

Çocuklarda Nazofarengeal Streptococcus pneumoniae Taşıyıcılığı ve Penisilin Direnci

Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae in Children and Penicillin Resistance

Abdurrahman Avar Özdemir¹, Nuran Salman²

¹ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul Medicine Hospital, Biruni Üniversitesi, İstanbul/Türkiye

² Çocuk Enfeksiyon ve İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul/Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Abdurrahman Avar Özdemir

İstanbul Medicine Hospital, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
Barbaros Mah. Hoca Ahmet Yesevi Cad. No:149 Güneşli/İstanbul
T: +90 532 367 45 81 E-mail: avarozdemir@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06.01.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 02.03.2018

Öz

- Amaç** Penisiline dirençli suşların varlığı ve çoklu ilaç direncinin ortaya çıkması pnömokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Araştırmamızın amacı sağlıklı çocuklarda Streptococcus pneumoniae taşıyıcılığını ve risk faktörlerini belirlemek, elde edilen suşlarda penisilin direnç oranlarını saptayarak ülkemiz verilerine katkıda bulunmaktır. (**Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(1):7-13**)
- Gereç ve Yöntem** Çalışmamız Mayıs-Haziran 2001 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi kreş-anaokulunda 175 çocuk üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan çocuklar pnömokok taşıyıcılığı ve penisilin direnci için risk faktörleri açısından sorgulandı. Pnömokok olduğu tespit edilen suşlarda oksasilin diskleri kullanılarak penisilin direnci, E-test kullanılarak minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) belirlendi.
- Bulgular** Çocukların 97'si (%55.7) erkek, 78'i (%44.6) kız idi. Yaş ortalaması 49.4±16.3 ay (Dağılım aralığı; 10-75) olarak bulundu. Alınan boğaz kültürlerinden yapılan ekimlerde 18 (%10.3) çocukta pnömokok taşıyıcılığı saptandı. Taşıyıcı olan ve olmayan çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde, gruplar arasında risk faktörleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmuyordu (p>0.05). S. pneumoniae olarak tespit edilen 18 suş penisilin direnci açısından değerlendirildiğinde 5 tanesi (%27.8) penisiline dirençli diğer 13 (%72.2) suş ise duyarlı bulundu. E-Test yöntemi ile MIC değerleri saptanan dirençli suşlardan 2 tanesinin (%11.1) orta dirençli, 3 (%16.7) tanesinin yüksek dirençli olduğu tespit edildi.
- Sonuç** Çalışmamızda taşıyıcılık oranları bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmına göre daha düşük bulunsu da penisilin direnci oranı önceki çalışmalara benzer bulunmuştur.
- Anahtar Kelimeler:** Streptococcus pneumoniae; antibiyotik; antimikrobiyal direnç; çocuk

Abstract

- Objective** The presence of resistant strains and the emergence of multiple drug resistance make it difficult to treat infections caused by pneumococci. The aim of this study was to determine the carriage of Streptococcus pneumoniae, risk factors in healthy children and to contribute to national data by determining penicillin resistance rates in the strains obtained. (**Sakarya Med J 2018, 8(1):7-13**).
- Materials and Methods** Our study was carried out on 175 children in the kindergarten of Istanbul Medical Faculty between May and June 2001. The children participating in the study were questioned for risk factors of pneumococcal carriage and penicillin resistance. Penicillin resistance was determined using oxacillin discs in the pneumococcal strains, and minimal inhibitor concentration (MIC) was determined using E-test.
- Results** The ninety-seven (55.7%) of the children were male and 78 (44.6%) were female. The mean age was 49.4 ± 16.3 months (min-max; 10-75). Pneumococcal carriage was detected in 18 (10.3%) of the children. There was no statistically significant difference between the groups in terms of risk factors (p> 0,05). When the 18 strains which were identified as S. pneumoniae were evaluated, 5 (27.8%) were resistant to penicillin and 13 (72.2%) were susceptible to penicillin resistance. The MIC values of the resistant strains determined by E-test method; moderate resistance was found in 2 (11.1%) strains and high resistance was 3 (16.7%).
- Conclusions:** Although the rates of carriage in our study are lower than some of the previous studies, the rate of penicillin resistance was found similar to previous studies.
- Key words:** Streptococcus pneumoniae; antibiotic; antimicrobial resistance; child

