

Kreş Çocukları ve Huzurevinde Kalan Yaşlılarda Orofarin-geal Streptococcus pneumoniae Taşıyıcılığı ve İzole Edilen Suşlarda Penisiline Direnç

Gönül ASLAN(*), Gürol EMEKDAŞ(*), Nuran DELİALİOĞLU(*), Müjgan BAYER(*)

(*) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

ÖZET

Bu çalışmada huzurevlerinde yaşayan 155 kişi, çocuk yuvasında yaşayan 110 çocuk ve kreş eğitimi alan 24 çocukta orofaringeal Streptococcus pneumoniae taşıyıcılığı araştırılmıştır. Çalışma grubumuzdan alınan orofaringeal sürüntü örnekleri klasik yöntemlerle incelenmiştir. S. pneumoniae olarak izole edilen suşların Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile oksasilin, seftriakson, siprofloksasin, vankomisin, eritromisin, trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SMX) ve klaritromisine duyarlılıkları NCCLS kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Huzurevinde kalan yaşlıların 10'undan (%6.4), çocuk yuvasında yaşayan çocukların üçünden (%2.8), kreşte kalan çocukların birinden (%4.1) S. pneumoniae izole edilmiştir. Çalışma grubumuzda izole edilen toplam 14 S. pneumoniae suşunun yalnızca birinde (çocuk yuvası izolatlarından) (% 7.1) oksasilin direnci (Minimum İnhibitör Konsantrasyon: MİK $\geq 3\mu\text{g/ml}$) saptanmıştır. Seftriakson, siprofloksasin, vankomisin, eritromisin ve klaritromisine direnç saptanmazken, üç (%21.42) suşun (huzurevi izolatlarından) TMP-SMX'e dirençli olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Streptococcus pneumoniae, orofaringeal kolonizasyon, çocuk yuvası, kreş, huzurevi, penisiline direnç

SUMMARY

Orofaringeal Streptococcus pneumoniae Carriage in Old People Staying in Rest Home and in Children in Day-Care Center and Penicilin Resistance of the Isolated Strains

This study investigates the carriage of orofaringeal Streptococcus pneumoniae in 110 children in nursery school and 24 children in day-care center and 155 people in rest home. Orofaringeal samples taken from our study group were examined by classical methods. Oxacillin, ceftriaxon, ciprofloxacin, vancomycin, erythromycin, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX) and clarithromycin resistance of strains were investigated by Kirby-Bauer diffusion method and they were evaluated according to NCCLS criteria. S. pneumoniae was isolated from 10 of the elder people in rest home (6.4%), 3 of the children in nursery school (2.8%) and 1 of the children in day-care center (4.1%). Oxacillin resistance (MIC $\geq 3\mu\text{g/ml}$) was detected in only 1 of (7.1%) (from nursery school isolates) 14 S. pneumoniae strains isolated from our study group. While ceftriaxon, ciprofloxacin, vancomycin, erythromycin and clarithromycin resistance is not detected, resistance to TMP-SMX was detected in 3 strains (21.42%) (from rest home isolates).

Key words: Streptococcus pneumoniae, carriage of orofaringea, children in day-care center, children in nursery school, rest home, penicillin resistance.

GİRİŞ

Akut solunum yolu infeksiyonlarına etkeni olan Streptococcus pneumoniae, gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda ve yaşlılarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Amerika'da her yıl beş yaş altı 150.000 çocuğun öldüğü, bunların %90'ının fakir bölgede yaşayanlar arasında yer aldığı

gibi bildirilmektedir. S. pneumoniae mukoza direncinin azaldığı durumlarda özellikle yaşlılarda ve çocuklarda alt solunum yolu infeksiyonları, otitis media, sinüzit, menenjit ve bakteriyemi gibi önemli klinik tablolara neden olmaktadır (1).

1940'lı yıllardan itibaren pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde güvenle ilk seçenek olarak kullanılan pe-

nisiline 1970'lerden itibaren direnç gelişimi bildirilmeye başlamıştır. 1980'li yıllardan sonra artan penisiline direnç gelişimi bildirilmiştir. 2000'li yıllara gelindiğinde penisilinın yanı sıra alternatif anti bakteriyel ilaçlardan makrolidler, tetrasiklinler, ko-trimoksazol ve hatta kloramfenikole de dirençli suşların varlığı tedavide ciddi problemlere neden olmaya başlamıştır. Çoklu antimikrobiyal direncin artmasıyla *S.pneumoniae*'nin neden olduğu infeksiyonların mortalitesi de yükselmektedir(2).

