

KAN VE BEYİN OMURİLİK SIVISI ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Cem ÇELİK¹, Uğur TUTAR², Seyit Ali BÜYÜKTUNA³, Mustafa Gökhan GÖZEL³,
Elif Bilge UYSAL¹, Mustafa Zahir BAKICI¹

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

²Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, SİVAS

³Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SİVAS

ÖZET

Streptococcus pneumoniae'nin kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve plevra sıvısı gibi steril örneklerden izole edilmesi invazif pnömokokal hastalık olarak tanımlanmıştır. İnvazif pnömokokal hastalıklar başta pnömoni olmak üzere, bakteriyemi, menenjit ve diğer steril vücut bölgelerinin enfeksiyonu şeklinde ortaya çıkabilir. Pnömokoklarda direnç oranları coğrafi farklılıklar göstermektedir. Çalışmaya 2009-2014 yılları içerisinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli kliniklerden gönderilen kan ve BOS örneklerinden tanımlanan *S.pneumoniae* suşları alınmıştır. Suşların antimikrobiyallere direnç durumları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmamızda izole edilen suşlar BD Phoenix 100 sistemi ile (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA) tanımlanmış ve antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir. *S.pneumoniae* suşlarının antimikrobiyallere karşı direnç ve duyarlılıkları CLSI 2014 dokümanına göre değerlendirilmiştir. Çalışma süresince invazif pnömokok enfeksiyonu ön tanısı ile laboratuvara gönderilen kan ve BOS örneklerinden toplam 54 *S.pneumoniae* suşu tanımlanmıştır. Toplam 17 suş menenjit tanısı alan hastalardan izole edilirken, 37 suş menenjit dışı enfeksiyonu olan hastalardan izole edilmiştir. Bu çalışmada menenjit olmayan hastalarda parenteral penisilin direnci % 13.5 olarak bulunurken, menenjit tanılı hastalarda bu oran % 29.4 bulunmuştur. Menenjitli hastalarda sefotaksim direnci saptanmazken, menenjit dışı tanılı hastalarda % 5.4 sefotaksim direnci görülmüştür. Ayrıca klindamisin, eritromisin, levofloksasin, moksifloksasin ve tetrasikline karşı sırası ile % 18.5, % 37.0, % 5.5, % 5.5, ve % 27.7 direnç oranları elde edilmiştir. Vankomisine dirençli suş saptanmamıştır. İnvazif pnömokokal hastalıklar tüm dünyada oldukça yüksek mortaliteye sahip ve insidansı bölgesel olarak bazı farklılıklar içeren bir hastalık grubudur. Bu nedenle tedavide kullanılan antibiyotiklerin süreç içerisindeki direnç profilleri izlenmeli, özellikle acil tedavi başlanması gereken durumlar için iyi ampirik tedavi modelleri oluşturulmalıdır. Çalışmamızın bölgemizin verilerini içermesi nedeniyle önemli olabileceğini ve bu konudaki literatüre katkı sunacağını düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal duyarlılık, invazif pnömokokal hastalık, penisilin direnci, *Streptococcus pneumoniae*

SUMMARY

Resistance of the *Streptococcus pneumoniae* Isolates Isolated from Blood and Cerebrospinal Fluid Samples in Invasive Pneumococcal Infections

Isolation of *Streptococcus pneumoniae* from sterile samples such as blood, cerebrospinal fluid (CSF) and pleural fluid is defined as invasive pneumococcal disease. Invasive pneumococcal disease mostly appears as pneumonia, bacteremia, meningitis and infection of other sterile body sites. Resistance rates differ geographically in pneumococci. In our study, *S.pneumoniae* strains, which had been isolated from blood and CSF samples sent from various clinics in Cumhuriyet University Faculty of Medicine Research and Training Hospital between 2009 and 2014, were examined. Resistance characteristics of the strains against antimicrobials were obtained from the laboratory records retrospectively. Identification and antimicrobial susceptibility testing of the strains were performed by BD Phoenix 100 system (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA). Antimicrobial susceptibility of *S.pneumoniae* strains were evaluated according to CLSI 2014 document. A total of 54 *S.pneumoniae* strains isolated from blood and CSF samples were included the study, which were sent to the laboratory with the pre-diagnosis of invasive pneumococcal infection. While 17 strains were isolated from patients with meningitis, 37 strains were isolated from patients diagnosed with non-meningitis infections. Parenteral penicillin resistance was 13.5 % for non-meningitis isolates and 29.4 for meningitis isolates. There was no cefotaxime resistance in patients with meningitis, while 5.4 % of the isolates from patients with non-meningitis infections were resistant to cefotaxime. Respectively, 18.5 %, 37.0 %, 5.5 %, 5.5 % and 27.7 % resistance rates were obtained against clindamycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin and tetracycline. No resistance was detected against vancomycin. Invasive pneumococcal diseases have quite high mortality in the world and they constitute a disease group with some regional differences in their incidence.

