

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİK DİRENÇİ*

Mete EYİĞÖR, Berna GÜLTEKİN, Neriman AYDIN

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

ÖZET

Ekim 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 83 *Streptococcus pneumoniae* kökeninin antibiyotik direnci Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmış, disk difüzyon yöntemi ile oksasiline direnç saptanan kökenlerin E-test yöntemi ile penisilin için minimal inhibitör konsantrasyon değerleri saptanmıştır. Kökenlerin % 64'ü penisiline duyarlı, % 35'i düşük düzeyde dirençli, % 1'i yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur. Test edilen kökenlerde vankomisine direnç saptanmazken, orta derecede duyarlılar dahil eritromisine % 35, tetrasikline % 20, levofloksasine % 4 oranında direnç saptanmıştır. Pnömonokk şuşlarında penisiline düşük düzeyde dirençli olanların oranı yüksek bulunmuştur. Levofloksasinin, düşük direnç oranı nedeniyle, penisiline dirençli kökenlerle olan infeksiyonların tedavisinde iyi bir seçenek olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, penisilin, *Streptococcus pneumoniae*

SUMMARY

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

The resistance to antibiotics in 83 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated between October 2004 - December 2006 was investigated by Kirby-Bauer disk diffusion method. The minimal inhibitor concentration values of penicillin in oxacillin-resistant strains detected by disk diffusion method were determined by E-test. Sixtyfour percent of 83 strains were susceptible, 35 % were low-level resistant and 1 % were high-level resistant to penicillin. While there was no resistance to vancomycin, the resistance rates of the isolates to erythromycin, tetracycline and levofloxacin were 35 %, 20 % and 4 % (included intermediate strains), respectively. Due to the low resistance, levofloxacin may be considered as a good choice for infections by penicillin-resistant strains.

Keywords: antibiotic resistance, penicillin, *Streptococcus pneumoniae*

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae özellikle çocuklarda olmak üzere üst solunum yolu florasında bulunmakta ve infeksiyonlara yol açmaktadır⁽¹⁵⁾. Başta toplum kökenli pnömoni, otitis media, sinüzit olmak üzere menenjit, ampiyem, bakteriyemi gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek çeşitli infeksiyonların en önemli etkenlerindedir^(5,24). *S.pneumoniae* infeksiyonlarının te-

davisinde ilk tercih edilecek antibiyotiklerden biri penisilindir. Pnömonoklarda penisiline karşı direncin giderek artması tüm dünyada önemli bir sorundur^(6,12).

Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen *S.pneumoniae* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının saptanması, böylece ampirik tedavide uygun antibiyotiklerin seçilmesi ve direnç durumunun izlenmesi amaçlanmıştır.

Yazışma adresi: Berna Gültekin. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN
Tel.: (256) 4441256/515
e-posta: bgultekin@adu.edu.tr

Alındığı tarih: 15.11.2007, revizyon kabulü: 18.12.2007

*Verilerin bir bölümü 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri'nde sunulmuştur. Poster No: 32 (13-15 Nisan 2006, İstanbul)

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 83 *S.pneumoniae* kökeninin penisiline, bu kökenlerin 60-71'inin başka dört antibiyotiğe direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Kökenler koloni morfolojisi, optokin duyarlılığı, safrada erime testi ve gerektiğinde "BBL Crystal" identifikasyon sistemi (Becton, Dickinson and Company, Sparks, Maryland) ile tanımlanmıştır.