Giriş

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*; pnömokok) insanlarda pnömoni, menenjit, sepsis, akut otitis media başta olmak üzere çok sayıda enfeksiyona neden olan gram pozitif bir bakteridir. Neden olduğu hastalıkların sıklığı antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile azalsa da önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.^{1,2}

Dirençli suşların hızla artması ve çoklu ilaç direncinin ortaya çıkması pnömokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisini giderek zorlaştırmaktadır.¹⁻⁴ Pnömokoklara karşı gelişen penisilin direnci için birçok ülkeden farklı sonuçlar bildirilmektedir. Macaristan ve İspanya'da %50'nin üzerinde, Belçika'da ise %1.4 gibi düşük oranlar bildirilmiştir.^{5,6} Türkiye'de yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlar ise %13'den %47'ye kadar değişen farklılıklar göstermektedir.⁶ Konjuge pnömokok aşısının birçok ülkede kullanıma girmesi ve antibiyotik direncinin önlenmesine yönelik çalışmalar sonrasında yapılan çalışmalar invaziv pnömokok hastalığı ve penisiline direnç oranlarının düştüğünü gösterse de pnömokoklar ve penisilin direnci önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.^{7,8}

Araştırmamızın amacı kreş-anaokuluna giden sağlıklı çocuklarda *S.pneumoniae*'nin nazofarengal taşıyıcılığını ve risk faktörlerini belirlemek, elde edilen suşlarda penisilin direnç oranlarını saptayarak ülkemiz verilerine katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmamız, Mayıs-Haziran 2001 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Sabancı Kreş-Anaokulu'ndaki çocuklar üzerinde gerçekleştirilmiş prospektif, tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Bu amaçla Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra kreş yetkililerinden ve çocukların ebeveynlerinden izin alınmıştır. Bakımevindeki toplam 231 çocuktan 175'i çalışmaya alınmış; 42 çocuk aileleri izin vermediği için, 10 çocuk kendi isteğiyle, 2 çocuk gelmediği için ve 2 çocuk ise yeni boğaz kültürü yaptırdığı için çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan çocuklar taşıyıcılık ve penisilin direnci için yaş, cinsiyet, son 1 yıl içinde 3 veya daha fazla sayıda antibiyotik kullanımı, son 3 ay içinde 1 veya daha fazla antibiyotik kullanımı, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirme, aynı evde son 1 ay içinde solunum yolu geçiren birey varlığı, anne sütü ile 4 aydan kısa süreli beslenme, evde 3'den fazla kişinin yaşaması, gündüz bakımevine giden kardeş varlığı ve pasif sigara içiciliği gibi risk faktörleri açısından sorgulandı.

Çalışmaya alınan örnekler mikrobiyoloji laboratuvarında uygun besiyerlerine ekildi. Pnömokok olduklarının doğrulanması için morfolojik özelliklerinin yanı sıra safrada erime ve optokin duyarlılık testleri kullanıldı.^{9,10} Pnömokok olduğu tespit edilen suşlarda oksasilin diskleri kullanılarak penisilin duyarlılığı, E-test (AB Biodisk, İsviçre) kullanılarak minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) belirlendi.

Elde edilen veriler SPSS 15 programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin ortalama ve standart sapma değerleri saptanarak değişkenler frekans (n,%) olarak sunuldu. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için student-t testi, kategorik değişkenler için Ki-kare ve Fisher exact testi kullanıldı. Sonuçlar %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi (p<0.05).

Bulgular

Çalışmaya uygun şartları taşıyan 175 çocuk alındı. Çocukların 97'si (%55.7) erkek, 78'i (%44.6) kız idi. Yaş ortalaması 49.4±16.3 ay (Dağılım aralığı; 10-75) olarak bulundu. Bu çocukların 14'ü (%8) 0-24 ay, 60'ı (%34.3) 25-47 ay arasında ve 101'i (%57.7) 48 ay ve üzerindekiydi.

