

*Panel 10 sunuları*

**ÇOCUKLARDA PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARI VE KORUNMA**

Yöneten: **Ayper SOMER**

- Pnömonok infeksiyonlarında mikrobiyoloji ve direnç  
**Nezahat GÜRLER**
- Çocukluk çağı pnömonok infeksiyonlarında klinik ve tedavi  
**Ayper SOMER**
- Pnömonok infeksiyonlarında korunma  
**Ergin ÇİFTÇİ**

# PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARINDA MİKROBİYOLOJİ VE DİRENÇ

Nezahat GÜRLER

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL  
nezahatg@netone.com.tr

## ÖZET

*Streptococcus pneumoniae* klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık izole edilen bakterilerden biridir. *S.pneumoniae* meninjit, bakteriyemi, pnömoni gibi infeksiyonların ve özellikle 3 yaş altındaki çocuklarda tekrarlayan otitis medianın en sık rastlanan etkenidir. *S.pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir problemdir. Penisilin direnci özellikle İspanya, Fransa, İtalya, Macaristan ve Asya ülkelerinde (özellikle Hong Kong'da) çok yüksektir ve bu ülkelerde penisilin direnci % 50'nin üzerindedir. Türkiye'de ise bölgelere ve merkezden merkeze değişmek üzere yüksek düzeyde penisilin direncinin en fazla % 15, düşük düzeyde direncin ise % 20-% 51 olduğu bildirilmektedir.

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

## SUMMARY

### Microbiology and Resistance in Pneumococcal Infections

*Streptococcus pneumoniae* is a common isolate in the clinical microbiology laboratory. *S.pneumoniae* is a major cause of invasive infections such as meningitis, bacteremia and community acquired respiratory tract infections. *S.pneumoniae* is the most frequently encountered isolate in children under the age of 3 year with recurrent otitis media. Antibiotic resistance is a significant problem worldwide and in our country. Penicillin resistance has been reported to be high among pneumococci in Spain, France, Italy, Hungary and Asian countries (esp.Hong Kong) where the resistance rate is over 50 %. In Turkey, high-level resistance rate in *S.pneumoniae* is maximum 15 % and low-level resistance rate is between 20-51 % differing from center to center.

**Keywords:** antibiotic resistance, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* serotypes

*Streptococcus pneumoniae* tüm yaş gruplarında özellikle çocukluk çağında toplum kaynaklı infeksiyonlarda ilk sırada yer alan, dün olduğu gibi bugün de önemini hâlâ koruyan bir bakteridir. *S.pneumoniae* ile oluşan infeksiyonların çocukluk yaşlarında ve yaşlılarda morbidite ve mortalitesi daha yüksektir. *S.pneumoniae* toplum kaynaklı pnömonilerin en başta gelen etkeni olmasının yanı sıra menenjit, bakteriyemi gibi invaziv infeksiyonlarla, otitis media, sinuzit, septik artritte önemli etkenler arasında yer alır<sup>(6,8,9,17,19,29,39)</sup>. *S.pneumoniae* sağlıklı bireylerin üst ve alt solunum yollarının florasında bulunur ve özellikle nazofarenkste kolonize olur. *S.pneumoniae* doğumdan sonra 6. aydan başlayarak nazofarenkste kolonize olmaya başlar. Bakteri çocukların % 20 - % 40'ının hatta bazı araştırmacılara göre % 75'inin, erişkinlerin ise % 5

- % 10'unun nazofarenksinde bulunur. Kolonizasyon oranı 3. yaşta en yüksek düzeye ulaşır<sup>(17,19,29,31,59,88,93,116)</sup>.

### Mikrobiyoloji

*S.pneumoniae*, Gram pozitif diplokok veya kısa, sert kıvrımlı zincirler oluşturan bir bakteridir. Klinik örneklerden ilk izole edildiğinde kapsüllüdür.

*S.pneumoniae* fakültatif anaerob bir bakteri olmasına rağmen, klinik örneklerden ilk izolasyonunda % 5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda inkübe edildiklerinde daha iyi ürerler. *Streptococcus* cinsinde bulunan diğer bakteriler gibi, besin gereksinimleri komplekstir, üreyebilmeleri için kan veya serum gereksinim duyarlar. % 5 koyun kanı ilave edilmiş beyin-kalp infüzyon agar, triptik soy agar veya çikolata agarda iyi ürerler. Kanlı

besiyerinde ürediklerinde kolonilerin etrafında birçok yazar tarafından alfa-hemoliz olarak kabul edilen yeşil bir zon görülür. Bu bakterinin oluşturduğu pnömolizin enzimi ile ilişkilidir. Bu etki, eritrositlerle ilgili olmayıp hemoglobinin parçalanması ile ilişkilidir. Çikolatalı besiyerinde üreyen bakterilerin çevresinde de yeşil bir zon görülmesi bu düşüncüyü doğrulamaktadır<sup>(98)</sup>. *S.pneumoniae* 35-37°C'de 24 saatte ürer ve parlak düzgün, nemli bazen mukoid koloni oluşturur. Bakteri kısa sürede otolize olur.

*S.pneumoniae*'nin laboratuvarında tanısı güç değildir. Kanlı besiyerinde yeşil zon oluşturan koloniler katalaz oluşturmaması, optokine (etilhidro küprein hidroklorid) duyarlı olmaları ve safra/safra tuzlarında erime özellikleri ile alfa-hemoliz yapan streptokoklardan kolaylıkla ayırılabilir.

*S.pneumoniae* tanısında optokin duyarlılığı önemlidir, ancak son yıllarda optokine dirençli suşlar bildirildiğinden safra ve safra tuzlarında erime deneyi daha güvenilir bir yöntem olarak kabul edilebilir.

*S.pneumoniae*'nin etken olduğu infeksiyonların etiyojik tanısı için kan, beyin omurilik sıvısı, balgam, orta kulaktan ponksiyonla alınan örneklerle, seröz boşluklardan alınan örnekler incelenir. Alınan örneklerden, mikroskopik inceleme için hazırlanan Gram preparasyonunda Gram pozitif, kapsüllü, diplokok şeklinde bakterilerin görülmesi tanıya yardımcıdır. Ancak balgamdan hazırlanan preparatlarda görülen Gram pozitif diplokoklar, *S.pneumoniae*'nin flora bakterisi de olması nedeniyle, her zaman infeksiyon bulunduğunu göstermez. Ancak epitel hücrelerinin görülmediği veya çok az görüldüğü, çok fazla polimorf nukleuslu lökositler bulunduğu, mikroskopik inceleme değerlidir<sup>(9,19,27,29,35,59,88,93,97,98,111,136)</sup>.

Çocuklar kaliteli balgam çıkaramadıklarından veya güç çıkardığından balgam kültürü çok fazla yapılamamaktadır veya *S.pneumoniae* açısından negatif sonuç alındığında bu durum göz önünde bulundurularak, kültür yenilenmeli veya başka kriterler ön plana çıkarılmalıdır. Özellikle çocuklarda *S.pneumoniae* ile gelişen pnömonilerde etken bakteri çoğu kez kan kültüründen de izole edilebilir. Balgam çıkaramayan

çocuklarda etkenin izole edilebilmesi için kan kültürünün yararlı olacağı hatırdan çıkarılmamalıdır.

İdrarda da pnömokokların kapsül antijenleri bulunabilir, lateks aglutinasyonu ile bu antijeni saptamak mümkünse de her zaman (özellikle çocuklarda) antijen saptanmayabilir.

Ayrıca *S.pneumoniae* fundık fareleri için de patojendir.

### Virulans faktörleri

*S.pneumoniae*'nin oluşturduğu polisakkarit kapsül, virulansında en önemli faktördür<sup>(9,17,71,88,98,111,136)</sup>. *S.pneumoniae*'nin polisakkarit kapsül maddesine göre 90 farklı tipi bulunmaktadır. Kapsül aynı zamanda alternatif yoldan komplemanın aktivasyonuna yardımcı olabilir. Fagositozun önlenmesinde kapsülün rolü büyüktür. Hastalık oluşturmadaki rolleri direkt olmamakla birlikte pnömolizin, otolizin, nöraminadaz, hiyaluronidaz gibi çeşitli virulans faktörleri de bulunmaktadır.