Keywords: antimicrobial susceptibility, invasive pneumococcal disease, penicillin resistance, *Streptococcus pneumoniae*

İletişim adresi: Cem Çelik. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

Tel: (0346) 219 21 04

e-posta: cemcelik58@gmail.com

Alındığı tarih: 09.06.2015, Yayına kabul: 18.08.2015

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae bakteriyemi, menenjit, pnömoni, sepsis, otitis media ve sinüzit gibi hastalıklarda etken olan en önemli patojenlerden birisi olarak görülmektedir. Özellikle toplum kaynaklı pnömonilerden en sık izole edilen solunum patojenidir. Bu nedenlerden dolayı çocuklarda ve yetişkinlerde yüksek morbidite ve mortaliteli hastalıklara neden olabilmektedir^(12,18).

S.pneumoniae'nin kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve plevra sıvısı gibi steril örneklerden izole edilmesi invazif pnömokokal hastalık olarak tanımlanmıştır⁽¹³⁾. İnvazif pnömokokal hastalıklar başta pnömoni olmak üzere, bakteriyemi, menenjit ve diğer steril vücut bölgelerinin infeksiyonu şeklinde ortaya çıkabilir. Bu hastalıklar dünyanın hemen her yerinde çocuk ve erişkinlerde ciddi seyreden hastalıkların başında gelmektedir. Etken *S.pneumoniae* sağlıklı kişilerin üst solunum yolu florasında yaygın bulunan bir mikroorganizmadır. İnvazif pnömokokal hastalıklar asemptomatik kolonizasyonla başlar. Özellikle nazofarengeal kolonizasyon sonrası bu bölgeden steril bölgelere ulaşarak invazif infeksiyonlara neden olabilirler^(4,20).

Yoğun antibiyotik kullanımına bağlı olarak tüm dünyada çok ilaca dirençli pnömokokların sayısı hızla artmaktadır⁽¹⁷⁾. Son 50 yıldır penisilin *S.pneumoniae* ile gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olmasına karşın, 1969 yılından itibaren penisiline orta derecede dirençli, 1970'li yıllardan sonra ise yüksek düzeyde dirençli pnömokok suşları tüm dünyada gözlenmeye başlanmıştır. 1977 yılında ilk kez penisilin direnci ile birlikte çoğul antibiyotik direnci gösteren bir izolat tanımlanmış ve bu izolatların sıklığı sonraları tüm dünyada artış göstermiştir⁽⁹⁾.

Pnömokoklarda direnç oranları coğrafi farklılıklar göstermektedir. Antibiyotiklere çoklu direnç gösteren bazı klonların tüm dünyaya yayıldığı gözlenmiştir⁽⁹⁾. Çalışmamızda hastanemizde kan ve BOS örneklerinden izole ettiğimiz *S.pneumoniae* suşlarının başta penisilin olmak üzere çeşitli antibiyotiklere karşı direnç profillerini göstermeye çalıştık. Bölgesel veriler içermesi nedeni ile bu çalışmanın literatüre katkı suna-

cağını düşünmekteyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2009-2014 yılları içerisinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli kliniklerden gönderilen kan ve BOS örneklerinden tanımlanan *S.pneumoniae* suşları incelenmiştir.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarları'na gönderilen kan ve BOS örnekleri otomatize sistem ile (BACTEC 9120, BD Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA) çalışılmış, 10 gün süreyle üreme sinyali vermeyenlere kontrol pasajı yapılarak yanlış negatif sonuçlar ekarte edilmiştir. Üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama yapılarak ön tanımlama yapılmış, daha sonra % 5 koyun kanlı agar (Salubris) ve çikolatamsı agar (Salubris) besiyerlerine ekilerek 35.5-37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Koyun kanlı agar ve çikolatamsı agar besiyerlerinde üreyen koloniler, üretici firma çalışma prosedürleri çerçevesinde *Streptococcus* test panellerine alınarak (BD Phoenix SMIC/ID-11 Becton Dickinson, Sparks, MD, USA), BD Phoenix 100 sistemi ile (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA) tanımlanmış ve antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir.