Dünya Sağlık Örgütü beş yaş altı çocuklarda pnömöninin erken tedavisinin gerekliliğini belirterek orta ve yaygın pnömonilerde birinci basamak tedavisi olarak penisilin ve kotrimoksazolu önermektedir. Bununla birlikte son yıllarda tüm dünyada yaygın bir şekilde *S. pneumoniae* suşlarının özellikle penisilin ve kotrimoksazole direnç kazandığı bildirilmektedir. Bu sorunun çözümü için alternatif yeni antibakteriyel ilaçlar ve dirençli serotipleri içeren konjuge polisakarit pnömokok aşılı gündeme gelmektedir(3,4).

Nazofarinkste kolonize *S. pneumoniae* suşlarının ciddi ve yaygın infeksiyonlarla doğrudan ilişkili olmadığı bildirilmektedir. Ancak bu suşlarda yapılacak araştırmaların antimikrobiyal direnç prevalansının tespit edilmesinde yararlı olacağı vurgulanmaktadır.

Penisiline dirençli *S.pneumoniae* taşıyıcılığı için çocuklarda risk faktörleri, erken yaş, kreşe gitme, antibiyotik kullanımı ve kardeş sayısının fazla olması; yetişkinlerde ise solunum yolu infeksiyonları olarak belirlenmiştir. Özellikle bakımevlerinde bulunan bireylerden izole edilen suşlarda penisilin ve kotrimoksazole direncin yüksek olduğu belirtilmektedir(3).

Çocuklarda nazofaringial kolonize suşlarda yapılan çalışmalarla penisilin direnci Güney Afrika da %32-45, Pakistan'da %7-14, Tayvan'da %71 olarak saptanmıştır(3).

Toplumda pnömokok taşıyıcılığının sağlıklı çocuklarda pnömonili çocuklara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Aynı şekilde hastalığın yayılmasında da sağlam görünüşlü kişilerce yayılma oranının, hastaların öksürük damlacıkları aracılığı ile yayılmasından daha sık olduğu ifade edilmektedir. Çalışmamızda, *S.pneumoniae* taşıyıcılığı için yüksek risk grubu içinde yer alan kreş çocukları, kimsesiz yurt-

lardaki çocuklar ve yaşlılarda pnömokok taşıyıcılığının belirlenmesi ve izole edilen suşlarda penisilin ile birlikte diğer alternatif antibiyotiklere duyarlılığın saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Aralık 2003- Mart 2004 tarihleri arasında değişik huzurevi sakinleri ile çocuk yuvası ve kreş çocuklarından alınan orofaringeal sürüntü örnekleri incelenmiştir. Aktif bir infeksiyonu olmayan ve antibiyotik kullanmayan Mersin ve Adana Huzurevlerindeki 155 yaşlı ile, Mersin Çocuk Esirgeme Kurumu Yuvasında yaşayan 9 ay - 11 yaş arasında 110 çocuk ve Mersin Üniversitesi Uygulama kreşindeki 24 çocuktan (ilgili kurumlardan gerekli izinler alınarak) orofaringeal sürüntü örneği alınmıştır. Sürüntü örnekleri %5 koyun kanlı agara ekim yapıldıktan sonra, 18-24 saat 35°C'de, %5-10 CO₂'li ortamda inkübe edilmiştir. Pnömokoka benzeyen alfa hemolizli koloniler değerlendirmeye alınmış, Gram boyama, %5 koyun kanlı agarda optokine duyarlılık, safrada erime özellikleri incelenerek identifikasyon yapılmıştır. (5). *S. pneumoniae* olarak identifiye edilen suşların disk difüzyon yöntemi ile oksasilin, seftriakson, siprofloksasin, vankomisin, eritromisin, TMP-SMX ve klaritromisine duyarlılık araştırılmıştır.

İzole edilen pnömokok suşlarının penisiline direncini belirlemek için oksasilin diski (1µg) kullanılmış, disk etrafında zon çapı 20 mm olanlar penisiline duyarlı, 19 mm olanlar penisiline dirençli olarak değerlendirilmiştir. Bunlara ilaveten seftriakson, siprofloksasin, vankomisin, eritromisin ve klaritromisin duyarlılığını belirlemek için üretici firmadan temin edilen disklerle (Oxoid), Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Sonuçlar NCCLS kriterlerine göre değerlendirilmiştir (6). Disk potensleri *S. pneumoniae* ATCC 49619 referans suş kullanılarak kontrol edilmiştir.