Penisilin direnci oksasilin diski (1 µg) ile araştırılmış, disk difüzyon yöntemi ile oksasilin için zon çapı ≤ 19 mm olarak saptanan kökenlerin E-test (AB Biodisk) yöntemi ile penisilin için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenmiştir. Kökenlerin vankomisin, eritromisin, tetrasiklin ve levofloksasin için antibiyotik duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (önceden National Committee for Clinical Laboratory Standards)⁽¹⁷⁾ önerilerine göre "Kirby-Bauer" disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Duyarlılık testlerinin kontrolünde *S.pneumoniae* ATCC 49619 kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 11.0 paket programında ki-kare testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Toplam 83 pnömokok kökeninin 47'si (% 57) alt solunum yolundan (balgam, trakeal aspirat, bronko-alveoler lavaj), 14'ü (% 17) üst solunum yolundan (paranasal sinüs, orta mea), 11'i (% 13) gözden alınan örneklerden, sekizi (% 10) normalde steril olan vücut sıvılarından (beyin-omurilik sıvısı, kan, plevra sıvısı), ikisi üretral akıntıdan, biri püü örneğinden izole edilmiştir. Olguların 22'si (% 27) kadın, 61'i (% 73) erkek olup, yaşları 0-90 (ortalama 46.6±26.8) arasındadır. Olguların 15'i (% 18) ≤ 15, 41'i (% 49) 16-65, 27'si (% 33) ≥ 66 yaş grubundadır.

Disk difüzyon yöntemi ile toplam 83 kökenin 49'u penisiline duyarlı bulunmuştur. Oksasilin için zon çapı ≤ 19 mm saptanan 34 kökenin

MİK değerlerine göre; dördü penisiline duyarlı (MİK ≤ 0.06 µg/ml), 29'u düşük düzeyde (MİK: 0.12-1 µg/ml), biri yüksek düzeyde (MİK = 2 µg/ml) dirençli bulunmuş, son değerlendirme MİK sonuçlarına göre yapılmıştır. Bu ve diğer antibiyotikler için 60-71 kökende disk difüzyon yöntemi ile alınan sonuçlar tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Pnömomokok kökenlerinin antibiyotik direnci.

Antibiyotik (köken sayısı)	Duyarlı (%)	Orta derecede duyarlı (%)	Dirençli (%)
Penisilin (83)	53 (64)	29 (35)*	1 (1)**
Eritromisin (69)	45 (65)	5 (7)	19 (28)
Tetrasiklin (60)	48 (80)	3 (5)	9 (15)
Levofloksasin (71)	68 (96)	2 (3)	1 (1)
Vankomisin (64)	64 (100)	0	0

*:Penisilin için düşük düzey direnç, **:Penisilin için yüksek düzey direnç.

Kökenlerin penisiline direnç durumu, olguların yaş grubuna göre sınıflandırılarak incelendiğinde; ≤ 15, 16-65 ve ≥ 66 yaşındaki olgulardan izole edilen kökenlerde sırası ile % 60, % 37 ve % 22 oranında penisiline düşük / yüksek düzeyde direnç saptanmıştır.

Kökenlerin penisiline direnç durumuna göre eritromisine ve tetrasikline duyarlılık sonuçları tablo 2'de sunulmuştur. Penisiline duyarlı kökenler içinde eritromisin direnci (orta derecede duyarlılar dahil) % 10 iken, penisiline düşük / yüksek düzeyde dirençli kökenler içinde eritromisin direnci % 74 olarak bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Penisiline duyarlı kökenler içinde tetrasiklin direnci (orta derecede duyarlılar dahil) % 13, penisiline düşük/yüksek düzeyde dirençli kökenler içinde tetrasiklin direnci % 32 olarak bulunmuş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.028).

Penisiline düşük/yüksek düzeyde dirençli olan ve tetrasiklin ve eritromisin duyarlılık testi yapılmış olan 22 kökenden altısı (% 27) aynı anda eritromisine ve tetrasikline de dirençli (orta derecede duyarlılar dahil) bulunmuştur. Bu kökenlerin üçü gözden, ikisi balgamdan, biri de orta mea örneğinden izole edilmiştir.

Tablo 2: Penisiline direnç durumuna göre kökenlerin eritromisin ve tetrasiklin direncinin karşılaştırılması.