Çalışmamızda invazif pnömokok infeksiyonu tanısı alan hastaların kan ve BOS örneklerinden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının antimikrobiallere karşı direnç ve duyarlılıkları CLSI 2014 dokümanına göre değerlendirilmiştir⁽⁵⁾. BOS ve kan örneklerinin her ikisinde eş zamanlı üreyen suşlardan yalnızca BOS kültüründe üreyen izolatin sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. BOS ve kan örneklerinde üreme tespit edilen ve menenjit tanısı alan hastalardan elde edilen izolatlarda penisilin duyarlılığı CLSI 2014 dokümanına göre $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$ dirençli olarak, kan örneklerinden izole edilen ve menenjit dışı infeksiyon tanısı alan hastalardan izole edilen suşlarda parenteral penisilin duyarlılık durumu ise $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ dirençli olarak değerlendirilmiştir⁽⁵⁾.

Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmişlerdir. Yine CLSI 2014 dökümanına göre sefotaksim duyarlılığı menenjit dışı tanı alan hastalar için ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ duyarlı, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ orta duyarlı ve ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dirençli olarak, menenjit tanısı alan hastalarda ise ≤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ duyarlı, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ orta duyarlı ve ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dirençli olarak değerlendirilmiştir⁽⁵⁾.

Suşların antimikrobiyallere (penisilin, sefotaksim, klindamisin, eritromisin, levofloksasin, moksifloksasin, tetrasiklin, vankomisin) direnç ve duyarlılıkları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalardan ilk izole edilen suş çalışmaya alınırken aynı hastaya ait tekrarlayan izolatlar çalışma dışı tutulmuştur.

BULGULAR

Çalışmamızda belirtilen yıllar içerisinde invazif pnömokok ön tanısı ile laboratuvara gönderilen kan ve BOS örneklerinden toplam 54 *S.pneumoniae* suşu tanımlanmıştır. Toplam 17 *S.pneumoniae* suşu menenjit tanısı alan hastalardan izole edilirken, 37 suş menenjit dışı infeksiyonu olan hastalardan izole edilmiştir. Menenjit tanısı alan 17 hastanın 10'unda BOS kültüründe bakteri izole edilirken, yedi hastanın ise kan örneklerinde bakteri tanımlanmıştır. Menenjit dışı tanı alan 37 hastada bakteri kan örneklerinden tanımlanmıştır.

Çalışmamızda izole ettiğimiz 54 suşun tamamı vankomisine duyarlı bulunmuştur. Menenjit tanılı hastalarda sefotaksim direnci saptanmazken, menenjit dışı tanı alan iki hastada ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ MİK değerine sahip iki sefotaksim dirençli suş tespit edilmiştir. Çalışmamızda menenjit ve menenjit dışı olgulardan izole edilen *S.pneumoniae* suşları çalıştığımız antibiyotiklere direnç durumlarına göre değerlendirilmiş sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Menenjit ve menenjit dışı olgularda dirençli *S.pneumoniae* sayı ve oranları [n (%)].

	Penisilin	Sefotaksim	Klindamisin	Eritromisin	Levofloksasin	Moksifloksasin	Tetrasiklin
Menenjit (n=17)	5 (29.4)	0	2 (11.8)	6 (35.3)	1 (5.9)	0	3 (17.6)
Menenjit dışı (n=37)	5 (13.5)	2 (5.4)	8 (21.6)	14 (37.8)	2 (5.4)	3 (8.1)	12 (32.4)
Toplam (n=54)			10 (18.5)	20 (37.0)	3 (5.5)	3 (5.5)	15 (27.7)

Çalışmamızda menenjit ve menenjit dışı olgulardan izole edilen penisilin dirençli *S.pneumoniae* suşlarının MİK değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Penisilin dirençli *S.pneumoniae* izolatlarının menenjit ve menenjit dışı olgularda penisilin MİK değerleri ($\mu\text{g}/\text{ml}$).

Suşlar	Menenjit		Menenjit dışı	
	MİK	Suşlar	MİK	Suşlar
1	0.250	1	4	
2	0.125	2	4	
3	4	3	4	
4	0.500	4	4	
5	0.500	5	≥ 4	

TARTIŞMA

Son otuz yıl içerisinde *S.pneumoniae* suşları arasındaki antimikrobiyal direnç tüm dünyada büyük oranda artış göstermiştir. İlk penisilin direnci gösteren pnömokok suşları 1970'lerin sonlarında Güney Afrika ve İspanya'da tarif edilmiş, 1990'ların başlarında ise dirençli klonlar hızla Avrupa'ya ve tüm dünyaya yayılmıştır. Diğer antibiyotik sınıflarına direnç de penisilin direnci ile birlikte tırmanmıştır. Şu anda tüm dünyada izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının % 15-30'u çoklu ilaç direncine sahip bulunmaktadır⁽¹¹⁾. *S.pneumoniae*'da penisilin direnci gelişmesi nedeniyle artık birçok ülkede tedavide ancak penisilin duyarlılığı gösterildiğinde penisilin ilk tercih edilen antimikrobiyal ajandır. Klinik duruma bağlı olarak tedavi seçeneklerini geniş spektrumlu sefalosporinler, makrolidler, florokinolonlar ve vankomisin oluşturmaktadır⁽¹⁸⁾.