*S.pneumoniae*'nin hücre duvarında bulunan teikoik asit ve peptidoglikan tabakaları sitokinlerin oluşumuna ve komplemanın aktivasyonuna neden olurlar. Kompleman hem klasik hem de alternatif yoldan aktive olarak inflamasyonun oluşumunda rol oynamaktadır.

Virulansta yüzey proteinlerinin (PsaA, PsaB, PsaC), superoksit dismutaz, NADH oksidaz ve çinko metallo proteazların da rolü olduğu bildirilmektedir<sup>(29,59,64,65,95,97,98,111)</sup>.

### Patogenezi

*S.pneumoniae* ile oluşan infeksiyonlarda konağın hümmoral bağışıklığı önemli rol oynar. Bu nedendir ki konakta konjenital veya kazanılmış hümmoral bağışıklık yetersiz olduğunda bu bakteriyle infeksiyon riski artmaktadır.

Multiple miyeloma, lenfoma veya kronik lenfositik lösemili hastalarda görülen bakteriyel infeksiyonlarda *S.pneumoniae* en sık karşılaşılan etkindir. Kompleman eksikliklerinde nötrofil sayısının azaldığı veya fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda da pnömokok infeksiyonlarına yatkınlık artar<sup>(17,98)</sup>.

Çocukluk, ileri yaş, beslenme yetersizliği, kronik hastalıklar, viral solunum yolu infeksi-

yonları, stres, aşırı yorgunluk ve soğuğa maruz kalma gibi durumlar pnömokok infeksiyonları için predispozan faktörlerdir. *S.pneumoniae* nazofarinkste kolonize olan bir bakteridir. Alt ve üst solunum yolu epitelinde bir hasar olmadıkça varlıklarını kommensal olarak sürdürürler. Solunum yollarında özellikle viral infeksiyonlar sonrasında, bazen mekanik veya kimyasal etkilerle oluşan anatomik değişiklikler, infeksiyon riskini artırır<sup>(9,29,90,97,98)</sup>.

*S.pneumoniae*'nin hücre duvarında bulunan bazı maddelerin ve pnömolizinin de inflamatuvar etkisiyle infeksiyon gelişir<sup>(17)</sup>.

Ayrıca kortikosteroidler, anestetik maddeler ve diğer bazı maddeler de polimorf nükleuslu lökositlerin o bölgeye göçünü engelleyerek, infeksiyonun gelişmesine yardımcı olurlar.

Konağın savunma mekanizmaları infeksiyonu akciğer dokusuna sınırlamada yetersiz kaldığında bakteriler hiler lenf bezlerine ulaşır, duktus torasikus aracılığı ile kan dolaşımına katılarak, bakteriyemi oluşturur. Çocuklarda, nazofarinkte kolonize olan pnömokoklar, nazofarinksten geçerek servikal lenf yolları aracılığıyla da sistemik dolaşıma katılarak bakteriyemi oluşturur.

Kanda bulunan bakteriler meninksler, eklem ve periton gibi boşluklara yayılarak metastatik odaklar meydana getirir.

*S.pneumoniae*'nin organizmada kolonizasyonu veya infeksiyon oluşturabilmesi için bakteriyel yüzey adezinleriyle mukozaların yüzeyine tutunması gerekir. Mikroorganizma fagositozdan korunur ve inflamasyona neden olarak dokuda hasar meydana getirir. Pnömokoklar bir dokuya kolonize olduktan sonra, mikroorganizmanın uzaklaştırılmayacağı veya fagositozun olamayacağı bölgelere taşındığında infeksiyon gelişir.

Normal koşullarda pnömokoklar bronş, sinus, östaki borusuna erişseler bile özellikle siliyer hücrelerin yardımıyla bu bölgelerden uzaklaştırılarak infeksiyon gelişmesi önlenir.

Fakat allerjik reaksiyonlar veya viral infeksiyonlardan sonra bu bölgelerde oluşan ödem ve grip sonrası siliyer hücrelerin zarar görmesine bağlı olarak, mikroorganizmanın kolonizasyonu kolaylaşır ve daha sonra infeksiyon

gelişir.

### Epidemiyoloji ve serotipleri

*S.pneumoniae* zorunlu insan parazitidir. Normal koşullarda insanın nazofarenksinde kolonize olan, bu bölgenin florasında bulunan bir bakteridir. Bakterinin üst solunum yollarına kolonize olması yaşamın ilk aylarında başlar. Çocuklarda taşıyıcılık oranı erişkinlerden daha yüksektir. Kolonizasyon 3. yaşta en yüksek oranda bulunur ve 10. yaştan itibaren düşmeye başlar.

*S.pneumoniae*'nin nazofarenkste bulunması yaş, mevsim ve çevre koşullarına göre de değişiklik gösterir.

Çocuklarda pnömokok infeksiyonlarına en çok kış aylarında rastlanılır. Kreşte bulunan çocuklar, kalabalık aileler, aile bireylerinin sigara içme alışkanlıkları ve sosyo-ekonomik koşullar infeksiyonun gelişmesine yatkınlığı artırır<sup>(12)</sup>.

*S.pneumoniae* kapsüllerindeki polisakkarit yapısına göre 90 serotipi bulunmasına karşın, ancak bir kısmı ile invaziv infeksiyon gelişir.

*S.pneumoniae*'de hastalık oluşturan serotipler çocuk ve erişkinlerde farklılık göstermektedir. Çocuklarda oluşan infeksiyonların yarısından çoğunda 6A, 14, 19F ve 23F serotipleri öncelikli olarak saptanmakta olup, ayrıca 4, 6B, 9V, 12F, 18C, 19A serotiplerinin de izole edilebileceği belirtilmektedir. Bebek pnömonilerinde özellikle serotip 14'ün etken olduğu bildirilmektedir. Erişkinlerden ise en sık izole edilen serotipler 3, 19F ve 6A'dır<sup>(17)</sup>.

Pnömokok serotiplerinin dağılımının yaşla ilişkisi dışında, ülkeler arası hatta, aynı ülke veya aynı şehirdeki merkezler arasında da farklılık gösterir. Bunun yanı sıra infeksiyonun invaziv veya non-invaziv olmasına göre de serotipler farklı olmaktadır<sup>(37,38,40,76,78)</sup>.

*S.pneumoniae* suşlarının serotipleri infeksiyon bölgesine göre de değişebilmektedir. Alt solunum yollarında 1, 14, 7, 3 ve 4 en yaygın serotiplerdir. Çoğunlukla sağlıklı taşıyıcılardan izole edilir. Üst solunum yollarında ise 6, 14, 19, 23 serotipleri daha yaygındır.

*S.pneumoniae*'nin serotipleri ile antibiyotik direnci arasında da bir ilişki bulunmakta-

dır<sup>(19,34,90,91,130)</sup>.

Penisiline yüksek düzeyde dirençli suşların çoğunlukla 6, 9, 14, 19 ve 23 serogruplarından olduğu, aynı zamanda bu suşların invaziv infeksiyonlu hastalardan, özellikle çocukluk yaş grubundaki hastalardan en sık izole edilen suşlar olduğu bildirilmektedir<sup>(88,93)</sup>. Çocuk yaş grubunda solunum yolu infeksiyonlarının daha sık görülmesi ve bu nedenle antibiyotik kullanımının daha fazla olması, dirençli suşların artmasında önemli bir faktör olarak kabul edilebilir. Tablo 1’de çeşitli ülkelerde sıklıkta saptanan serogrup/serotipler bildirilmektedir. Bazı ülkelerde sık karşılaşılabilen serogrup/serotiplerin yanı sıra seyrek saptanan tipler de bulunmaktadır. Örneğin Hindistan’da serogrup 15, Endonezya’da 15, 13, 12 ve 3 serogrupları, Kenya’da ise 13 ve 15 sık izole edilen serogruplardır. Fransa’da serogrup 33, 7F, A.B.D.’de bazı merkezlerde seyrek olarak serotip 33F ile oluşan infeksi-

**Tablo 1:** Çeşitli ülkelerde izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının serotipleri<sup>(25,32,33,49,54,68,69,70,91,92,131)</sup>.