Penisilin duyarlılık sonucu (köken sayısı)	Eritromisin			Tetrasiklin		
	Denenen köken sayısı	Orta derecede duyarlı (%)	Dirençli (%)	Denenen köken sayısı	Orta derecede duyarlı (%)	Dirençli (%)
Duyarlı (53)	42	2 (5)	2 (5)	38	1 (3)	4 (11)
Düşük düzeyde dirençli (29)	26	2 (8)	17 (65)	21	2 (10)	4 (19)
Yüksek düzeyde dirençli (1)	1	1	0	1	0	0

TARTIŞMA

Pnömonokların etken olduğu infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek penisilinler olmaktadır⁽¹³⁾. Pnömonoklarda penisilin direnci, penisilin bağlayan proteinlerin yapısındaki değişim sonucu beta-laktam antibiyotiklere karşı mikroorganizmanın afinitesinin azalmasına bağlı ortaya çıkmaktadır⁽¹⁾. Penisiline direnç durumunu araştırmak için yapılan disk difüzyon testinde, oksasiline duyarlılık penisilin duyarlılığını gösterse de, oksasiline dirençli bulunan kökenlerde penisilin MİK değerinin belirlenmesi önerilmektedir⁽¹⁷⁾. Bu çalışmada kökenlerin % 59'u oksasilin disk difüzyon testi sonucu ile penisiline duyarlı bulunmuş, % 41'inde penisilin MİK değerinin araştırılması gerekmiş, MİK değeri belirlenen 34 kökenin dördü penisiline duyarlı, 29'u düşük düzeyde, biri yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur.

Pnömonoklarda antibiyotiklere dirençli kökenlerin klinik önemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Pallares ve ark.⁽¹⁹⁾ çalışmalarında

pnömonili hastalarda penisiline dirençli kökenlerin izolasyonunun mortalite oranını arttırdığını bildirmişlerdir. Ewig ve ark.⁽¹⁰⁾ benzer hasta grubunda penisilin duyarlı ve dirençli kökenlerle infekte olan hastalar arasındaki mortalite oranını (sırası ile % 6 ve % 18) istatistiksel olarak anlamlı bulmadıklarını bildirmişlerdir. Turett ve ark.⁽²⁶⁾ ise çalışmalarında pnömonikal bakteremili hastalarda penisiline dirençli kökenlerle infeksiyonun, mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Pnömonok kökenlerinde antibiyotiklere direnç oranları, çalışmanın yapıldığı coğrafi bölge, kökenlerin izole edildiği kişiler, kökenlerin izole edildiği anatomik bölgeler gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ülkemizde pnömonokların penisiline düşük düzey direnç oranı çeşitli çalışmalarda % 7.8-38.7, yüksek düzey direnç oranı % 0-10.8 olarak bulunmuştur (Tablo 3). Yurt dışında yapılan çalışmalarda penisiline düşük düzey direnç oranları % 13-29.2, yüksek düzey direnç oranları % 1.1-23.2 olarak bildirilmiştir (Tablo 4). Değerler ol-

Tablo 3: Ülkemizde çeşitli çalışmalarda pnömonoklarda saptanan penisilin direnci.

Araştırmacı	Şehir	İzolasyon yılı	Örnek tipi	Köken sayısı	Düşük düzeyde dirençli (%)	Yüksek düzeyde dirençli (%)
Gür ve ark. ⁽¹¹⁾	Çok merkezli*	1996-1997	Çeşitli	283	25.8	3.9
Eşel ve ark. ⁽⁹⁾	Kayseri	1997-2000	Çeşitli	193	23	0
Küçükbasmacı ve ark. ⁽¹⁴⁾	İstanbul	1999-2000	Balgam**	83	25.3	10.8
Zarakolu ve ark. ⁽²⁷⁾	Ankara	1999-2000	Çeşitli	142	38.7	0.7
Tanır ve ark. ⁽²⁴⁾	Ankara	1999-2001	İnvaziv infeksiyon	51	7.8	1.96
Bıçmen ve Gülay ⁽⁴⁾	İzmir	2001-2002	Çeşitli	71	30.9	4.2
Sürücüoğlu ve ark. ⁽²²⁾	Manisa	1999-2003	Solunum yolu	145	18.6	1.4
Erdem ve ark. ⁽⁷⁾	Sivas	2001	Çeşitli	40	17.5	2.5
Tuncer ve ark. ⁽²⁵⁾	Konya	2001-2003	Çeşitli	89	15	4
Bayram ve ark. ⁽²⁾	Gaziantep	2004-2005	Solunum yolu	104	23	0
Şener ve ark. ⁽²³⁾	Çok merkezli***	2004-2005	Solunum yolu	301	24.6	7.6
Bu çalışma	Aydın	2004-2006	Çeşitli	83	35	1