Oksasiline dirençli suşlarda direnç düzeyi Etest (AB Biodisk.Solna.İsveç) yöntemi kullanılarak saptanmıştır.

BULGULAR

Toplam 155 yaşlıdan 10'undan *S. pneumoniae* izole edilmiş ve taşıyıcılık oranı %6.4 olarak bulunmuştur.

Kreşten alınan 24 çocuğa ait örneğin birinden *S. pneumoniae* izole edilmiş olup, taşıyıcılık oranı %4.1 olarak belirlenmiştir. Çocuk yuvasında yaşayan 110 çocuktan üçünden *S. pneumoniae* izole edilmiş olup bu gruptaki taşıyıcılık oranı %2.8 olarak saptanmıştır. Toplam 14 *S. pneumoniae* suşundan birinde (%7.1) oksasiline, üçünde (%21.4) TMP-SMX'e direnç saptanmış; seftriakson, siprofloksasin, vankomisin, eritromisin ve klaritromisine direnç saptanmamıştır. Oksasilin direnci belirlenen bir suшта aynı zamanda TMP-SMX direnci saptanmıştır. Bunun dışında çoğul antibiyotik direnci saptanmamıştır. İzole edilen *S.pneumoniae* suşlarının çeşitli antibakteriyel maddelere duyarlılıkları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. *S. pneumoniae* suşlarının çeşitli antibakteriyel maddelere dirençlilik durumları

Oksasiline dirençli bir suшта E test yöntemi ile penisiline yüksek düzeyde direnç (MİK $\geq 3\mu\text{g/ml}$) belirlenmiştir.

Antibiyotikler	Dirençli Suş	
	Sayı	%
Seftriakson (n:14)	-	-
Siprofloksasin (n:14)	-	-
Vankomisin (n:14)	-	-
Eritromisin (n:14)	-	-
Klaritromisin (n:14)	-	-
TMP-SMX (n:14)	3	21.4
Oksasilin (n:14)	1	7.1

TARTIŞMA

S.pneumoniae hastalık etkeni olarak ilk kez 1886'da Fraenkel tarafından lobar pnömoni etkeni olarak izole edilmiş ve 'Pneumococcus' olarak adlandırılmıştır (7). Penisiline dirençli ilk suş 1967'de Avustralya'dan bildirilmiş; bunu daha sonra 1977 yılında Güney Afrika'daki yüksek düzeyde direnç gelişimi bildirimleri izlemiş olup, aynı zamanda çoğul dirençli suşlar bildirilmeye başlamıştır (4,8).

Pnömonoklarda penisilin direnci, bakteri hücre membranında bulunan ve hücre duvar sentezinde rol

alan penisilin bağlayan protein (PBP) adı verilen enzimlerle oluşan mutasyonel değişikliklere bağlıdır. Nokta mutasyonları birbiri üzerine birikerek basamak tarzı bir direnç gelişimine neden olur. Bu değişiklikler nedeniyle penisilin PBP'lere olan ilgisi azalır. Altı tür PBP'den PBP1a, PBP2b, PBP2x'in penisiline karşı dirençten en çok sorumlu tutulduğu bildirilmiştir (9,10,11).

Ko-trimoksazolün her iki komponentine de (TMP/SMX) direnç hedef moleküllerin modifikasyonu sonucunda oluşmaktadır. Değişen dihidropteroat sentetaz enzimi ile sülfonamidlere, dihidrofolat reduktaz enzimi ile de trimetoprimin aktivitesine duyarlılık kaybolmaktadır(12). Değişik çalışmalardan izole edilen pnömokok suşlarında sırası ile en fazla %28-30 TMP/SMX'e, %3-20 eritromisine ve %0-16 kloramfenikole direnç gelişimi olduğu gösterilmiştir(13,14,15).

Pnömonoklar son yıllara kadar penisilin ile başarıyla tedavi edilmekteyken, 1960'lardan itibaren dünyanın çeşitli bölgelerinden penisiline dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır. Direnç paterni coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermekte, aynı bölgede zaman içinde de değişiklik olabilmektedir. Türkiye'de son yıllarda değişik bölgelerde farklı gruplardan izole edilen pnömokoklardaki penisilin direnci araştırılmıştır. Çalışmacıların elde ettiği sonuçlar birbirinden farklıdır. Bu fark, bölgelerarası dirençli suşların dağılımından kaynaklanabileceği gibi, çalışılan hasta gruplarının özelliklerinin (yaş, altta yatan başka hastalığın olması, sık beta-laktam antibiyotik kullanmış olması ve hastalığın nozokomiyal kaynaklı olması) de önemli olduğunu göstermektedir. (16)