Ülke	Serotip/serogrup
A.B.D.	6B, 14, 19F, 23F
A.B.D.	1, 5, 6B, 6A, 14, 33F, 23F, 19 F
Hollanda	19F, 6B, 6A, 9V, 23F
Fransa	18C, 14, 6B, 19F, 19A, 9V, 23F, 1, 7F, 9A, 38
Fransa (PDSP)	6B, 14, 19A, 23F
Çekoslavya	3, 19F, 9V, 23F, 1, 14, 4
Danimarka	1, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
Yunanistan	6B, 19F, 23F, 14, 18C
Finlandiya	6B, 23F, 19F, 6A
Hindistan	6, 14, 19, 15
Vietnam	19, 23, 14, 6, 18
Endonezya	6, 23, 15, 33, 19, 12, 3
Kenya	13, 15, 14, 6B, 19F, 3
Brezilya	14, 6B, 6A, 19F, 10A, 23F, 18C
Kanada (Quebec)	14, 6B, 4, 19A, 23F
Hong Kong	14, 6B, 23F, 18C, 9V, 19F, 3

**Tablo 2:** Ülkemizde izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının serotipleri.

Araştırmacı/Bölge/yıl	Serotip
Kanra ve ark. <sup>(83)</sup> Ankara (1997)	19, 6, 16, 9, 23
Kanra ve ark. <sup>(84)</sup> Ankara (1998)	6A, 14, 19F, 23F
Şener ve ark. <sup>(121)</sup> Ankara (1998)	23, 19, 9, 14, 6
Eşel ve ark. <sup>(45)</sup> Kayseri (2001)	19, 23, 14, 1
Eşel ve ark. <sup>(44)</sup> Kayseri (2002)	19, 1, 6, 23, 3, 15, 4, 7
Yenişehirli ve ark. <sup>(135)</sup> Ankara (2003)	19, 23, 9, 6, 14, 15, 1, 20
Pınar ve ark. <sup>(105)</sup> Ankara (2004)	23B, 19A, 19F, 14, 6A, 9V
Gürol ve ark. <sup>(66)</sup> İstanbul (2004)	19F, 6B, 4, 14, 16F
Bayraktar ve ark. <sup>(13)</sup> Malatya (2005)	19, 23, 18
Altun ve ark. <sup>(5)</sup> Ankara (2006)	1, 6, 9, 14, 19, 23
Yalçın ve ark. <sup>(132)</sup> İstanbul (2006)	23, 19, 6, 9, 1, 14, 18, 4
Fırat ve ark. <sup>(53)</sup> Malatya, Kayseri, Trabzon (2006)	23, 19, 14

yonlar da bildirilmiştir<sup>(88,101)</sup>.

Ülkemizde saptanan *S.pneumoniae* serogrup/serotiplerinin de yurtdışında yapılmış birçok çalışma ile benzerlik gösterdiği gözlenmektedir (Tablo 2).

Pnömonokların bazı serotiplerinin belirli hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Örneğin, serogrup 6, 10 ve 23’ün çocuklarda daha çok kan ve beyin omurilik sıvılarından, erişkinlerde ise serogrup 1, 4, 14’ün ön planda izole edildiği bildirilmiştir<sup>(54,55)</sup>. Serotip 3’ün erişkinlerde diğer serotiplerle kıyaslandığında fatal seyirli infeksiyonlardan sorumlu olduğu, serotip 1’le oluşan infeksiyonların ise daha düşük oranda ölümle seyrettiği bildirilmiştir.

Çocuk hastalarda (28 günlükten az) yenidoğan döneminde gelişen invaziv pnömokok infeksiyonlarının % 20-25’inde serotip 1, 5, seyrek olarak da 7F, 3 serotiplerinin etken olabileceği bildirilmektedir. 2-5 yaş ve hatta 5 yaş üzerinde de serotip 1’in % 15 oranında bulunduğu bu olguların büyük bir çoğunluğunun pnömöni olduğu belirtilmiştir<sup>(17,71,72,89,108,126)</sup>.

Belli serotipler invaziv infeksiyonlardan sorumlu tutulsa da seyrek rastlanılan serotiplerle de ciddi seyirli invaziv infeksiyonlar gelişebilmektedir. Ülkemizde de meninjitli bir çocukta *S.pneumoniae* serotip 20 izole edilmiştir<sup>(23)</sup>.

Yalçın ve ark.<sup>(132)</sup> tarafından 7 merkezin katılımı ile gerçekleşen invaziv infeksiyonlu çocuklardan izole edilen 93 *S.pneumoniae* suşları içinde sık rastlanan serotiplerin 6 B, 23F ve 19F olduğu, ayrıca 2, 5, 17, 33 serotipleri de saptanmıştır.

Çeşitli ülkelerde ve ülkemizde sıklıkla saptanan pnömokok serotipleri 23 ve 7 valanlı

aşı suşlarıyla uyum göstermektedir. Antibiyotik direnci ile serogruplar arasındaki ilişkiyle ilgili olarak yüksek düzeyde penisilin direnci saptanan suşların büyük bir çoğunluğunun 6, 9, 14, 19 ve 23 serogruplarından olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir<sup>(17,25,32-34,49,54,68-71,92)</sup>.

Düşük düzeyde penisilin direnci saptanan suşların ise daha çeşitli serogrublara ait olduğu gözlenmektedir. Ülkemizde penisiline dirençli *S.pneumoniae* suşlarının serogruplarının incelendiği bir çalışmada, yurt dışı merkezlerden bildirilenler gibi serogrup 19, 9, 23'un en fazla izole edildiği görülmüştür<sup>(132)</sup>.

### Antimikrobiklere direnç

*S.pneumoniae* 100 yılı aşan bir süreden beri bilinen, önemini günümüzde bile hâlâ koruyan, insanların en önemli infeksiyon etkenlerinden biridir. *S.pneumoniae* uzun yıllar, penisilin G ve birçok antibiyotiğe duyarlı bakteriler olarak bilinmekteydi.

Ancak 1967 yılından itibaren penisiline dirençli suşlar çeşitli ülkelerden bildirilmeye başlanmıştır. Tedavide antimikrobiklerin kullanılmadığı dönemlerde, pnömokoklarla gelişen infeksiyonlar, morbidite ve mortalitelerinin yüksek olması nedeniyle, önemli bir sağlık sorunu olarak dikkati çekmekteydi. 1936-1940 yıllarında sulfonamidlerin kullanılmaya başlamasıyla bu infeksiyonların tedavisi mümkün olmuş ve mortalite önemli ölçüde düşmüştür. Ancak kısa bir süre içinde pnömokok suşlarında sulfonamidlere direnç gözlenmiştir. Sulfonamidlere dirençli ilk suş 1943 yılında bildirilmiştir.

1950'li yıllara gelindiğinde penisilin G'nin tedavide kullanılmaya başlamasıyla birlikte pnömokok infeksiyonlarında mortalite oranı çok düşmüş ve uzun yıllar penisilin G allerjik reaksiyonlar dışında tek ve en etkili seçenek olarak tedavide kullanılmıştır.

*S.pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal maddelere direnç serüveni ilk kez 1943 yılında sulfonamidlere dirençli suşların saptanmasıyla başlamıştır.

Penisilin dışında pnömokoklara etkili olan antimikrobiklerin geliştirilmesi ve kullanımı ile birlikte bu maddelere de direnç problemi ortaya çıkmıştır.

1962 yılında ilk kez tetrasikline, 1964 yılında ise eritromisine dirençli suşlar bildirilmiştir.