Alınan boğaz kültürlerinden yapılan ekimlerde 18 (%10.3) çocukta pnömokok taşıyıcılığı saptandı. Taşıyıcı olmayan 157 çocuğun yaş ortalaması 48.8±16.5 ay (Dağılım aralığı; 10-75), taşıyıcı olan 18 çocuğun yaş ortalaması ise 54.9±13 ay (Dağılım aralığı; 33-74) olarak bulundu. Taşıyıcı olmayanların 70'i (%44.6) kız, 87'si (%55.4) erkek, taşıyıcı olanların 8'i (%44.4) kız, 10'u (%55.6) erkekti. Son bir yıl içerisinde 3 kez veya daha fazla antibiyotik kullanımı sorgulandığında taşıyıcı olmayanlar arasında 78 (%49.7), taşıyıcılar arasında ise 10 (%55.6) çocuğun 3 veya daha fazla sayıda antibiyotik kullandığı tespit edildi. Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullananlar incelendiğinde taşıyıcı olmayanlardan 39'u (%24.8), taşıyıcıların ise 4'ü (%22.2) birden fazla antibiyotik kullanmıştı. Son 1 ay içerisinde solunum yolu hastalığı geçirenlerin sayısı taşıyıcı olmayanlar içerisinde 51 (%32.5), taşıyıcılar içerisinde ise 9 (%50) olarak bulundu. Aile içerisinde son 1 ay içerisinde solunum yolu geçiren birey sayısı taşıyıcı olmayanlar içerisinde 18 (%11.5), taşıyıcılar içerisinde ise 4 (%22.2) idi. 4 aydan az anne sütü kullananlar taşıyıcı olmayanlar içerisinde 26 (%16.6), taşıyıcılar içerisinde ise 6 (%33.3) kişiydi. Evde yaşayan aile üye sayısı incelendiğinde taşıyıcı olmayan grupta 82 (%52.2), taşıyıcı olan grupta ise 7 (%38.9) evde 3'den fazla kişi yaşıyordu. Taşıyıcı olmayanlar arasında 23 (%14.6), taşıyıcılar içerisinde ise 2 (%11) tanesinin anaokuluna giden kardeşi vardı. Evde sigara içen birey varlığı araştırıldığında ilk grup içerisinde 70 (%44.6), ikinci grupta ise 8 (%44.4) evde sigara içen kişi olduğu tespit edildi. Gruplar arasında risk faktörleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmuyordu ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Pnömomokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	Taşıyıcı Olmayan n=157(%89,7)	Taşıyıcı olan n=18(%10,3)	Toplam 175 (%100)	p
Yaş (ay) (ort±SS)	48,8±16,5	54,9±13	49,4±16	0,06
Cinsiyet				
Kız	70 (%44,6)	8 (%44,4)	78 (%44,6)	0,7
Erkek	87 (%55,4)	10 (%55,6)	97 (%55,4)	
Son 1 yılda antibiyotik alımı				
<3	79 (%50,3)	8 (%44,4)	87(%49,7)	0,08
≥3	78 (%49,7)	10 (%55,6)	88(%50,3)	
Son 3 ayda antibiyotik alımı				
Var	105 (%66,9)	15 (%83,3)	120 (%68,5)	0,07
Yok	52 (%33,1)	3 (%16,7)	55 (%31,5)	
Son 1 ayda S.Y.E*				
Var	51 (%32,5)	9 (%50)	60 (%34,2)	0,6
Yok	106 (%67,5)	9 (%50)	115 (%65,8)	
Evde son 1 ayda S.Y.E* kişi				
Var	18 (%11,5)	4 (%22,2)	22 (%12,6)	0,07
Yok	139 (%88,5)	14 (%77,8)	153 (%87,4)	

