları pnömoni, bakteriyemi ve menenjitte sırasıyla % 20, % 50 ve % 50 iken penisilinle birlikte bu oranlar sırasıyla % 5, % 20 ve % 30'lara gerilemiştir. Ancak ilk olarak 1967 yılında Papua Yeni Gine'de bir hastadan penisilin dirençli *S.pneumoniae* izole edilmesiyle zaman içerisinde penisilin direnci tüm dünyada yaygınlaşmıştır<sup>(20)</sup>.

Pnömonokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan seftriakson, makrolid ve tetrasikline karşı direnç oranları da artmaktadır. Penisilin ve makrolid direnç oranlarının artmasıyla beraber yeni kuşak kinolonlar *S.pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmaya başlamıştır ve dirençli izolatlar olsa da şimdilik direnç oranları düşüktür.

Penisilinlere direnç gelişmesinde başlıca mekanizma penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik meydana gelmesidir. Makrolid direnci gelişmesinde iki mekanizma bulunmakta, bunlardan biri erm genleri tarafından kodlanan ribozomal metilaz ve mef genleri tarafından kodlanan makrolid efluks pompalarıdır. Kinolonlara karşı direnç parC ve gyrA genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşmaktadır ve her iki gende direnç meydana gelmesi yüksek düzey kinolon direncine neden olmaktadır<sup>(3,12)</sup>.

Ülkemizde penisilin direnci pnömonokollarda sık görülmemektedir ancak kinolonlar oral biyoyararlanımlarının iyi olması, geniş spektrumlu olmaları ve yan etkilerinin penisilinlere göre az olması nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonlarında daha fazla tercih edilmektedir. Özellikle levofloksasin gibi yeni kuşak kinolonların *S.pneumoniae*'ye etkili olması nedeniyle, pnömonokok enfeksiyonlarında kullanım

sıklığı artmıştır<sup>(13)</sup>. Buna bağlı olarak kinolon dirençli *S.pneumoniae* suşları da görülmeye başlamıştır<sup>(9)</sup>.

Bu çalışmada amacımız altı yıllık bir süreçte klinik örneklerden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında antimikrobiyal direnç oranlarının saptanması ve pnömonokok enfeksiyonlarında uygun ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesine katkıda bulunmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2006- Aralık 2011 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bakteriyoloji subdisiplin laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen farklı hasta örneklerinden izole edilen toplam 328 *S.pneumoniae* izolatlarının bazı antimikrobiklere duyarlılığı retrospektif olarak incelenmiştir.

Laboratuvara gelen örneklerden uygun olanlar kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekilerek 24 saat inkübe edilmiş, sonrasında *S.pneumoniae* şüpheli kolonilerden optokin duyarlı bulunanlar Vitek2 Compact (BioMérieux, France) otomatize sistemi ile tanımlanarak penisilin, vankomisin, eritromisin, klindamisin, levofloksasin ve ofloksasin duyarlılığı çalışılmıştır. Bazı izolatlar için CLSI önerileri doğrultusunda<sup>(5)</sup> Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Disk difüzyon yönteminde penisilin duyarlılığının belirlenmesi için 1 µg'lık oksasilin diski kullanılmış, zon çapı ≥ 20 mm olan izolatlar penisilin duyarlı kabul edilmiş, zon çapı ≤ 19 mm olan izolatlarda ise penisilin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri E-test (AB Biodisk, Sweden) kullanılarak belirlenmiştir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kan izolatlarında ise penisilin ve vankomisin MİK değerleri E-test (AB Biodisk, Sweden) kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmalarda *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 suşu kullanılmıştır.