*Ankara, İstanbul, Kayseri, Trabzon, **Ağırlıklı olarak, ***Ankara, Antalya, İstanbul, İzmir, Trabzon.

Tablo 4: Yurt dışında çeşitli çalışmalarda pnömokoklarda saptanan penisilin direnci.

Araştırmacı	Ülke	İzolasyon yılı	Örnek tipi	Köken sayısı	Düşük düzeyde dirençli (%)	Yüksek düzeyde dirençli (%)
Quinones-Falconi ve ark. ⁽²⁰⁾	Meksika	1995-2001	Solunum yolu, kan	315	29.2	23.2
Makarona ve ark. ⁽¹⁶⁾	Yunanistan	1997-2006	Çeşitli	480	19.2	4.6
Clarke ve ark. ⁽⁵⁾	İrlanda	1999-2002	Kan, BOS*	646	13.5	1.1
Schito ve Felmingham ⁽²¹⁾	39 ülke	1999-2003	Solunum yolu, kan	20750	13.6	21.8
Doern ve ark. ⁽⁶⁾	A.B.D.	2002-2003	Çeşitli	1817	15.7	18.5
Beekmann ve ark. ⁽³⁾	20 ülke	2002-2003	Çeşitli	2656	13	17

*Beyin-omurilik sıvısı.

dukça geniş aralıkta olup, çalışmamızda saptanan penisiline yüksek düzeyde direnç oranının (% 1) diğer çalışmalara göre oldukça düşük, düşük düzeyde direnç oranının (% 35) ise yüksek olduğu görülmektedir. Penisiline dirençli köken (MİK = 2 µg/ml) 37 yaşındaki kadın olgudan alınan orta mea örneğinden izole edilmiş, levofloksasine duyarlı, eritromisine orta derecede duyarlı ve tetrasikline dirençli bulunmuştur. Olgunun hikayesinde örnek alımından önce ampirik olarak penisilin-V ve amoksisilin-klavulanik asit kullandığı ve tedaviye yanıt alınmadığı öğrenilmiştir. Pnömonokok kökenlerinde görülen penisilin direnci için risk faktörleri arasında önceden antibiyotik kullanımının bulunduğu belirtilmektedir⁽¹⁰⁾.

Ertem-Tuncer ve ark.⁽⁸⁾ 2003 yılında yayınlanan çalışmalarında hastanemizdeki klinik örneklerden ve sağlıklı çocukların nazofarenksinden izole edilen toplam 47 pnömokok kökeninde penisiline düşük düzey direnci % 29,8, yüksek düzey direnci % 6.4 oranında bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmalarında sağlıklı çocuklardan izole edilen 28 kökenin ikisi penisiline düşük düzeyde dirençli bulunmuş, bu grupta yüksek düzey direnç saptanmamıştır. Klinik örneklerden izole edilen 19 kökenin (13'ü balgamdan) 12'si penisiline düşük düzeyde dirençli, üçü yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur.