1967 yılına gelindiğinde, Papua Yeni Gine'de penisilin için MİK=1 µg/ml olan ilk düşük düzeyde direncin bildirilmesinden sonra, 1977 yılında Güney Afrika'dan yüksek düzeyde dirençli (MİK≥1 µg/ml) suş bildirilmiştir<sup>(26)</sup>. Ülkemizde ise, penisiline dirençli pnömokok suşlarının bildiriminden yıllar sonra ilk suş 1992 yılında Ankara'dan Tunçkanat ve ark.<sup>(128)</sup> tarafından bildirilmiştir.

Bunu izleyen yıllarda ülkemizde de çeşitli merkezlerden, gittikçe artan sayıda penisiline dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır. Ancak hâlâ bazı bölgelerde yüksek düzeyde penisilin direncinin bildirilmediği merkezler bulunmaktadır. Ülkemizde penisiline düşük düzeyde direnç için % 0 - % 51 oranları bildirilmekte olup, yüksek düzeyde direnç ise % 0 - % 15 olarak bildirilmektedir (Tablo 3)<sup>(5,22,43,45,60,62-66,75,77,83,85,86,99,103,117,119,121,122,127,129,137)</sup>. Yüksek düzeyde penisilin direnci saptanan suşların belli serotipler olduğu gözlenmektedir<sup>(115)</sup>. Yüksek düzeyde penisiline dirençli bulunan suşlarda tetrasiklin, eritromisin ve kloramfenikole de direnç bildirilmiştir.

İlk çoğul dirençli suş da 1977 yılında Güney Afrika'dan izole edilmiş ve bu suşun penisilin, eritromisin, kloramfenikol, tetrasiklin ve ko-trimoksazole dirençli olduğu saptanmıştır. Afrika'nın Durban bölgesinde 1978 yılında suşların % 15'nin çoğul dirençli olduğu bildirilmiştir<sup>(96)</sup>.

*S.pneumoniae* suşlarında penisiline direnç, penisilin bağlayan proteinlerdeki değişikliklerle ilgilidir. Penisilinler ve diğer beta-laktamlara direnç gelişmesinden PBP 1a, PBP 2x, PBP 2a, PBP 2b genleri sorumludur. PBP 2b'de oluşan küçük değişiklikler, penisilin direncine neden olmaktadır. Geniş spektrumlu sefalosporinlerin PBP 1a ve PBP 2x'e afiniteleri daha yüksektir ve sefalosporinlere direnç bu genlerdeki değişikliklerle ilgilidir.

PBP 2b'de oluşan değişiklik *S.pneumoniae* suşlarında penisiline düşük düzeyde direnç gelişmesine neden olurken, PBP 2x'deki değişiklikler yüksek düzeyde dirence neden olurlar<sup>(7,11,14,18)</sup>.

Pnömonoklarda penisilin direncinin yanı sıra, penisilin toleransı bulunabilir. Tolerans gösteren suşlarla gelişen infeksiyonlarda bakterisidal antibiyotiklerin yüksek konsantrasyonları kullanılmalıdır.

Pnömonoklarda beta-laktamaza bağlı bir direnç gelişimi bulunmamaktadır.

Antibiyotik direnci ile bazı serotiplerin ilişkili olduğu, örneğin *S.pneumoniae*'nin 14, 16, 19, 23 serotiplerinin en dirençli suşlar oldukları bildirilmiştir<sup>(34,57,106,107)</sup>.

*S.pneumoniae*'de penisilin direnci tüm dünyada önemli bir sorundur<sup>(10,50-52,56)</sup> ve birçok ülkede 1980'li yıllardan beri saptanan dirençli suşlar, her geçen gün artış göstermektedir<sup>(70,71,108-110,113,114)</sup>. Bazı ülkelerde kontrollü antibiyotik kullanımı başta olmak üzere bazı önlemler alınarak direncin artışı kontrol altına alınmış, direncin düşüş gösterdiği gözlenmiştir<sup>(1,6,7,11,81,82,130)</sup>. Örneğin EARSS'nin 2005 raporlarına göre İngiltere'de 1999 yılında penisilin direnci % 7.4 iken 2005 yılında % 3.9'a, İrlanda'da 2000 yılında % 19.5 iken 2005 yılında % 11.1'e ve Belçika'da 1999 yılında % 13.5 iken 2005'de % 11.8'e düşmüştür. EARSS'ın 2006 verilere göre ise yüksek düzeyde direncin Belçika'da % 10, Finlandya'da % 12 ve İrlanda'da % 16 olduğu gözlenmektedir. Güney Avrupa'da İtalya, Malta ve Bulgaristan'da penisilin direncinin % 7'nin altında, Kıbrıs, Fransa, İsrail, Romanya ve İspanya'da % 25'in üzerinde, İsveç, Norveç gibi ülkelerde ise % 1 civarında olduğu bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde bazı bölgelerde bu oranın % 40 hatta daha üzerinde, Kanada'da ise % 10-20'ler seviyesinde olduğu belirtilmektedir<sup>(108,110)</sup>.

Penisilin direncinin Uzak Doğu'da % 80'lere ulaştığı tespit edilmiştir. Avrupa'da yapılmış diğer çalışmalarda ise penisilin direncinin Macaristan'da % 60 ve İspanya'da % 53.4 olduğu belirlenmiştir. Ancak son yıllarda Fransa'da bazı bölgelerde penisiline dirençli suş oranlarında düşüş olduğu bildirilmektedir<sup>(1,7,11,20,21,36,46,47,56,100,130)</sup>.

Ülkemizde *S.pneumoniae* suşlarında özellikle yüksek düzeyde penisilin direnci günümüzde çok fazla sorun oluşturmamakla birlikte direnç giderek artmaktadır.

Ülkemizde penisiline dirençli *S.pneumoniae*'nin ilk bildirildiği çalışmada % 26.3 orta düzeyde (ODPD), % 7.3 yüksek düzeyde direnç (YDPD) saptanmıştır<sup>(128)</sup>. Takip eden yıllarda *S.pneumoniae*'de penisilin direncinin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda penisiline orta düzeyde direncin % 51'lere ulaştığı, fakat yüksek düzeyde direncin en fazla % 15 olduğu bildirilmiştir<sup>(13,28,41-45,60-66,84,85,87,103,117,118,120,121,123,137,138)</sup>.

Yurtdışı bağlantılı ve Türkiye'de çok merkezli olarak yapılmış olan SOAR çalışmasında 2002-2003 döneminde *S.pneumoniae* suşlarında penisilin direnci % 25.3 (% 1.3 YDPD, % 24 ODPD), 2004-2005 döneminde ise % 32.2 (% 7.6 YDPD, % 24.6 ODPD) oranı saptanmıştır. Bu oranın bölgeler arasında da farklılık gösterdiği görülmüştür<sup>(112,122)</sup>.

Pnömonoklarda penisiline dirençli suşların artmasıyla, alternatif antimikrobiklerin daha fazla kullanılmasına bağlı olarak makrolidler başta olmak üzere diğer antimikrobiklere de direnç gelişmeye başlamıştır.

Pnömonoklarda makrolidlere dirençte iki mekanizma rol oynar:

1. Ribozomal metilasyonla hedef bölgede değişiklik olması (*erm* B geni tarafından oluşturulan ribozomal metilaz)
2. Eflüks-pompa mekanizması ile ilacın dışarı atılması. Bu mekanizma *mefE* geni tarafından kodlanmaktadır.

Pnömonoklarda makrolid grubu antibiyotiklere çapraz direnç saptanır. Yani eritromisine dirençli suşlar klaritromisin, azitromisin gibi diğer makrolid grubu antibiyotiklere de dirençli olurlar<sup>(7,10,14,18,30,34)</sup>.

