



# Çocuklarda Üst ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarından İzole Edilen Mikroorganizmaların Antibiyotik Direnci

Antibiotic Resistance of Bacteria Isolated from Upper and Lower Respiratory Tract Infections of Children

Esmâ Akkoyun Bilgi, Nevriye Gönüllü, Ömer Küçükbaşmacı, Serdar Altinkum, Müzeyyen Mamal Torun, Nuri Kiraz  
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Toplumda kazanılan alt solunum yolu enfeksiyonları arasında en sık saptanan ve antibiyotiklere gittikçe artan oranda direnç kazanan mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'dir. Bu çalışmada 2010-2012 yıllarına ait çocuk hastaların solunum yolu örnekleri incelenmiştir. İncelenen örneklerde izole edilen mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmalara karşı gelişen antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Ocak 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen toplam 1834 solunum yolu örneği incelenmiştir. Bakterilerin identifikasyonu klasik yöntemlerle yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre, Mueller-Hinton agar kullanarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır.

**Bulgular:** Bu çalışmada toplam 501 (%27,3) solunum örneğinde patojen mikroorganizma üretilmiştir. Üreyen bu mikroorganizmaların 353'ü polikliniğe başvuran hastalardan, 148'i ise serviste yatmakta olan hastalardan izole edilmiştir. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık izole edilen bakteriler olmuştur. *S. pneumoniae* suşlarında %2,5 orta düzey ve %5 yüksek düzey penisilin direnci saptanmıştır. *Haemophilus* cinsi bakterilerde %2 oranında beta-laktamaz pozitifliği saptanmıştır.

**Sonuç:** *S. pneumoniae*'nin etken olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde penisilinlerin kullanılmasının uygun olacaktır, fakat penisiline dirençli pnömokokların bulunabileceği düşünülerek duyarlılık testlerinin mutlaka yapılması gerekmektedir. Gelişen solunum yolu enfeksiyonlarında etkenin saptanması ve antibiyotik direnç oranlarının periyodik olarak belirlenmesi tedavinin yönlendirilmesi açısından gerekli olduğu düşünülmektedir. (JAREM 2013; 3: 103-7)

**Anahtar Sözcükler:** Antibiyotik direnci, çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

## ABSTRACT

**Objective:** *S. pneumoniae* and *H. influenzae* are the most common isolated microorganisms from community acquired lower respiratory tract infections and these microorganisms are rapidly becoming resistant to antibiotics. In this study, children's respiratory tract specimens isolated between 2010-2012 were analyzed. The aim of this study was to analyze the antibiotic resistance rates of microorganisms isolated from clinical specimens.

**Methods:** In this study 1834 respiratory specimens collected from Clinical Microbiology Laboratory of Cerrahpaşa Medical Faculty between January 2010-January 2012 were analyzed. The identification was made by classic methods. Antibiotic susceptibility was performed by the Kirby-Bauer disc diffusion method on Mueller-Hinton agar according to CLSI criteria.

**Results:** In this study, pathogen microorganisms were isolated from 501 respiratory specimens. Three hundred fifty three of these pathogen microorganisms were isolated from outpatient patients and 148 of them were isolated from hospitalized patients. *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were found as the most common isolated bacteria. Among *S. pneumoniae* strains 2.5% were found intermediately and 5% were highly resistant to penicillin. Among the *Haemophilus* species 2% of isolates were found beta-lactamase positive.

**Conclusion:** Respiratory infections caused by *S. pneumoniae* should be treated with penicillins but, bearing in mind the occurrence of penicillin resistant *S. pneumoniae*, susceptibility tests are mandatory. Detection of respiratory infection pathogens and periodical epidemiological susceptibility surveys are needed. (JAREM 2013; 3: 103-7)

**Key Words:** Antibiotic resistance, respiratory infections of children, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

## GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. Toplumda kazanılan alt solunum yolu enfeksiyonları arasında en sık saptanan ve antibiyotiklere gittikçe artan oranda direnç kazanan mikroorganizmalar

*Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'dir (1). Çocukluk döneminde görülen solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla viral orijindir. Orofarinkste en sık rastlanan farenjit etkenleri viruslardır. Bakterilerle gelişen farenjite ise başlıca etken A grubu beta hemolitik streptokoktur (AGBHS) (2).

Bu çalışmada 2010-2012 yıllarına ait çocuk hastaların solunum yolu örnekleri incelenmiş olup, izole edilen bakteriyel etkenler ve antibiyotik direnç durumları belirlenmiştir.