	Taşıyıcı Olmayan n=157(%89,7)	Taşıyıcı olan n=18(%10,3)	Toplam 175 (%100)	P
Anne sütü kullanımı				
≥4 ay	131 (%83,4)	12 (%66,7)	143 (%81,7)	0,06
<4 ay	26 (%16,6)	6 (%33,3)	32 (%18,3)	
Hane halkı sayısı				
≤3	75 (%47,8)	11 (%61,1)	86 (%49,1)	0,08
>3	82 (%52,2)	7 (%38,9)	89 (%50,9)	
Bakımevine giden kardeş				
Var	23 (%14,6)	2 (%11,1)	25 (%14,3)	0,09
Yok	134 (%85,4)	16 (%88,9)	150 (%85,7)	
Pasif sigara içimi				
Var	70 (%44,6)	8 (%44,4)	78 (%44,6)	0,1
Yok	87 (%55,4)	10(%55,6)	97 (%55,4)	

*S.Y.E; Solunum yolu enfeksiyonu

Penisilin Direnci	Pnömonok taşıyıcılığı	
	n	%
Duyarlı	13	72,2
Orta direnç	2	11,1
Yüksek direnç	3	16,7
Toplam	18	100

S. pneumoniae olarak tespit edilen 18 suş penisilin direnci açısından değerlendirildiğinde 5 tanesi (%27.8) penisiline dirençli diğer 13 (%72.2) suş ise penisiline duyarlı bulundu. E-Test yöntemi ile MIC değerleri saptanan dirençli suşlardan 2 tanesinin (%11.1) orta dirençli, 3 (%16.7) tanesinin yüksek dirençli olduğu tespit edildi (Tablo 2). Duyarlı ve dirençli suşlara sahip olan çocukları risk faktörleri açısından değerlendirdiğimizde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0.05$).

Tartışma:

İnsanlarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olan S. pneumoniae özellikle bakteriyemi, pnömoni, menenjit ve otitis media başta olmak üzere çocuklarda ve erişkinlerde birçok hastalığı neden olmaktadır.¹ 1940'lı yıllarda penisilin tedavisinin hızla yaygınlaşması sonucunda mortalite ve morbidite oranlarında büyük düşüşler sağlansa da 1960'lı yılların sonunda ortaya çıkan ve 1980'li yıllarda giderek artan penisilin direnci bu bakteriyi tekrar önemli bir sorun olarak karşımıza çıkarmıştır.¹⁻⁴ 2000 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından çocuklarda kullanımı onaylanan konjuge pnömonok aşısı (KPA) birçok ülkenin aşı takvimine girmiştir. Ülkemizde de 2008 yılında ulusal aşı takvimine alınan KPA'nın kullanılmasından sonra yapılan çalışmalar invaziv pnömonok hastalığı ve taşıyıcılık oranlarının yanı sıra dirençli suşlarla olan enfeksiyonların azaldığını gösterse de pnömonoklarda penisilin direnci önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.^{7,8}

Pnömonoklar insanların nazofarenksinde kolonize olmakta ve damlacık yolu ile kişiler arasında yayılmaktadır. Taşıyıcılık pnömonok kolonizasyonu ve invaziv enfeksiyon oluşumunda ilk basamaktır ve bu oran çocuklarda erişkinlere oranla daha yüksektir.^{5,11,12} Pnömonok kolonizasyonuna ilişkin