Makrolidlere direncin, çeşitli çalışmalarda giderek artmakta olduğu kolayca fark edilebilmektedir. Örneğin ABD'lerinde 1988 yılında makrolid direnci % 0 - % 0.2 iken daha sonraki yıllarda 1992'de % 6.4, 1995'de % 10.6, 1999'da ise % 20.4 olduğu bildirilmiştir<sup>(74,86)</sup>. 2002 yılında yapılan PROTEKT çalışmasında Kuzey Amerika'da makrolid direnci % 23.6 olarak saptanmıştır. Güney Amerika'da makrolid direnci daha düşük düzeyde % 15.4 olarak bildirilmiştir<sup>(80)</sup>. Penisiline direncin en yüksek oranda saptandığı Güney Doğu Asya'da makrolid direnci

de çok yüksek olup % 79 oranlarına ulaşmıştır. Bu oranın penisiline dirençli olan suşlarda daha da yüksek olduğu bildirilmiştir.

Avrupa'da makrolid direnci 1992 yılında % 9.9 olarak belirlenmiş, daha sonra 2005 EARRS raporlarına göre ise birçok ülkede % 10- % 25 oranları saptanmıştır.

Estonya, Çekoslovakya, İsveç, Danimarka ve Bulgaristan'da eritromisin direnci % 10'nun altında tespit edilmiştir. Aynı raporda 2000 yılına kadar Hollanda, Avusturya, Norveç, Almanya ve Finlandiya'da % 10'un altında saptanan eritromisin direncinin, 2005'de biraz arttığı Hollanda'da % 11, Avusturya'da % 15, Norveç'te % 16, Danimarka'da % 17 ve Finlandiya'da % 20<sup>(49)</sup>, 2006 yılında ise Finlandiya'da direncin % 24 olduğu bildirilmiştir<sup>(46,47)</sup>.

Fransa, İtalya ve Doğu Avrupa'da ise makrolid direncinin % 50'nin üzerinde veya yakın oranlarda olduğu gözlenmektedir<sup>(70-79)</sup>.

2006 yılı EARSS raporlarında İspanya'da eritromisin direncinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Diğer Avrupa ülkelerinde ise % 30'un üzerinde eritromisine direnç saptanmıştır. Örneğin Belçika'da % 31, Fransa'da % 36, İtalya'da % 32, Lüksemburg'da % 36, Kıbrıs'da % 31 ve Malta'da % 47 direnç oranları bildirilmiştir.

Ülkemizde de makrolid direnci bölgesel ve merkezlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Kayseri'de 1998-2003 döneminde yapılan 525 suşun değerlendirildiği bir çalışmada makrolid direnci % 3.2, İstanbul'da yapılan bir çalışmada da % 4 gibi düşük oranlar, Adana'da yapılan bir çalışma da ise makrolid direnci daha yüksek % 28 olarak bildirilmiştir<sup>(42-45,58,117,118,121-123,132,133,137,138)</sup>. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda makrolid direnci için % 9.8, % 13.7, % 17.3 ve % 20 oranları belirlenmiştir<sup>(35,46,47,48)</sup>. Çok merkezli yapılan iki çalışmada ise eritromisin direncinin % 22<sup>(132)</sup> ve % 16.9<sup>(122)</sup> olduğu tespit edilmiştir. Penisilin direncinde olduğu gibi makrolid direncinde de merkezler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Çok merkezli bir çalışmada (SOAR II çalışması) eritromisine direncin Trabzon'da en düşük % 2.4, İstanbul'da % 14.7, İzmir'de % 18.3, Antalya'da % 23.8 ve Ankara'da % 26.2 olduğu bildirilmiştir.

Kloramfenikol geliştirmekte olan ülkelerde

yakın zamanlara kadar solunum yollarının ampirik tedavisinde kullanılmıştır. Bölgeler arasında direnç diğer antibiyotiklerde olduğu gibi değişmektedir. ABD'lerinde 1998'de % 10.6, Avrupa'da % 12.7 oranında kloramfenikol direnci bildirilmiştir. Taylanda'ta toplum kaynaklı pnömonili hastalardan izole edilen suşların % 26'sının dirençli olduğu saptanmıştır.

Avrupa'da yapılan çalışmalarda da benzer şekilde penisiline duyarlı suşlarda kloramfenikol direnci % 3.5 - % 12.9, penisiline dirençli suşlarda % 30 - % 66.7, tetrasiklin direnci % 4.9 - % 87.3, kotrimoksazol direnci % 11.2 - % 30.4 olarak bildirilmiştir. Penisiline dirençli pnömoniklerde direncin ise % 66.9 - % 96.8 olduğu belirtilmiştir<sup>(7,11,79,82,94,108,109,116,124,126)</sup>.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda kotrimoksazol direncinin % 55, % 31.5, % 5, % 46; kloramfenikol direncinin ise % 2.3, % 12, % 6.5 olduğu gösterilmiştir<sup>(3,28,42,63,66,85,103,117,121,123)</sup>.

Pnömoniklerde ko-trimoksazol, tetrasiklin, kloramfenikol ve kinolonlara da direnç artmaktadır. Özellikle penisiline dirençli suşlarda bu artış daha da dikkati çekmektedir. *S.pneumoniae*'de trimetoprim-sulfametoksazol (ko-trimoksazol) direncinin önemli bir kısmından dihidrofolat redüktaz (DHFR) proteinindeki tek bir amino asidin değişmesi sorumludur.

Son yıllarda daha farklı mutasyonların da bulunduğu belirtilmiştir<sup>(15)</sup>.

ABD'de 2001-2002'de ko-trimoksazol direncinin % 34.8 olduğu bildirilmiştir. Avrupa'da; Avusturya'da % 0, Polonya'da % 5.2, İspanya ve Fransa'da % 20 yine İspanya-Barselona'da % 38.5, Macaristan'da % 89'a ulaştığı bildirilmiştir. Erişkinlerde Asya'da yapılan bir çalışmada ko-trimoksazol direnci çok yüksek, penisilin direncinden de fazla, % 74 oranında bildirilmiştir. Farklı coğrafik bölgelerde direnç oranı değişmektedir. Amerika'da 1998 yılında yapılan çalışmada penisiline dirençli suşlarda ko-trimoksazol direncinin % 92.3 olarak bildirilmesine karşılık, duyarlı suşlarda bu oranın % 6.6 olduğu, yine aynı çalışmada tetrasiklin direnci duyarlı suşlarda % 1.3 iken dirençlilerde % 25.5, kloramfenikolde ise % 0.4, ve % 14.7 olduğu bildirilmiştir.

*S.pneumoniae*'de kinolonlara direnç çok



fazla değildir. En fazla kinolon direncinin Asya'da % 3.3 olduğu bildirilmekle birlikte, bu oran bile son derece düşüktür. Toplum kaynaklı bazı pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde flurokinolonlar, levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin kullanılmaktadır.

TRUST, PROTEK, LIBRA, SENTRY gibi surveyans çalışmalarıyla da kinolon direncinin çok yüksek olmadığı direncin % 2 civarında olduğu, sadece Hong Kong'da bir geriatri merkezinde biraz yüksek % 8 oranında bulunmuştur. 2003-2004 döneminde İtalya'da % 2.61, İspanya'da % 2.23, Belçika % 2.13, Almanya ve Fransa'da % 0.21, İngiltere'de % 0.31 oranları saptanmıştır. Lüksemburg'da ise % 8 gibi yüksek bir oran bildirilmiştir. Diğer Avrupa ülkelerinde dirençli suş saptanmamıştır<sup>(124)</sup>.

Asya'da 2002-2003 yıllarında Hong Kong'da % 8, Taiwan'da % 1.8, Hindistan'da % 1.3 oranında dirençli suş saptanmış olup, Malezya, Singapur, Kore, Filipinler, Vietnam ve Sri Lanka'da direnç gözlenmemiştir.

Aynı dönemde Güney Afrika, Lübnan ve Suudi Arabistan'da da dirençli suşa rastlanmamıştır. Diğer çalışmalarda kinolonlara direncin Avrupa'da % 0.1, Güney Amerika'da % 0.8, Kuzey Amerika'da % 1.3 olduğu bildirilmiştir<sup>(67-72,83-94)</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da % 1 - % 2 gibi düşük oranlar saptanmıştır<sup>(38,81)</sup>.