Çalışmamızda test edilen kökenlerin % 28'i eritromisine dirençli, % 7'si orta derecede duyarlı bulunmuştur. Eritromisin direnci (orta derecede duyarlılar dahil) yurt içi çalışmalarda % 7.5-39.4^(2,7,14,22-25), yurt dışı çalışmalarda ise % 13.5-31^(3,5,6,20) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda eritromisine direnç oranının oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Penisiline du-

yarlı kökenler içinde eritromisin direnci (orta derecede duyarlılar dahil) % 10 iken, penisiline düşük/yüksek düzeyde dirençli kökenler içinde eritromisin direnci % 74 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde penisiline dirençli kökenlerde makrolidlere direnç oranlarının penisiline duyarlı kökenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir^(14,20).

Test edilen kökenlerin % 15'i tetrasikline dirençli, % 5'i orta derecede duyarlı bulunmuştur. Tetrasiklin direnci yurt içi çalışmalarda % 16.9-33.8^(4,18,23), yurt dışı çalışmalarda % 14.6-33.3^(6,16,20) olarak bildirilmiştir. Quinones-Falconi ve ark.⁽²⁰⁾'nin çalışmalarında olduğu gibi tetrasikline direnç oranının penisiline dirençli kökenlerde penisiline duyarlı kökenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Penisiline dirençli olan pnömokok kökenlerinin eritromisin, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, kloramfenikol gibi antibiyotiklerden en az ikisine dirençli olmasına çoğul direnç adı verilmektedir⁽⁶⁾. Çalışmamızda penisiline düşük/yüksek düzeyde dirençli olan ve tetrasiklin ve eritromisin duyarlılık testi yapılmış olan 22 kökenden altısı (% 27) aynı anda eritromisine ve tetrasikline de dirençli (orta derecede duyarlılar dahil) bulunmuştur. Bu altı kökenin hepsi levofloksasine duyarlı bulunmuştur. Önemli sorunlara yol açabilen çoğul dirençli kökenlerin tedavisinde kinolonların alternatif olabileceği belirtilmektedir⁽¹²⁾. Farklı antibiyotikleri de test etmeleri ile birlikte çoğul dirençli kökenlerin oranını Makarona ve ark.⁽¹⁶⁾ % 20, Beekmann ve ark.⁽³⁾ % 21, Doern ve ark.⁽⁶⁾ % 22.2, Sürücüoğlu ve ark.⁽²²⁾ % 24.1, Schito ve Felmingham⁽²¹⁾ % 38.6 olarak bildirmişlerdir.

Test edilen kökenler içinde en düşük di-

renç (vankomisin dışında) levofloksasine karşı saptanmıştır. Kökenlerin % 1'i levofloksasine dirençli, % 3'ü orta derecede duyarlı olarak bulunmuştur. Levofloksasin direncinin (orta derecede duyarlılar dahil) yurt içi çalışmalarda % 0-4^(2,4,7,14,25), yurt dışında yapılan çok merkezli bir çalışmada⁽¹²⁾ bölgelere göre % 0-3.8 arasında değiştiği bildirilmiş, Doern ve ark.⁽⁶⁾ çalışmalarında levofloksasin direncini % 0.8 olarak bildirmişlerdir. Ertem-Tuncer ve ark.⁽⁸⁾ hastanemizdeki klinik örneklerden ve sağlıklı çocuklardan izole edilen toplam 47 pnömokok kökeninde levofloksasine dirençli köken saptanmamıştır. Bu çalışmada levofloksasine dirençli (% 1) ve orta derecede duyarlı (% 3) kökenlerin saptanması, geçen süre içinde levofloksasin kullanımının artışına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Diğer çalışmalara benzer şekilde vankomisine dirençli köken saptanmamıştır^(6,7,24).