## BULGULAR

Toplam 328 *S.pneumoniae* izolatının en sık izole edildiği örnek türleri sırasıyla solunum

yolu (balgam (n=109), bronkoalveolar lavaj (n=1), transtrakeal aspirat (n=37)) (n=147), eksuda (n=58), kan kültürü (n=52) örnekleridir (Tablo 1). Olguların yaşları ortalama 43.3 olarak bulunmuştur (0-88 yaş). Örneklerin en sık gönderildiği klinikler; çocuk sağlığı ve hastalıkları, göğüs hastalıkları klinikleri ve iç hastalıkları olmuştur (Tablo 2). *S.pneumoniae* izolatlarının yıllara göre antibiyotik direnç dağılımı Tablo 3'de belirtilmiştir. Çalışmamızda penisilin ve aynı zamanda eritromisine dirençli izolat sayısı 22, penisilin ve aynı zamanda levofloksasine dirençli izolat sayısı beş olarak saptanmıştır (Tablo 4). Penisilin, eritromisin ve levofloksasin antibiyotiklerinin üçüne de dirençli izolat

**Tablo 1.** *S.pneumoniae* suşlarının izole edildiği örnek türleri.

Örnek Türü	n	%
Solunum yolu örnekleri	147	44.8
Eksuda	58	17.7
Kan	52	15.8
BOS*	30	9.1
Konjunktiva	19	5.8
Steril vücut sıvısı	15	4.6
İdrar	7	2.2

\*BOS: Beyin omurilik sıvısı

**Tablo 2.** *S.pneumoniae* izolatlarının izole edildiği klinikler.

Klinik	n	%
Çocuk sağlığı ve Hastalıkları	70	21.4
Göğüs Hastalıkları	64	19.5
İç Hastalıkları	60	18.3
Acil	48	14.6
Beyin Cerrahisi	17	5.2
İnfeksiyon Hastalıkları	15	4.6
Kardiyoloji	10	3.0
Göz Hastalıkları	9	2.7
KBB#	7	2.1
Diğer*	28	8.6
Toplam	328	100

#KBB: Kulak Burun Boğaz

\*Diğer: Dermatoloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Göğüs Cerrahisi, Genel Cerrahi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Psikiyatri, Üroloji, Nöroloji klinikleri.

**Tablo 3.** *S.pneumoniae* izolatlarının antibiyotik dirençlerinin yıllara göre dağılımı [n (%)].

Antibiyotik	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Toplam
Penisilin	63 (20.6)	42 (19)	70 (14)	70 (14)	31 (19)	36 (22)	312 (17.5)
Vankomisin	68 (0)	42 (0)	70 (0)	70 (0)	34 (0)	44 (0)	328 (0)
Eritromisin	64 (8)	41 (10)	68 (19)	69 (23)	34 (32)	44 (23)	320 (18.4)
Klindamisin	60 (3)	40 (10)	65 (10)	66 (18)	34 (23)	39 (13)	304 (14.4)
Levofloksasin	58 (0)	35 (0)	42 (10)	56 (14)	32 (0)	39 (5)	262 (5.7)
Ofloksasin	4 (0)	24 (12)	21 (4)	27 (22)	15 (0)	18 (5)	109 (11)

**Tablo 4.** Birden fazla antibiyotiğe dirençli *S. pneumoniae* suşları.

Antibiyotikler	n
Penisilin+eritromisin+levofloksasin	3
Penisilin+eritromisin	22
Penisilin+levofloksasin	5

sayısı ise üç olarak bulunmuştur. Penisilin duyarlı eritromisin dirençli izolat sayısı yirmi-bir, penisilin duyarlı levofloksasin duyarlı izolat sayısı ise beş olarak saptanmıştır. Penisiline duyarlı ve dirençli izolatlarda eritromisin ve levofloksasin dirençli izolat sayısı birbirine yakın olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

*S.pneumoniae* izolatlarında antimikrobiyal direnç gelişimi bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Ülkemizde farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda penisiline orta duyarlı izolat oranı % 7.8-% 38.7, penisiline dirençli izolat oranının ise % 0-35 arasında değiştiği görülmüştür<sup>(7)</sup>. Çalışmamızda penisiline orta duyarlı izolat oranı % 2.1, penisiline dirençli izolat oranı % 15.4 olarak saptanmış olup penisiline orta duyarlı izolat oranı ülkemizdeki diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Reinert ve ark.<sup>(18)</sup> Avrupa'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada *S.pneumoniae* suşlarının % 12.5'inde orta düzey, %12.1'inde ise yüksek düzey penisilin direnci tespit etmişlerdir. Ancak penisilin direnci özellikle Kore, Japonya, Tayvan, Tayland gibi Asya ülkelerinde % 60-70 arasında değişmektedir<sup>(4)</sup>. Asya ülkelerinde görülen bu yüksek direnç oranlarının zaman içerisinde diğer kıtalarada yayılabilme ihtimali endişe veridir.