Farklı antimikrobik madde sınıfından 3 veya daha fazlasına dirençli olduğu saptanan suşlar, çoğul dirençli suşlar olarak tanımlanmaktadır. Çoğul dirençli suşlar ilk kez 1977 yılında Güney Afrika'dan bildirilmiş olup, günümüzde birçok ülkede böyle suşlar izole edilmektedir, fakat henüz ciddi bir sorun olarak görülmemektedir<sup>(40,125)</sup>.

Özellikle çoğul dirençli suşlarla oluşan infeksiyonlarda glikopeptit antibiyotiklerin önemli bir yeri bulunmaktadır.

Günümüzde glikopeptitlere dirençli pnömokok suşu henüz bildirilmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Abb J: Ten-year surveillance of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a South-West German teaching hospital, *Inter J Infect Dis* 2005;9(1):60-1.
2. Akgün DB, Nazik H, Kayacan Bal Ç, Gürler N: Çocuk hastaların solunum yolu örneklerinin mikrobiyolojik inceleme sonuçları ve antibiyotiklere direnç, 8.Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve özet kitabı s.237, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:57, İstanbul (2008).
3. Aktoz G, Aydın K, Köksal İ et al: *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* suşlarının antibiyotik duyarlılığı, 7.Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve özet kitabı s.262-3, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:54, İstanbul (2006).
4. Altun B, Gür D, Kocagöz S, Haşcelik G, Ünal S and the Turkish *Streptococcus pneumoniae* study group: Molecular epidemiology of multi-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in Turkey, 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Poster No:C2-1629, San Diego (2002).
5. Altun B, Gür D, Kocagöz S, Haşcelik G, Ünal S: Molecular epidemiology of penicilin resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in Turkey: A multicenter study, *Annals Microbiol* 2006;56(3):185-90.
6. Amsden GW: Pneumococcal resistance in perspective: how well are we combating it? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl 2):S125-8.
7. Appelbaum PC: Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for drug selection, *Clin Infect Dis* 2002;34(12):1613-20.
8. Arrieta A, Singh J: Management of recurrent and persistent acute otitis media: new options with familiar antibiotics, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl 2):S115-25.
9. Austrian R: *Streptococcus pneumoniae*, "Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s.1605-9, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia (2004).
10. Ball P, Baquero F, Cars O et al: Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infection. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections, strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence, *J Antimicrob Chemother* 2002;49(1):31-40.
11. Baquero F: Antibiotic resistance in Spain. What can be done? Task force of the general direction for Health Planning of the Spanish Ministry of Health, *Clin Infect Dis* 1996;23(4):819-23.
12. Baquero F, Bartlett JF, Courvalin P, Morrissey I, Piddock L, Novick WJ: Epidemiology and mechanisms of resistance among respiratory tract

- pathogens, *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl 2):19-26.
13. Bayraktar MR, Fırat M, Ersoy Y, Durmaz B: Kan kültürlerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılığı ve serogrup tayini, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 1):39.
  14. Bergmann C, Chi F, Rachid S, Hakenbeck R: Mechanisms for penicilin resistance in *Streptococcus pneumoniae*: Penicillin binding proteins, gene transfer, and cell wall metabolism, "Toumanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG (eds): *The Pneumococcus*" kitabında s.339-49, ASM Press, Washington D.C. (2004).
  15. Biçmen M, Gülay Z: Antibiotic susceptibility patterns and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in İzmir, Turkey, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(Suppl 1):356.
  16. Blondeau JM, Vaughan D, Laskowski R, Borsos S: Susceptibility of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* to oral antimicrobial agents, *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(6):457-61.
  17. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM: *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease, *Lancet Infect Dis* 2004;4(3):144-54.
  18. Bryskier A: Epidemiology of resistance to antibacterial agents, "Bryskier A (ed): *Antimicrobial Agents*" kitabında s.39-92, ASM Press, Washington D.C. (2005).
  19. Butler JG: Epidemiology of pneumococcal disease, "Toumanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG (eds): *The Pneumococcus*" kitabında s.148-58, ASM Press, Washington D.C. (2004).
  20. Buxbaum A, Straschil V, Moser C, Graninger W, Georgopoulos A and the Austrian Bacterial Surveillance Network: Comparative susceptibility to penicillin and quinolones of 1385 *Streptococcus pneumoniae* isolates, *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl B):13-8.
  21. Campbell GD Jr, Silberman R: Drug resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1188-95.
  22. Can B, Berkiten R: Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* suşları, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 1):40.
  23. Can E, Keser M, Hatipoğlu N et al: *Streptococcus pneumoniae* serotip 20 menenjit vakası, *Çocuk Enfeksiyon Hast Derg* 2006;1(1):55-7.
  24. Choi EH, Kim SH, Eun BW et al: *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea, *Emerg Infect Dis* 2008;14(2):275-81.
  25. Clarke SC, Scoot KJ, McChlery SM: Serotypes and sequence types of pneumococci causing invasive disease in Scotland prior to the introduction of pneumococcal conjugate polysaccharide vaccines, *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4449-52.
  26. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Sixteenth Informational Supplement, CLSI document M100-S16 [ISBN 1-56238-588-7 ], Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania (2008).
  27. Crook DW, Brueggemann AB, Sleeman KL: Pneumococcal carriage, "Toumanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG (eds): *The Pneumococcus*" kitabında s.136-47, ASM Press, Washington D.C. (2004).
  28. Çavuşoğlu Ç, Hoşgör M, Tünger A, Özinel MA: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması, *Mikrobiyol Bül* 1997;31(2):113-8.
  29. Dagan R, Greenberg D, Jacobs MR: Pneumococcal infections," Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5.baskı" kitabında, s.1204-58, Saunders, Philadelphia (2004).
  30. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F: Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy, *J Antimicrob Chemother* 2001;47(2):129-40.
  31. Dagan R, Melamed R, Muallem M et al: Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine, *J Infect Dis* 1996;174(6):1271-8.
  32. Decousser JW, Ovetchkine P, Collignon A et al: Multicentre study of the molecular epidemiology, serotypes and antimicrobial susceptibility patterns of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in the Ile de France Area, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(1):27-33.
  33. Denham BC, Clarke SC: Serotype incidence and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in Scotland 1999-2002, *J Med Microbiol* 2005;94:327-31.
  34. Dias R, Louro D, Canica M, GEMVSA: Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated in Portuguese children under 5 years old (1999-2002), *Clin Microbiol Infect* 2004;10 (Suppl 3):313.
  35. Diez-Domingo J, Pereinol, Morant A et al: Epi-