Baysal ve ark (13), 2002 yılında, Konya'da huzurevi yaşlıları ve kreş çocuklarında yaptıkları çalışmada yaşlılarda taşıyıcılık oranı %8.4 iken çocuklarda bu oranı %1.2 olarak bildirmişlerdir. 251 yaşlının 21'inde ve 255 çocuğun 3'ünde *S. pneumoniae* izole edildiği, toplam 24 suştan disk difüzyon yöntemiyle sadece bir suшта (%4) penisilin direnci, iki suшта (%8) eritromisin direnci ve altı suшта (%25) da TMP/SMX direnci saptandığı ifade edilmiştir.

Bakır ve ark (17) tarafından 2002 yılında, İstanbul'da yapılan çalışmada, çocuk klinikleri, kreşler ve okul çağı sağlıklı çocuklardan alınan toplam 1382 nazofa-

ringeal örnekte *S. pneumoniae* taşıyıcılığı %8.5 (118 çocukta), suşlarda penisilin direnci ise %28.8 olarak tespit edilmiştir. 91 izolatın (%77) serotiplendirildiği bu çalışmada suşların %24'ünün serogrup 6, %21'inin serogrup 23, %19'unun serogrup 19 ve %11'ininde serogrup 9 olarak dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Dirençli izolatların %28'i serogrup 6, %28'i serogrup 23, %17'si serogrup 19 ve %12'si serogrup 9 olarak belirlenmiştir. Dirençli suşlarda TMP/SMX, tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol ve siprofloksasin için, sırasıyla, %85, %62, %18, %18 ve %3 oranında direnç saptanırken; Rifampisin ve seftriaksona direnç tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda da %7.1 oranda penisilin direnci, %21.4 oranında TMP-SMX direnci saptanmış ancak seftriakson, siprofloksasin, vankomisin, eritromisin ve klaritromisine direnç saptanmamıştır. Penisilin direnci belirlenen bir suşta aynı zamanda TMP-SMX direnci saptanmıştır. Çalışma grubunda sınırlı sayıda izolatlarla bu oranların oluşturulması istatistik açıdan çok değerli olmasa da bölgemizde riskli gruplardaki taşıyıcılık ve direnç hakkında ön bilgi oluşturmaktadır.

Rey ve ark (1) pnömonili çocuklarda ve sağlıklı bireylerde nazofaringeal pnömokoklarda antimikrobiallere direnç ve bu bireylerde kolonizasyon oranlarını araştırmışlardır. Bu araştırmada %60'ı taşıyıcı, %72'si kreşe devam eden olmak üzere 429 sağlıklı çocuk ve 482 pnömonili olmak üzere toplam 911 çocuk çalışma kapsamına alınmıştır. Sağlıklı taşıyıcılar ve pnömonili çocuklardan izole edilen suşlarda antibiyotiklere dirençlilik oranları sırasıyla, penisilin için %48 ve %50, eritromisin için %28 ve %19, kotrimoksazol için %81 ve %76, rifampisin için %5 ve %3, kloramfenikol için %6 ve %7 olarak tespit edilmiştir. Sağlıklı çocuklarda pnömokok taşıyıcılık oranının pnömonili çocuklardan daha fazla olduğu vurgulanmıştır.

Amsterdam'da Bogaert ve ark (18), kreşe devam eden 276 çocuk ve devam etmeyen 259 çocukta pnömokok taşıyıcılığını araştırmışlardır. Kreşe devam eden çocuklardaki nazofaringeal pnömokok taşıyıcılığı, etmeyenlere oranla 1.6- 3.4 kat daha fazla görüldükçe, suşlarda antibiyotik direnci açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.

Kreşe devam eden ve etmeyen gruplarda belirlenen serotipler sırayla; 19F (%19 ve %18), 6B (%14 ve %16), 6A (%13 ve %7), 23F (%9 ve %7) 9V (%7 ve %7) olarak açıklanmıştır. Yedi valanlı protein konjuge aşının serotipleri kapsama oranının kreşe devam eden grup için %59, etmeyen grup için %56 olduğu saptanmıştır.