Penisilinlerin yanında özellikle solunum yolu infeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan

makrolid grubu antibiyotiklere karşı direnç oranlarının artması bu antimikrobiallerin pnömokok enfeksiyonları tedavisindeki yerini tehdit etmektedir. Eritromisin direnci ülkemizde yapılan çalışmalarda % 7.5 ile % 39.4 arasında değişmektedir<sup>(7)</sup>. *S.pneumoniae* suşlarında eritromisin direncini araştıran bir çalışmada Marchese ve ark.<sup>(14)</sup> 2000-2003 yılları arasında eritromisin direncinin % 9.7'den % 16.4'e arttığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda eritromisin direnci % 18.4 olarak bulunmuştur.

Çoklu ilaç dirençli *S.pneumoniae* suşlarının tedavisinde vankomisin etkin olarak bildirilmektedir. İzolatlarımız arasında vankomisin dirençli izolat bulunmamaktadır. Benzer şekilde ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da vankomisin dirençli izolat saptanmamıştır<sup>(10)</sup>. Klindamisin de pnömokok enfeksiyonlarında tercih edilebilen bir ajandır. Ülkemizde klindamisin direnci Güler ve ark.'nın<sup>(10)</sup> yaptığı çalışmada % 7.5, Eyigör ve ark.'nın<sup>(7)</sup> yaptığı çalışmada % 17 ve Berktaş ve ark.'nın<sup>(1)</sup> yaptığı çalışmada ise % 14 olarak saptanmıştır. Yurt dışından ise Pottumarthy ve ark.<sup>(16)</sup>'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada klindamisin direnci % 10 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda saptanan klindamisin direnci (% 14.4) ülkemizden bildirilen çalışmalarla uyum göstermektedir.

Penisiline ve makrolid dirençleri neticesinde kinolonların pnömokokların neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımları artmıştır<sup>(8)</sup>. Dirençli izolat sayısı az olmakla beraber yıllar içinde direnç gelişen izolat sayısının artması dikkat çekicidir. Levofloksasin direnci yurt içi çalışmalarda % 0-4 arasında değişmektedir<sup>(19)</sup>. Ancak Coşkun ve ark.<sup>(6)</sup> yaptığı ve çoğunluğunu solunum yolu örneklerinden izole edilen *S.pneumoniae* izolatlarını içeren çalışmada kinolon (siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin) direncini % 11.3 olarak bildirmişlerdir. Avrupa ve Amerika kıtasındaki ülkelerde % 5 oranında levofloksasin direnci bildirilmektedir. En yüksek levofloksasin direnci % 12 ile Hong Kong'da görülmüştür<sup>(19)</sup>. Çalışmamızdaki levofloksasin direnci % 5 olarak saptanırken, ofloksasin direnci % 11.2 olarak saptanmıştır. Hastanemizdeki *S.pneumoniae* izolatlarında ofloksasin direnci yüksek görünmektedir.

Penisiline duyarlı ve dirençli izolatlarda eritromisin ve levofloksasin dirençli izolat sayısı birbirine yakın olarak bulunmuştur. Bizim elde ettiğimiz sonuçlardan farklı olarak yapılan çalışmalarda penisiline duyarlı izolatlarda eritromisin direnci genelde düşük iken penisilin dirençli izolatlarda eritromisin direnci yüksek olarak saptanmıştır<sup>(11,17)</sup>.