2008 yılında CLSI dökümanında *S.pneumoniae* için infeksiyona göre değişen yeni değerlendirme kriterleri yayınlanmıştır. Bu yeni kriterlere göre, menenjit varlığında daha önceden orta düzeyde penisilin direnci olarak belirtilen değerler, dirençli olarak tanımlanmıştır.

Yeni belirlenen bu kriterler ile birlikte menenjit infeksiyonlarında penisilin direnci bir yükseliş göstermiştir⁽⁶⁾. Menenjit dışı tanı alan hastalarda ise yeni kriterler ile parenteral penisilin için eşik değerleri yükselmiş ve direnç oranları düşmüştür. Bu çalışmada menenjiti olmayan hastalarda parenteral penisilin direnci % 13.5 olarak bulunurken, menenjit tanılı hastalarda bu oran % 29.4 bulunmuştur. Menenjit tanısı alan hastalarda penisilin direnci yeni belirlenen eşik değerler ile daha yüksek görünmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda menenjit tanısı alan hastalarda penisilin direnci ile ilgili olarak % 18.5 ile % 33 arasında oranlar bildirilmiştir. Bu oranlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer görünmektedir^(8,14-16).

Sefotaksim bakteriyel menenjit tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotikler arasında yer almaktadır. BOS kültürlerinde hızlı eradikasyon sağlayan ve yan etkileri az olan güvenilir bir ajandır⁽¹⁰⁾. Ülkemizde özellikle yavaş direnç gelişimine bağlı olarak menenjit olgularında seftriakson ile birlikte en sık kullanılan ampirik tedavi ajanlarından birisidir⁽⁷⁾. Çalışmamızda menenjitli olgularda sefotaksim direnci tespit edilmiştir. Menenjit dışı olgularda da sefalosporin direnci oldukça düşük bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda sefalosporinler için hiç direnç bildirilmezken, bazı çalışmalarda ise % 0.3 ile % 2.6 arasında düşük direnç oranları bildirilmiştir^(2,3,7,16,24). Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile oldukça uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda vankomisine karşı dirençli bir pnömokok suşu saptanmamıştır. Yurdumuzdan ve dünyadan bildirilen çalışmalarda da vankomisine direnç bildirilmemektedir^(3,6,19,21,23,24). Vankomisin şu an için özellikle acil durumlarda uygulanacak ampirik tedavilerde güvenli bir ilaç olarak görünmektedir. Ancak son dönemlerde *S.pneumoniae* için vankomisin MİK değerlerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiği de bildirilmiştir⁽¹⁾. Bu nedenle pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Pnömokok infeksiyonlarında direncin artışı ile birlikte geliştirilen alternatiflerden birisi de makrolid grubu antibiyotiklerdir. Ancak, bu grup antibiyotiklerde de kullanım artışına bağlı

olarak direnç sorunu ile karşılaşmıştır⁽²²⁾. Çalışmamızda hem menenjit, hem de menenjit dışı tanı alan hasta grubunda eritromisine karşı yüksek düzeyde direnç gözlenmiştir. Özellikle penisiline dirençli pnömokoklarda bu oran oldukça yüksek bulunmuştur. Türkiye'den ve yurt dışından yapılan farklı çalışmalarda da benzer şekilde makrolid grubu antibiyotikler için % 23'lerden % 50 civarlarına kadar yüksek direnç oranları bildirilmiştir^(21,23,24).