en öneml çalışmalardan birisi Gray ve ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre 2 yaşına kadar herhangi bir dönemde çocukların %95'i bir kez pnömokok kolonizasyonuna maruz kalmaktadır. Kolonizasyon süresi 1-17 ay arasında, ortalama 2.5-4.5 ay arasında bulunmuştur.¹¹ Papua Yeni Gine'de yapılan bir çalışmada ise kolonizasyonun ortalama 1 aylıkken olduğu bildirilmektedir.¹³ Çalışmalar arasındaki bu fark genetik, iklim, kalabalık aile yapısı, elverişsiz yaşam koşulları ve toplumun yaşama alışkanlıkları ile açıklanabilir. Sağlıklı çocuklarda için nazofarengeal taşıyıcılık oranı ülkeler arasında farklılıklar göstermekte ve bildirilen değerler %8.6 ile %90 arasında değişmektedir. Bununla birlikte KPA'nın aşı programına dahil edilmesinden sonra yapılan çalışmalar aşılama sonrası taşıyıcılık oranlarının düştüğünü göstermektedir. Ancak bazı çalışmalar taşıyıcılık oranlarının bir süre sonra eski değerlere ulaştığını göstermektedir. Bu değişiklik aşının içermediği serotiplerin zamanla diğerlerinin yerini alması ile açıklanmıştır.¹⁴⁻¹⁶ Ülkemizde yapılan aşı öncesi yapılan çalışmalarda aşılama nazofarengeal taşıyıcılık oranı %8.5 ile %30 arasında bulunmuştur.¹⁷⁻¹⁹ Aşılama programından sonra yapılan çalışmalarda ise taşıyıcılık oranı %6.4 ile %21.9 arasında değişmektedir.^{16,20,21} Bizim çalışmamızda pnömokok taşıyıcılığı %10.3 olarak tespit edilmiştir. Çalışma grubunda 2 yaşın altındaki çocuk sayısının az olması, çalışmanın yaz aylarına yakın dönemde gerçekleştirilmiş olması ve ailelerin sosyoekonomik düzeylerinin iyi olması taşıyıcılık oranlarını etkilemiş olabilir.

Çocuklarda pnömokok kolonizasyonu için risk faktörleri arasında siyah ırka mensup olma, erkek cinsiyet, 2 yaş altında olmak, kreş ya da anaokuluna gitmek, kalabalık aile yapısı, son 1 ay içerisinde solunum yolu hastalığı geçirmek, düşük sosyoekonomik düzey, altta yatan başka bir hastalığın bulunması ve immun yetersizlik bulunmaktadır. Pasif sigara içimi ve anne sütünün 4 aydan az verilmesinin pnömokok kolonizasyonu üstüne etkisi üzerine yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir.^{1-4,22-25} Çalışmamızda risk faktörleri ile taşıyıcılık ve penisilin direnci arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Bu sonucun olası nedenleri arasında; çalışmamızda 2 yaşın altındaki çocuk sayısının azlığı (%8), ailelerin sosyoekonomik düzeyleri arasında büyük farklılıkların bulunmaması ve tıp fakültesi bakımevi olması nedeni ile çocukların sağlık hizmetlerinden yeterli ölçüde ve doğru şekilde yararlanıyor olması bulunabilir.

Penisilin direnci için ülkeler arasında oldukça farklı değerler bildirilmektedir. KPA'nın kullanıma girmesinden önce A.B.D'de %25.9, Macaristan'da %58, Fransa'da %40, Bulgaristan'da %24, Danimarka'da %3 olarak saptanmıştır.^{26,32} Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise Şener ve ark. %54.2 (orta derecede direnç %44, yüksek derecede direnç %10), Çiftçi ve ark. %26.6 Bakır ve ark. ise %30 olarak bulunmuştur. Son iki çalışmada yüksek derecede direnç bulunmamıştır.¹⁷⁻¹⁹ Öncül ve ark. tarafından yapılan 1993-1997 ve 1997-2000 dönemindeki verilerin karşılaştırıldığı çalışmada ise 1.dönemde %12 olarak tespit edilen penisilin direncinin 2. Dönemde %31'e yükseldiği saptanmıştır.³³ Bizim çalışmamızda penisilin direnci %27.8 olarak bulundu (yüksek düzeyde direnç %16.7, orta düzeyde direnç ise %11.1). Ülkemizdeki çalışmalarda penisiline orta dirençli suş oranı %8.3-40, dirençli suş oranının ise %0-19 arasında değiştiği görülmektedir.³⁴ Çalışmamızda Çiftçi ve Bakır'ın çalışmaları ile benzer oranda dirençli suş tespit edilmişse de bu çalışmalarda yüksek derecede direnç tespit edilmemiştir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da kreş gibi toplu yaşam alanlarında enfeksiyon ve antibiyotik kullanım sıklığının yüksek olmasının yanısıra dirençli suşları diğerlerine bulaştırabilecek uygun ortamı paylaşmaları dirençli suş sayısını etkilemiş olabilir. KPA'nın kullanıma girmesinden sonra yapılan çalışmalarda penisilin direnci A.B.D'de %21.2, Fransa'da %38 olarak saptanmıştır. Direnç oranlarındaki bu düşüşte