Giderek önem kazanan pnömokok infeksiyonlarına karşı geliştirilen ve ülkemizde mevcut bulunan 23 valanlı polisakkarit aşı bazı risk gruplarına (hemoglobinopatiler, sitostatik ilaç alanlar, splenektomi öncesi, transplant alıcıları, kronik renal yetmezlik, nefrotik sendrom, immünyetmezlik gibi yaşamı tehdit eden infeksiyon gelişebilecek durumlarda) gerektiğinde yapılmaktadır. Ancak bu aşının 2 yaşından önce yapılamaması nedeniyle 7 valanlı ve 9 valanlı aşılar geliştirilmiştir. ABD 'de yeni aşı takviminde 7 valanlı aşı 2 aylıktan itibaren rutin aşı takviminde uygulamaya konulmuştur(19). Son yıllarda aşının immünojenitesi ve etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda 7 valanlı konjuge aşının *S.pneumoniae*'nin neden olduğu invazif infeksiyonları %57 azalttığı ancak aşının içermediği diğer serotiplerin oranını %33 artırdığı bildirilmektedir (20).

Denno ve ark(21) Güney Afrika'da yaptıkları çalışmada, 311 çocukta %51.4 oranında nazofarinkste kolonizasyonu saptamışlardır. Bu izolatların %17'sinde penisiline orta düzeyde direnç bulunduğu ve penisiline dirençli suşların sıklıkla diğer antibiyotiklere de dirençli olduğu bildirilmiştir.

Regev-Yochay ve ark (22) Tel-Aviv'de, aynı toplumda yaşayan, 1300 yetişkin ve 404 çocukta, nazofaringeal *S. pneumoniae* taşıyıcılığını yetişkinlerde %4 ve çocuklarda %53 oranında belirlemişlerdir. Taşıyıcılık için risk faktörleri, çocuklarda; yaş, kreşe gitme, antibiyotik kullanımı ve kardeş sayısı olarak, yetişkinlerde ise solunum yolu infeksiyonları olarak belirtilmiştir.

Regev-Yochay ve ark(23), penisiline dirençli *S. pneumoniae* taşıyıcılığı ve risk faktörlerini inceledikleri bir başka çalışmada 6 yaşın altındaki 429 çocukta %52.4 oranında taşıyıcılık tespit etmişlerdir. Penisiline dirençli *S. pneumoniae* taşıyıcılığı %37.1 olarak saptanmış olup risk faktörleri yaş, kardeş sayısı ve son üç ay içinde antibiyotik kullanımı olarak

belirtilmiştir .

Syrogiannopoulos ve ark (24) tarafından yapılan bir çalışmada 2 yaş altı 2448 (%3.9'u kreşe devam eden) çocuğa ait nazofarinks örneklerinin 781'inden (%34) S. pneumoniae izole edilmiştir. 7 valanlı konjuge aşı izolatlardaki serotiplerin %65'ini, 9 valanlı konjuge aşı izolatlardaki serotiplerin % 66'sını kapsarken, 11 valanlı konjuge aşının izolatlardaki serotiplerin %70'ini kapsadığı ortaya konmuştur.

Dünya geneline baktığımızda , penisiline dirençli S. pneumoniae sıklığının %1 ve altında olduğu bölgeler bulunduğu gibi, bazı coğrafi bölgelerde direnç sıklığının %20-60 arasında değiştiği gözlenmektedir. Güney Afrika, İspanya, Fransa, Macaristan, İzlanda, ABD'nin bazı eyaletleri yüksek direnç oranlarının görüldüğü bölgelerdir (4).

Çalışmamızda izole edilen 14 suştan üçünün TMP-SMX dirençli olduğu belirlenmiştir. Sadece bir suşta oksasilin direnci saptanmış olup kullandığımız diğer antibakteriyel ajanlara direnç saptanmamıştır. Oksasiline dirençli bir suşta E test yöntemi ile penisiline yüksek düzeyde direnç (MİK $\geq 3\mu\text{g/ml}$) belirlenmiştir.

Sonuç olarak bulgularımız, bölgemizde pnömokok taşıyıcılığının ve penisilin direncinin henüz sorun yaratacak düzeyde olmadığı konusunda fikir oluşturmaktadır. Çalışmamızda huzurevi, kreş ve yuva çocuklarında taşıyıcılık oranları belirlenerek bölgemizle ilgili direnç oranları saptanmıştır. Bu sonuçlar yine de bölgemizde ampirik tedavi yaklaşımında halen birinci seçenek olarak uygun dozda penisilin , 2. kuşak sefalosporinler ve makrolit grubunun güvenle seçilebileceğini göstermektedir. Ancak olgu sayıları yüksek daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Çitçi E, Doğru Ü, Aysev D, İnce E, Güriz H: Nasopharyngeal colonization with penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in Turkish children. *Pediatr Internati-on* 42:552 (2000).
2. Öncül O, Erdem H, Altunay H, Özsoy MF, Pahsa A,

Çavuşlu Ş: Pnömonoklarda penisiline direnç trendi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 33:109 (2003).