- demology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Spain 1996-1998, *J Infect* 2002;45(3):139-43.
36. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(6):1721-9.
  37. Doit C, Loukil C, Geslin P, Bingen E: Phenotypic and genetic diversity of invasive pneumococcal isolates recovered from French children, *J Clin Microbiol* 2002;40(8):2994-8.
  38. Domimiguez A, Salleras L, Cardenosa N et al: The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study, *Vaccine* 2002;20(23-24):2989-94.
  39. Dowson CG: What is a Pneumococcus, "Toumanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG (eds): *The Pneumococcus*" kitabında s.3-14, ASM Press, Washington D.C. (2004).
  40. Eldere VJ, Mera MR, Miller LA, Poupard JA, Madsen-Amrine H: Risk factors for development of multiple class resistance to *Streptococcus pneumoniae* strains in Belgium over a 10-year period: Antimicrobial consumption, population density, and geografic location, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3491-7.
  41. Erdem H, Pahsa A: Antibiotic resistance in pathogenic *Streptococcus pneumoniae* isolates in Turkey, *J Chemother* 2005;17(1):25-30.
  42. Erdoğan H, İnan N, Nazik H, Öngen B, Gürler N: Çocuklarda alt solunum yollarından izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2004;18(1):12-8.
  43. Eşel D, Bozdoğan B, Sümerkan B, Appelbaum PC: Makrolidlere dirençli *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve direnç mekanizmaları, 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi özet kitabı s.143, Ankara (2004).
  44. Eşel D, Sümerkan B: Kayseri yöresinde en fazla invaziv hastalık etkeni olan pnömokok serogrupları, *Flora* 2002;7(1):53-6.
  45. Eşel D, Sümerkan B, Kocagöz S: Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey, *Clin Microbiol Infect* 2001;7(10):548-52.
  46. European Antimicrobial Resistance Surveillance System, (EARSS) Annual Report 2005 Bilthoven, The Netherlands (2005).
  47. European Antimicrobial Resistance Surveillance System, (EARSS) Annual Report 2006 Bilthoven, The Netherlands (2006).
  48. Eyigör M, Gültekin B, Aydın N: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinde antibiyotik direnci, 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve özet kitabı s.241, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:54, İstanbul (2006).
  49. Feikin DR, Klugman KP: Historical changes in pneumococcal serogrup distribution: Implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines, *Clin Infect Dis* 2002;35(5):547-55.
  50. Felmingham D, Grüneberg RN: The Alexander project 1996-1997: Latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother* 2000;45(2):191-203.
  51. Felmingham D, Grüneberg RN and the Alexander Project Group: A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community aquired lower respiratory tract pathogens 1992-1993, *J Antimicrob Chemother* 1996;38(Suppl A):1-57.
  52. Felmingham D, Washington J: Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens-finding of the Alexander Project 1992-1996, *J Chemother* 1999;11(Suppl 1):5-21.
  53. Fırat M, Ersoy Y, Eşel D, Bayraktar M, Çaylan R, Durmaz R: Meninjitli hastalardan izole edilen pnömokokların serotip dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 2006;40(3):169-77.
  54. Fraser D, Givon-Lavi N, Bilenko N, Dagan R: A decade (1989-1998) of pediatric invasive pneumococcal disease in 2 populations residing in 1 geographic location: Implications for vaccine choice, *Clin Infect Dis* 2001;33(4):421-7.
  55. Fritzell B: Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Europe, *Curr Ther Res Clin Exp* 2002;63(Suppl A):A3-9.
  56. Goldsmith CE, Moore JE, Murphy PG: Pneumococcal resistance in the US, *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Suppl A):11-8.
  57. Gren K, Porter Pong S, Low DE: Pneumococcal resistance surveillance in Canada, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(2):314.
  58. Gülay Z, Biçmen M, Gür D: Resistance mechanisms to macrolide antibiotics in erythromycin resistant *S.pneumoniae* in Turkey, 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Program and Abstract Book Pos-

- ter N: 1544, Glasgow (2003).
59. Günaydın M: Streptococcus pneumoniae. Mikrobiyoloji, epidemiyoloji, patogenezi ve risk faktörleri, "Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (eds): Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları" kitabında s.187-95, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
  60. Gür D, Güçüz B, Haşçelik G et al: Streptococcus pneumoniae penicillin resistance in Turkey, J Chemother 2001;13(5):541-5.
  61. Gür D, Özalp M, Sümerkan 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.
  62. Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HE: Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(5):440-1.
  63. Gür D, Ünal S, Türkiye E-Basket II Çalışma Grubu: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen Streptococcus pneumoniae ve Streptococcus pyogenes'in çeşitli antibiyotiklere in vitro direnç oranları, 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.264, Kuşadası (2004).
  64. Gürler N: Pnömonik infeksiyonları: Mikrobiyoloji, tanı ve antimikrobiklere direnç, "Sommer A (ed): Çocukluk Çağında Pnömonik İnfeksiyonları ve Korunma" kitabında s.5-24, Medya Tower, İstanbul (2007).
  65. Gürler N: Ülkemizde saptanan pnömonik tipleri ve direnç, Çocuk Enfeksiyon Derg 2007;1(Özel sayı 1):46-51.
  66. Gürol Y, Berkiten R, Georgopoulos A: Alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının serotiplendirilmesi, ANKEM Derg 2004;18(4):213-5.
  67. Harbarth S, Albdirch W, Braun-Buisson C: Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: A sociocultural perspective, Emerg Infect Dis 2002;8(12):1460-7.
  68. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR: Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part I, Clin Infect Dis 2000;30(1):100-21.
  69. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP: Epidemiological differences among pneumococcal serotypes, Lancet Infect Dis 2005;5(2):83-93.
  70. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R et al: Multinational study of pneumococcal serotypes causing otitis media in children, Pediatr Infect Dis J 2002;21(11):1008-16.
  71. Hedlund J, Sörberg M, Henriques Normark B, Kronvall G: Capsular types and antibiotic susceptibility of invasive Streptococcus pneumoniae among children in Sweden, Scand J Infect Dis 2003;35(8):452-8.
  72. Ho PL, Lam KF, Chow FHK et al: Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of nasopharyngeal and invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Hong Kong children, Vaccine 2004;22(25-26):3334-9.
  73. Hoban D, Baquero F, Reed V, Felmingham D: Demographic analysis of antimicrobial resistance among Streptococcus pneumoniae: Worldwide results from PROTEKT 1999-2000, Int J Infect Dis 2005;9(5):262-73.
  74. Hudspeth MK, Smith TC, Barroza CP, Hawksworth AW, Ryan MA, Gray GC and Streptococcus pneumoniae Surveillance Group: National Department of Defense Surveillance for invasive Streptococcus pneumoniae: Antibiotic resistance, serotype distribution, and arbitrarily primed polymerase chain reaction analyses, J Infect Dis 2001;184(5):591-6.
  75. Inostroza J, Vinet AM, Retamal G et al: Influence of patient age on Streptococcus pneumoniae serotypes causing invasive disease, Clin Diag Lab Immunol 2001;8(3):556-9.
  76. Inoue M, Kohno S, Kaku M, Yamaguchi K, Igari, Yamanaka K: PROTEKT 1999-2000: a multicentre study of the antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan, Int J Infect Dis 2005;9(1):27-36.
  77. İlki A, Akbenlioğlu C, Yağcı A, Söyletir G, Bakır M: Solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda nazofarenkste Streptococcus pneumoniae kolonizasyonu ve epidemiyolojisi, Mikrobiyol Bül 2004;38(1-2):1-7.
  78. İlki A, Sağıroğlu P, Elgörmüş N, Hasdemir U, Söyletir G: Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae'de antimikrobiyal duyarlılık profili: üç yıllık izlem, 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve özet kitabı s.245, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:54, İstanbul (2006).
  79. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Grüneberg RN: The Alexander Project Group: The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents, J Antimicrob Chemother 2003;52(2):229-46.