Sonuç olarak, invazif pnömokokal hastalıklar tüm dünyada oldukça yüksek mortaliteye sahip ve insidansı bölgesel olarak bazı farklılıklar içeren bir hastalık grubudur. Bu nedenle tedavide kullanılan antibiyotiklerin süreç içerisindeki direnç profilleri izlenmeli, özellikle acil tedavi başlanması gereken durumlar için iyi ampirik tedavi modelleri oluşturulmalıdır. Çalışmamızın bölgemizin verilerini içermesi nedeniyle önemli olabileceğini ve bu konudaki literatüre katkı sunacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Ataee RA, Habibian S, Mehrabi-Tavana A, Ahmadi Z, Jonaidi N, Salesi M. Determination of vancomycin minimum inhibitory concentration for ceftazidime resistant *Streptococcus pneumoniae* in Iran, *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13(11): 53.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12941-014-0053-1>
2. Balaban N, Mumcuoğlu İ, Hayırlıoğlu N, Karahan ZC, Sultan N, Bodur H. *Streptococcus pneumoniae* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37(3):147-51.
3. 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.
4. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease, *Lancet Infect Dis* 2004;4(3):144-54.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA (2014).
6. Duman Y, Yakupoğulları Y, Tekerekoğlu MS,

- Güçlüer N, Otlu B. Bir üniversite hastanesi laboratuvarında beyin omurilik sıvısında izole edilen mikroorganizmaların üç yıllık geriye dönük analizi, *Dicle Tıp Derg* 2012;39(1):70-4.
<http://dx.doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.01.0097>
7. Erdem H, Pahsa A. Antibiotic resistance in pathogenic *Streptococcus pneumoniae* isolates in Turkey, *J Chemother* 2005;17(1):25-30.
<http://dx.doi.org/10.1179/joc.2005.17.1.25>
 8. Gözel MG, Elaldı N, Engin A, Bakır M. Toplum kökenli menenjit gelişen hastalarda beyin omurilik sıvısından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığının ve ampirik antibiyotik seçiminin değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2011;25(4):263-66.
 9. Gür D. Erişkinlerde pnömokok infeksiyonları: mikrobiyoloji, *İç Hastalıkları Derg* 2007;14(3):125-30.
 10. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit III: Tedavi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2003;46(3):217-23.
 11. Lynch JP, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: does antimicrobial resistance matter? *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30(2):210-38.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1202939>
 12. Mamishi S, Moradkhani S, Mahmoudi S, Hosseinpour-Sadeghi R, Pourakbari B. Penicillin-Resistant trend of *Streptococcus pneumoniae* in Asia: a systematic review, *Iran J Microbiol* 2014;6(4):198-210.
 13. Metan G. Erişkinlerde pnömokok infeksiyonları: direnç sorunu ve tedavi seçenekleri, *İç Hastalıkları Derg* 2007;14(3):141-51.
 14. Pehlivanoğlu F, Kart Yaşar K, Şengöz G. Beyin omurilik sıvısından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2011;25(1):1-5.
 15. Pehlivanoğlu F, Şengöz G, Gürsoy S. Increasing penicillin resistance in pneumococci isolated from cerebrospinal fluid samples: fifteen-year experience from a teaching hospital, *J Microbiol Infect Dis* 2014;4(4):136-40.
<http://dx.doi.org/10.5799/ahinj.02.2014.04.0156>
 16. Perçin D, Ay Altıntop Y, Sumerkan B. Ten-year surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in central Turkey prior to the introduction of a conjugate vaccine, *J Infect Dev Ctries* 2010;4(9):560-65.
<http://dx.doi.org/10.3855/jidc.834>
 17. Picazo JJ. Management of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* infections and the use of pneumococcal conjugate vaccines, *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 3):4-6.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02723.x>
 18. Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. (eds.) Başustaoglu A. (çev ed) (Klinik Mikrobiyoloji) Manual of Clinical Microbiology. 9.baskı"* kitabında s.412-29. ASM Press Washington, (2007).
 19. Tanrıverdi Çaycı Y, Yılmaz H, Yanık K, Karadağ A, Günaydın M. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2013;27(2):70-4.
 20. T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS). *Streptococcus pneumoniae İnvaziv İnfeksiyonlarının Mikrobiyolojik Tanısı* 01.01.2015 / Sürüm: 1.1 / B-MT-05 / sayfa 3.
 21. Telli M, Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. *Streptococcus pneumoniae*'nin menenjit dışı klinik izolatlarında penisilin direnci ile serotip ilişkisi ve bazı antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2010;24(2):55-60.
 22. Tiryakioğlu N, Aksu B, Över Hasdemir U. *Streptococcus pneumoniae*'da makrolid direnç mekanizmaları ile serotip ilişkisi, *MÜSBED* 2012;2(3):124-9.
 23. Toksoy B, Bayraktar B, Bulut E, Başarı F. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2010;24(1):7-11.
 24. Var SK, Hadi R, Khardori NM. Evaluation of regional antibiograms to monitor antimicrobial resistance in Hampton Roads Virginia, *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015;14:22.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12941-015-0080-6>