3. Rey LC, Wolf B, Moreira JLB, Verhoef J, Farhat CK: Nasopharyngeal Streptococcus pneumoniae isolates from healthy carriers and children with pneumonia: colonization rates and antimicrobial susceptibility. *J Pediatr (Rio J)* 78:105 (2002).

4. World Health Organization - Technical basis for WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. Geneva, World Health Organization, Programme for the Control of Acute Respiratory Infections, Publication WHO/ARI/91.20. (1991).

5. Musher DM: Streptococcus pneumoniae. "Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (eds); Principles and Practice of Infectious Diseases.", Fifth edition, New York, Edinburgh. London, Melbourne, Churchill Livingstone Inc. Co., 2128 (2000)

6. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standart for Antimicrobial Susceptibility Testing. Informational Supplement, M-100-S10, NCCLS, Pennsylvania(2001).

7. Cengiz AT: Streptococcus pneumoniae "Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz TA, Tümbay E, Mete Ö (eds): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji", s: 973, Güneş Kitabevi Ltd.Şt., Ankara (1999).

8. Tuncer İ, Fındık D, Ural O: Streptococcus pneumoniae suşlarının değişik antibiyotiklere direnci. *Ankem Derg* 15:25(2001).

9. Garau J: Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2:404 (2002).

10. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Sahm DF: Clinical isolates of Streptococcus pneumoniae with different susceptibilities to ceftriaxone and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3155 (2003).

11. Sümerkan B: Güç üreyen bakterilerle (S.pneumoniae, H. influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, N. meningitidis) ilgili antibiyotik duyarlılık testleri ve sorunlar. *Ankem Derg* 10:221 (1996).

12. Haasum Y, Strom K, Wehelie R, Luna V, Roberts MC, Maskell JP, Hall LM, Swedberg G: Amino acid repetitions in the dihydropteroate synthase of Streptococcus

pneumoniae lead to sulfonamide resistance with limited effects on substrate K(m). Antimicrob Agents Chemother 45:805 (2001).

13. Baysal B, Arslan U, Tuncer İ: Kreş çocukları ve huzurevi yaşlılarında orofaringeal *S. pneumoniae* taşıyıcılığı ve bu suşların penisilin ve diğer antibiyotiklere direnci. Ankem Derg 16 : 441 (2002).

14. Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M, Erdem G, Ecevit Z, Seçmeer G: Çocuklarda hastalık etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci. Mikrobiyol Bült 30:25 (1996).

15. Yıldırım T, Gür D: Huzurevi yaşlılarında *S. pneumoniae* taşıyıcılığı ve penisilin direnci. Ankem Derg 12: 488(1998).

16. Klugman KP: Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev 3: 171 (1990)

17. Bakır M, Yagcı A, Akbenlioğlu C, İlki A, Ülger N, Söyletir G: Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* pharyngeal carriage among healthy Turkish infants and children. Eur J Pediatr 161:165(2002).

18. Bogaert D, Engelen MN, Timmers-Reker AJ, Elzenaar KP, Peerbooms PG, Countinho RA, de Groot R, Hermans PW: Pneumococcal carriage in children in the Netherlands: a molecular epidemiological study. J Clin Microbiol 39:3316 (2001).

19. Aksaray N: Çocuklarda aşılama. Ankem Derg 17:172 (2003).

20. Laksman R, Murdoch C, Race G, Burkinshaw R, Shaw L, Finn A: Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children following heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in infancy. Arch Dis Child 88: 211(2003).

21. Denno DM, Frimpong E, Gregory M, Steele RW: Nasopharyngeal carriage and susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Kumasi, Ghana. West Afr J Med 21: 233(2002).

22. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, Keller N: Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. Clin Infect Dis. 38:632(2004).

23. Regev-Yochay G, Raz M, Shainberg B, Dagan R, Varon M, Dushenat M, Rubinstein E: Independent risk factors for carriage of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Scand J Infect Dis 35:219-222 (2003).

24. Syrogiannopoulos GA, Katopodis GD, Grivea IN, Beratis NG: Antimicrobial use and serotype distribution of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* recovered from Greek children younger than 2 years old. Clin Infect Dis 35:1174 (2002).