80. Jenkins SG, Farrel DJ: Activity of telithromycin against *Streptococcus pneumoniae* isolates resistant to multiple antibacterials: PROTEKT Years 1-5, 46. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstracts C2-424, San Francisco (2006).
81. Jette LP, Delage G, Ringuette L et al: Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in the province of Quebec, Canada from 1996 to 1998: serotype distribution, antimicrobial susceptibility and clinical characteristics, *J Clin Microbiol* 2001;39(2):733-7.
82. Jones ME, Blosser-Middleton RS, Critchley IA et al: In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(7):590-9.
83. Kanra G, Erdem G, Ceyhan M, Klugman KP, Vasas A: Serotypes and antibacterial susceptibility of pneumococci isolated from children with infections in Ankara in relation to proposed pneumococcal vaccine coverage, *Acta Pediatr J* 1998;40(5):437-40.
84. Kanra G, Özalp M, Gür D: Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a children's hospital. 8th International Congress on Infectious Diseases, Poster no: 50.017, Boston (1998).
85. Kansak N, Öksüz L, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 1998;12(1):1-7.
86. Karlowsky JA, Draghi JD, Thornsberry C, Jones ME, Critchley IA, Sahm DF: Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in two successive respiratory seasons in the US, *Int J Antimicrob Agents* 2002;20(2):76-85.
87. Kaygusuz A: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2000;15(1):132-9.
88. Klian M: *Streptococcus* and *Lactobacillus*, "Borriello SP, Murray PR, Funke G (eds): Topley's Wilsons, Microbiology-Microbial Infections, 10. baskı" kitabında s.833-80, Hadder Arnold, London (2005).
89. Klugman KP: Clinical impact of antibiotic resistance in respiratory tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(Suppl 1):6-10.
90. Klugman KP: Clinical relevance of antibiotic resistance in pneumococcal infections, "Toumanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG (eds): The Pneumococcus" kitabında s.331-8, ASM Press, Washington D.C. (2004).
91. Kyaw MH, Clarke S, Edwards GF, Jones IG, Campbell H: Serotypes/groups distribution and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal isolates: implications for vaccine strategies, *Epidemiol Infect* 2000;125(3):561-72.
92. Laval CB, de Andrade SSL, Pimenta FC et al: Serotypes carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(1):50-5.
93. Lehman DC, Mahon CR, Suvarna K: *Streptococcus*, *Enterococcus* and other catalase negative Gram positive cocci, "Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G (eds): Diagnostic Microbiology, 3. baskı" kitabında s.382-408, Saunders-Elsevier, St.Louis (2007).
94. Marchese A, Schito GC: Recent findings from multinational resistance surveys: are we "PROTEKTed from resistance? *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(Suppl 1):2-55.
95. Mitchell TJ: Pneumolysin and other virulence proteins "Toumanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG (eds): The Pneumococcus" kitabında s.61-74, ASM Press, Washington D.C. (2004).
96. Morita JY, Zell ER, Danila R et al: Association between antimicrobial resistance among pneumococcal isolates and burden of invasive pneumococcal disease in the community, *Clin Infect Dis* 2002;35(4):420-7.
97. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA: *Medical Microbiology*, s.252, Elsevier-Mosby, Philadelphia (2005).
98. Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.baskı" kitabında s.2392-411, Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
99. Mülazımoğlu L, Erdem İ, Taşer B, Semerci İ, Korten V: Nasopharyngeal carriage of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (pen RSP) at day-care centers in Istanbul, 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Abstract Book s.62, Vienna (1995).
100. Naguchi N, Tano J, Nasu Y et al: Antimicrobial susceptibilities and distribution of resistance genes for beta-lactams and macrolides in *Streptococcus pneumoniae* isolated between 2002 and 2004 in Tokyo, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):26-33.
101. Noskin GA: *Contemporary Diagnostic and Ma-*

- agement of Antimicrobial Resistant Bacteria, Handbooks in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania (2006).
102. Öncü S, Punar M, Eraksoy H: Comparative activities of beta-lactam antibiotics and quinolones for invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates, *Chemotherapy* 2004;50(2):98-100.
  103. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Istanbul, Turkey, *Clin Microbiol Infect Dis* 1995;1(2):150.
  104. Özgüneş İ: *Streptococcus pneumoniae* ve antibiyotik direnci, "Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (eds): Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları" kitabında s.197-211, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
  105. Pınar A, Köseoğlu O, Yenişehirli G, Şener S: Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a University hospital in Ankara, Turkey, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(8):718-23.
  106. Reinert R, Van Der Linden M, Siedler A, Seegmüller I, Toschke A, Von Kries R: Nationwide study on invasive pneumococcal disease in children in Germany, 1997-2004, 46. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstracts C2-423, San Francisco (2006).
  107. Reynolds R, Felmingham D, BSAC Working Party on Respiratory Resistance Surveillance: Stable or falling antimicrobial resistance in community-acquired respiratory pathogens in the UK. A six year study, 46. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstracts C2-422, San Francisco (2006).
  108. Robinson KA, Baugman W, Rothroch G et al: Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998, Opportunities for prevention in the conjugate era, *JAMA* 2001;285(13):1729-35.
  109. Rocca DL, Gualco L, Marchese A, Schito GC: Characterization of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy during 2000-2003, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(2):317.
  110. Rüggeberg JU, Ketteler K, MacKenzie CR, Von Kries R, Reinert RR, Schroten RH: Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease, *Infection* 2004;32(7):78-81.
  111. Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D: *Streptococcus*, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8.baskı" kitabında s.405-21, ASM Press, Washington D.C. (2003).
  112. Shibl A, Daniels J, Sievers J et al: Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Africa and the Middle East: 2002- 2003 winter season, *Clin Microbiol Infect* 2004;10 (Suppl 3):111.
  113. Shito GC, Debbia EA, Marchese A: The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project, *J Antimicrob Chemother* 2000;46 (Suppl 1):3-9.
  114. Solis del Bano S, San Pedro Garrido A, Garcia Sanchez A, Gestoso I, Picazo JJ: *Streptococcus pneumoniae* invasive disease. Study of susceptibility to frequently used antimicrobial drugs over a 4-year period, *Clin Microbiol Infect* (2005);11(2):318.
  115. Struelens MJ: The problem of resistance, "Finch RG, Greenwood D, Norrby SR (eds): Antibiotic and Chemotherapy, 8.baskı" kitabında s.25-47, Churchill-Livingstone, Edinburgh (2003).
  116. Sutcliffe J, Roberts MC: *Streptococcus pneumoniae*, "White DG, Alekshun MN, McDermott PF (eds): Frontiers in Antimicrobial Resistance: a Tribute to Stuart B.Levy" kitabında s.314-29, ASM Press, Washington D.C. (2005).
  117. Sümerkan B: *Streptococcus pneumoniae* ve enterokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 2):61-5.
  118. Sümerkan B: Dirençli pnömokoklar, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):282-5.
  119. Sümerkan B, Gökahmetoğlu S, Aygen B, Kocagöz S: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 1997;31(4): 331-8.
  120. Şener B: *Streptococcus pneumoniae*'de penisilin direnci ve klonal ilişkinin izlenmesi, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):171-7.
  121. Şener B, Arıkan S, Ergin MA, Günalp A: Rate of carriage, serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children, *Zentrabl Bakteriöl* 1998;288(3):421-8.
  122. Şener B, Günalp A: Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital, *J Antimicrob Chemother* 1998;42(3):381-4.
  123. 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): 583-93.
  124. Thornsberry C, Sahm DF, Kelly LJ et al: Regional trends in antimicrobial resistance among clinical

- isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000, *Clin Infect Dis* 2002;34(Suppl 1):S4-16.
125. Tomaz A: New faces of an old pathogen: Emergence and spread of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Am J Med* 1999;101(1A):55-62.
126. Torzillo PJ, Hana JN, Morey F, Gratten M, Dixon J, Erlich J: Invasive pneumococcal disease in central Australia, *Med J Aust* 1995;162(4):182-6.
127. 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.
128. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci, *Mikrobiyol Bül* 1992;26(4):307-13.
129. Uzuner A, İlki A, Gündoğdu E et al: Sağlıklı çocuklarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı, antibiyotik direnci ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 1):6.
130. Varon E, Gutmann L: Decreasing rate of drug-resistant invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* (Spn) between 2001 and 2004 in France, 46. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstracts C2-426, San Francisco (2006).
131. Verhaegen J, Ven de Van J, Verbiest N, Eldere Van J, Verbist L: Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Belgium- Update (1994-1998), *Clin Microbiol Infect* 2000;6(6):308-15.
132. Yalçın I, Gürler N, Alhan E et al: Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* diseases isolates from children in Turkey, 2001-2004, *J Pediat Eur* 2006;165(9):654-7.
133. Yaman A, Kibar F, Büyükçelik Ö, Dündar İH: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 2004;18(Ek 1):2.
134. Yazısız H, Demirbakan H, Baysan BÖ, Öngül G, Ögünç D, Çolak D: Kan kültürlerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 1):31.
135. Yenişehirli G, Şener B: Hacettepe Tıp Fakültesi hastanelerinde izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci ve serotip dağılımı, *Mikrobiyol Bül* 2003;37(1):1-11.
136. Yother J: Capsules, "Toumanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG (eds): *The Pneumococcus*" kitabında s.30-48, ASM Press, Washington D.C. (2004).
137. Zarakolu P, Söyletir G, Gür D, Ünal S: Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(12):1257-8.
138. Zer Y, Orhan G, Çeliksöz C, Bayram A, Balcı İ: Çeşitli vücut sıvılarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisilin duyarlılıklarının E test ile araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(4):433-5.