antibiyotik direncinin azaltılmasına yönelik çalışmaların ve KPA'nın rutin aşı programına eklenmesinin etkili olduğu belirtilmektedir.^{7,26,35} Ülkemizde KPA'nın kullanıma girmesinden sonra yapılan çalışmalarda penisilin direnci Arvas ve ark.tarafından %15, Berktaş ve ark. tarafından %8.3 olarak bulunmuştur.^{21,36} Bununla birlikte Soysal ve ark.nın çalışmasında dirençli suş oranı %62 olarak tespit edilmiştir.20 KPA aşısı sonrasında elde edilen farklı değerler bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Kreş, anaokulu, bakımevi gibi toplu yaşam alanlarında benzer suşların bulaş yolu ile yayılımının sık görülmesi ve çalışmanın tek bir merkezde yapılmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Çalışmamızdaki taşıyıcılık ve direnç oranları KPA'nın aşılama programına dahil edilmesinden önceki ülke verileri ile uyumlu olmakla birlikte ülkemizde aşı sonrası yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olması bu dönemle karşılaştırmamızı zorlaştırmaktadır. Dirençli pnömokok suşlarının yayılımını sınırlayabilmek için uygulanan antibiyotik tedavilerinin dikkatle değerlendirilmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, aşılama programlarının ve sağlık politikasının bu yönde geliştirilmesi gerekmektedir.

1. Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell GC, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia: Churchill K Livingstone; 2000. p.2128-2146.
2. Austrian R. Streptococcus pneumoniae. In: Gobach SL, Bartlett JG, Blacklow NL (eds), Infectious Disease. 1st ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1992. p.1412-1415.
3. Teele DW. Pneumococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Disease, 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1998. p.1129-1135.
4. Todd JK. Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus). In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2000. p. 799-801.
5. Musher DM. Infections caused by Streptococcus pneumoniae: Clinical spectrum, Pathogenesis, Immunity, and Treatment. Clin Infect Dis 1992;14:801-809.
6. Gür D. Streptococcus pneumoniae: İzolasyon, tanı ve antibiyotiklere direnç. Ankem Derg 1995;9:243-251.
7. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among Streptococcus pneumoniae isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008;7:1.
8. Ceyhan M. Konjuge Pnömonok Aşılarında Son Gelişmeler: 13-Valanlı Konjuge Pnömonok Aşısı. J Pediatr Inf 2011;5:68-73
9. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color atlas and textbook of diagnosis microbiology. 5th ed. Philadelphia, New York: Lippincott; 1997. p. 603-609.
10. Gür D, Söyletir G, Bal Ç, Dündar V, Sümerkan B, Köksal İ, et al. Antibiyotik duyarlılık testlerinin standardizasyonu toplantısı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını; 1997;33:38-43.
11. Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonizations by Streptococcus pneumoniae. Pediatr Infect Dis J 1999;18:638-646.
12. Loda Fa, Collier AM, Glezen WP, Strangert K, Clyde WA, Denny FW. Occurrence of Diplococcus pneumoniae in the upper respiratory tract of children. J Pediatr 1974;87:1087-1093.
13. Dagan R, Mekamad R, Muallem M, Piglansky L, Yagupsky P. Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotics-resistant pneumococci during the first 2 years of life: Relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines. JID 1996;174:1352-1355.
14. Mastro TD, Noman NK, Ishaq Z, Ghafoor A, Shaikat NF, Esko, et al. Use of nasopharyngeal isolate of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae from children in Pakistan for surveillance for antimicrobial resistance. Pediatr Infect Dis J 1993;12:824-830.
15. Ussery XT, Gessner BD, Lipman H, Elliot JA, Crain MJ, Tien PC, et al. Risk factors for nasopharyngeal carriage of resistant Streptococcus pneumoniae and detection of a multiply resistant clone among children living in the Yukon-Kuskokwim Delta region of Alaska. Pediatr Infect Dis J 1996;15:986-992.
16. Özdemir H, Çiftçi E, Durmaz R, Güriz H, Aysev AD, Karbuza A et al. Risk factors for nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in healthy Turkish children after the addition of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) to the national vaccine Schedule. Turk J Pediatr 2013;55: 575-583
17. Şener B, Ankan S, Ergin MA, Günalp A. Sağlıklı çocuklarda Streptococcus pneumoniae taşıyıcılık oranı, serotip dağılımı ve penisilin direnci. Klimik Derneği Kongre Özet Kitabı 1999.
18. Çiftçi E, Doğru U, Aysev D, Ince E, Güriz H. Nasopharyngeal colonization with penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in Turkish children. Pediatr Int 2000;42:552-556.
19. Bakır M. İstanbul Anadolu yakasında 0-10 yaş arası sağlıklı çocuklarda Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis taşıyıcılığının epidemiyolojisi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2000.
20. Soysal A, Karabağ-Yılmaz E, Kepenekli E, Karaaslan A, Cagan E, Atıcı S, et al. The impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on the nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae among healthy children in Turkey. Vaccine. 2016 Jul 19;34(33):3894-900.
21. Arvas A, Çokuğraş H, Gür E, Gönüllü N, Taner Z, Tokman HB. Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage in Young Healthy Children After Pneumococcal Conjugate Vaccine in Turkey. Balkan Med J 2017;34:363-366
22. Varon E, Levy C, De La Rocque F, Boucherat M, Deforche D, Podglajen I, et al. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Branhamella catarrhalis in children with respiratory tract infections. Clin Infect Dis 2000; 31:471-481.
23. Elliott JD, McGeer A, Cetron MS, Low DE, Butler JC, Matlow A, et al. The use of Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal isolates from healthy children to predict features of invasive disease. Pediatr Infect Dis J 1998;17:279-286.
24. Cohen R, Bingen E, Varon E, De La Rocque F, Brahimi N, Levy C, et al. Change in nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae resulting from antibiotic therapy for acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J 1997;16:555-560.
25. Elliott JA, Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF, Lipman HB, Schwartz B, et al. Risk factors for carriage of drug-resistant Streptococcus pneumoniae among children in Memphis, Tennessee. J Pediatr 1996;128:757-764.
26. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med 2006;354(14):1455-1463.
27. Çavuşoğlu C, Hoşgör M, Tünger A, Özinel MA. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması. Mikrobiol Bül 1997;31:113-118.
28. Marton A. Pneumococcal antimicrobial resistance: The problem in Hungary. Clin Infect Dis 1996;15:106-111.
29. Garcia-Martos P, Galan F, Marin P, Mira J. Increase in high resistance to penicillin of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Cadiz, Spain. Chemotherapy 1997;43:179-181.
30. Pato MVV, De Carvalho CB, Tomasz A. Antibiotic susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolates in Portugal: A multicenter study between 1989 and 1993. Microb Drug Resist 1995;1:191.
31. Setchanova L. Clinical isolates and nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in hospital for infectious disease, Sofia, Bulgaria, 1991-1993. Microb Drug Resist 1995;1:79-84.
32. Baquero F. Pneumococcal resistance to -lactam antibiotics: A global geographic overview. Microb Drug Resist 1995;1:115-120.
33. Öncül O, Erdem H, Altunay H, Özsoy MF, Pasha A, Cavuflı F. Pnömonoklarda Penisiline Direnc Trendi Turk Mikrobiyol Cem Derg (2003) 33:109-114
34. Çiftçi E, Doğru Ü. Streptococcus pneumoniae'de penisilin direnci: Türkiye'de ki durum. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mec 2000;53:57-64.
35. Anonymous. Recent trends in antimicrobial resistance among Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus isolates: the French experience. Euro Surveill. 2008;13(46):pii=19035. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19035>
36. Berktaş M, Parlak M, Çıkman A, Güdücüoğlu H. Klinik Örneklerden İzole Edilen Streptococcus pneumoniae Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnci. Fırat Tıp Derg 2013;18(1):30-33.