Sonuç olarak; çalışmamızda saptadığımız direnç oranları ülkemizden bildirilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Ancak direnç oranlarının dünyadaki farklı coğrafi bölgelerde değişiklik gösterdiği ve yıllar içinde değiştiği bilinmektedir. Bu nedenle direnç durumlarının takip edilmesi önem arz etmektedir. Etkili sürveyans çalışmaları ile direnç oranı henüz çok yüksek olmayan ve *S.pneumoniae*'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen kinolonların daha etkili kullanımının sağlanacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Berktaş M, Parlak M, Çıkman A, Güdücüoğlu H. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnci, *Fırat Tıp Derg* 2013;18(1):30-3.
2. Blondel-Hill M, Henry DA, Speert PD. *Streptococcus*, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology, Volume 1, 9.baskı" kitabında, s.734-48, ASM Press, Washington (2007).
3. Chen DK, McGeer A, Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibilities to *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada, *N Engl J Med* 1999;341(4):233-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199907223410403> PMID:10413735
4. Chiou CC, Liu YC, Huang TS, Hwang WK, Wang JH, Lin HH, Yen MY, KS Hsieh. Extremely high prevalence of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Kaohsiung Taiwan, *J Clin Mic* 1998;36(7):1933-7.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance and standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement, CLSI Document M100-S21, CLSI, Wayne (2011).

6. Coşkun M, Gündüz AT, Biçmen C, Şenol G, Aktoğu Özkan S. Çeşitli hasta örneklerinden soyutlanan *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinde antibiyotik direnç oranları: retrospektif değerlendirme (2006-2007), *İzmir Göğüs Hast Derg* 2007;21(3):47-52.
7. Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinin antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2008;22(1):1-6.
8. Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance, *Clin Infect Dis* 2005;41(1):118-21.  
<http://dx.doi.org/10.1086/430829>  
PMid:15937772
9. Gordon KA, Biedenbach DJ, Jones RN. Comparison of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* susceptibilities from community acquired respiratory tract infections and hospitalised patients with pneumonia: five year results for the SENTRY antimicrobial surveillance program, *Diag Mic Inf Dis* 2003;46(4):285-9.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(03\)00087-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(03)00087-7)
10. Güler H, Öztürk Ç, Dalyan Cilo B, Sınırtaş M, Özakın C. CLSI'nin 2008 öncesi ve 2008 kriterlerine göre dokuz yılda izole edilen 643 *Streptococcus pneumoniae* suşunda penisilin duyarlılığının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2010;24(1):20-7.
11. Ho PL, Que TL, Tsang D, Ng TK, Chow KH, Seto WH. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(5):1310-3.  
PMid:10223962 PMCID:89269
12. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997-1999, *Clin Infect Dis* 2001;32(2):81-3.  
<http://dx.doi.org/10.1086/320181>  
PMid:11320449
13. Hooper D. Quinolones, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7. baskı" kitabında, s.1152-9, Elsevier, Churchill Livingstone (2010).
14. Marchese A, Schito GC. Recent findings from multinational resistance surveys: are we "PROTEK"ed from resistance? *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(Suppl 1):S2-5.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(07\)70003-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(07)70003-1)
15. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7.baskı" kitabında, s.2623-43, Churchill Livingstone, Elsevier (2010).
16. Pottumarthy S, Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Jones RN. Susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolates in North America (2002-2003): contemporary in vitro activities of amoxicillin/clavulanate and 15 other antimicrobial agents, *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25(4):282-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.12.001>  
PMid:15784306
17. Quinones-Falconi F, Calva JJ, Lopez-Vidal Y, Galicia-Velazco M, Jimenez-Martinez ME, Larios, Mondragon L. Antimicrobial susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Mexico, *Diag Microb Inf Dis* 2004;49(1):53-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.02.001>  
PMid:15135501
18. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(7):2903-13.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.7.2903-2913.2005>  
PMid:15980367 PMCID:1168634
19. Toksoy B, Bayraktar B, Bulut B, Başarı F. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2010;24(1):7-11.
20. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 1997;24:85-8.  
[http://dx.doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement\\_1.S85](http://dx.doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement_1.S85)
21. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6.baskı kitabında, s.689-93, Lippincott Williams & Wilkins-Philadelphia (2006).