Sonuç olarak bu çalışmada pnömokokların penisiline düşük düzey direnç oranının oldukça yüksek, yüksek düzey direnç oranının ise düşük olduğu gözlenmiştir. Penisilin, eritromisin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerin kullanımında duyarlılık testlerinin yapılması önem taşımaktadır. Tedavide kullanılacak seçenekler arasında yer alan levofloksasin için sayısı düşük de olsa dirençli kökenlerin saptanabileceği dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview, *Clin Infect Dis* 1992;15(1):77-83.
2. Bayram A, Koçoğlu ME, Ekşi F, Balcı İ: Pnömonoklarda makrolid ve florokinolonlara direnç, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(4):284-90.
3. Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia-de-Lomas J, Doern GV, The GRASP Study Group: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002-2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program, *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(2):148-56.
4. Biçmen M, Gülay Z: Antibiotic susceptibility patterns and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in Izmir, Turkey, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(Suppl 1):356.
5. Clarke P, Murchan S, Smyth EG, Humphreys H: Antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Ireland, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(7):657-9.
6. Doern GV, Richter SS, Miller A et al: Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: Have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes?, *Clin Infect Dis* 2005;41(2):139-48.
7. Erdem H, Öncül O, Çavuşlu Ş, Pahsa A: Sivas bölgesinde hastalık etkeni pnömokoklarda direnç, *Klinik Derg* 2002;15(2):46-8.
8. Ertem-Tuncer G, Sarı C, Sakarya S, Aydın N, Aktepe OC: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin ve levofloksasin duyarlılığının karşılaştırılması, *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Derg* 2003;34:174-8.
9. Esel D, Sumerkan B, Kocagoz S: Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey, *Clin Microbiol Infect* 2001;7(10):548-52.
10. Ewig S, Ruiz M, Torres A et al: Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1835-42.
11. Gur D, Ozalp M, Sumerkan B et al: Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: Results of a multicentre study in Turkey, *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(3):207-11.
12. Jones ME, Blosser-Middleton RS, Thornsberry C, Karlowky JA, Sahm DF: The activity of levofloxacin and other antimicrobials against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected worldwide during 1999-2002, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;47(4):579-86.
13. Kaplan SL, Mason EO Jr: Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Microbiol Rev* 1998;11(4):628-44.
14. Küçükbasmaç O, Gönüllü N, Aktaş Z, Gürol D, Berkiten R: In vitro activity of telithromycin compared with macrolides and fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(5):497-501.
15. Libson S, Dagan R, Greenberg D et al: Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of acute otitis media predisposes to early clinical recurrence, *J Infect Dis* 2005;191(11):1869-75.

16. Makarona M, Moraitou H, Tsagarakis N et al: S. pneumoniae resistance patterns in a chest diseases hospital, for the decade 1997–2006, *Clin Microbiol Infect* 2007;13(Supp 1): 179.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement M100-S12, NCCLS, Wayne, PA (2002).
18. Öztürkeri H, Cerrahoğlu K, Aydilek R: Pnömoni etkeni olarak izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 1998;12(1):8-12.
19. Pallares R, Linares J, Vadillo M et al: Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain, *N Engl J Med* 1995;333(8):474-80.
20. 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, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;49(1):53-8.
21. Schito GC, Felmingham D: Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999-2003), *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(6):479-85.
22. Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Gazi H, Özkütük N, Çelik P, Özbakkaloğlu P: Toplum kökenli pnömonilerden soyutlanan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34(3):151-6.
23. Şener B, Tunçkanat F, Ulusoy S et al: A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004-2005, *J Antimicrob Chemother* 2007;60(3):587-93.
24. Tanır G, Karacan C, Topal H, Özkan Ş: *Streptococcus pneumoniae*'nin çocukluk döneminde etken olduğu invazif infeksiyonlar ve antibiyotiklere karşı direnç durumu, *Klinik Derg* 2003;16(21):79-84.
25. Tuncer İ, Arslan U, Fındık D, Ural O: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında artan penisilin direnci ve bazı antibiyotiklere karşı direnç durumu, *ANKEM Derg* 2005;19(1):35-8.
26. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE: Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence, *Clin Infect Dis* 1999;29(2):321-7.
27. Zarakolu P, Soyletir G, Gur D, Unal S: Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(12):1257-8.