## YÖNTEMLER

Ocak 2010-2012 yılları arasında laboratuvarımıza gönderilen toplam 1834 solunum yolu örneği bakteriyolojik açıdan değerlendirilmiştir. Makroskopik olarak uygun görülen örneklerden ilk aşamada mikroskopik olarak değerlendirme için preparat hazırlanmış ve Gram yöntemi ile boyanarak örneğin kalitesi ve hâkim mikroorganizmalar araştırılmıştır.

Balgam endotrakeal aspirasyon (ETA), transtrakeal aspirasyon (TTA) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinin özellikle mukoid yerlerinden alınan kısımlar %5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve MacConkey besiyerlerine ekilmiştir. Trakeal kateter örneklerinin içinden 1 mL %0,9 NaCl izotonik solüsyondan geçirilip elde edilen materyal iyice vortekslenildikten sonra kültürü yapılmıştır. Burun, nazofarenks, boğaz ve kulak sürüntü örnekleri %5 koyun kanlı agar ve çikolatamsı agar besiyerlerine ekildi.

Kanlı, çikolatamsı ve MacConkey agarlar %5-7 CO<sub>2</sub>'li ortamda 35°C'de 24 saat inkübe edilerek, gerektiğinde inkübasyon süresi 48 saate kadar uzatılmıştır. Bakterilerin identifikasyonu klasik yöntemlerle yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre, Mueller-Hinton agar kullanarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır (3).

## BULGULAR

Çocuk hastaların solunum yollarına ait toplam 1834 örnek incelenmiştir. Gelen örneklerin 501'inde (%27,3) patojen mikroorganizma üremesi belirlenmiştir. Üreyen bu mikroorganizmaların 353'ü polikliniğe başvuran hastalardan, 148'i serviste yatmakta olan hastalardan izole edilmiştir. Tablo 1'de tüm hastalara ait solunum yolu örneklerinin dağılımı gösterilmiştir.

Çocuk hastalardan izole edilen suşlar sırasıyla en sık *Pseudomonas aeruginosa* (147 suş, %29,3), metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) (103 suş, %20,5), *Streptococcus pyogenes* (64 suş, %12,8), *H. influenzae* (45 suş, %9) ve *S. pneumoniae*'dir (44 suş, %8,8)

**Tablo 1. Solunum yolu örneklerinin dağılımı**

Örnek	N	%
Üst Solunum Yolu		
Nazofarenks sürüntüsü	150	30
Boğaz sürüntüsü	130	25,9
Burun sürüntüsü	21	4,2
Kulak sürüntüsü	2	0,4
Alt Solunum Yolu		
Balgam	163	32,5
ETA	28	5,6
TTA	6	1,2
BAL	1	0,2
Toplam	501	100

(Tablo 2). *Pseudomonas aeruginosa* üremesi görülen olgulardan 27 olgu kistik fibrozis tanısı olup bu hastalardan belirli zaman aralıklarıyla tekrarlayan örnekler alınmış olduğu görüldü.

İzole edilen *Klebsiella* spp. suşlarının %41,6'sının (5/12) ve *Escherichia coli* suşlarının %57,1'inin (4/7) genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ürettiği saptanmıştır. *Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenem direnci saptanmamıştır. *Enterobacteriaceae* ve nonfermentatif gram negatif çomakların antibiyotiklere karşı direnci gösterilmiştir (Tablo 3, 4).

Gram pozitif koklarda glikopeptid direncine rastlanmamıştır. CLSI (3) "oral penisilin" duyarlılık eşik değeri kriterlerine göre, *S. pneumoniae* suşlarında penisiline yüksek düzey direnç %5 (2 suş), orta düzeyde direnç ise %2,5 (1 suş) oranında saptanmıştır. Menenjit dışı izolatlar için parenteral penisilin (MİK) sınır değerlerine göre ise, penisiline orta duyarlı veya dirençli suş bulunmamıştır. İzole edilen *S. pyogenes* suşlarında eritromisin direnci %1,6 oranında bulunmuştur (Tablo 5).

*Haemophilus* cinsi bakterilerde (51 suş) %2 oranında beta-laktamaz pozitifliği saptanmıştır (Tablo 6).

## TARTIŞMA

*Streptococcus pneumoniae* tüm yaş gruplarında özellikle çocukluk çağına toplum kaynaklı infeksiyonlarda ilk sırada yer alan bir bakteridir. *S. pneumoniae* doğumdan sonra altıncı aydan başlayarak nazofarenkste kolonize olmaya başlar. Bakteri çocukların %20-40'ının, erişkinlerin ise %5-10'unun nazofarenksinde bulunur. Kolonizasyon oranı üçüncü yaşta en yüksek düzeye ulaşır (4-6). Pnömonokoklar penisilin ile kolayca eradike edilebilirken, 1967 yılından sonra penisiline dirençli suşlar tanımlanmış ve 1980'li yıl-

**Tablo 2. İzole edilen suşların dağılımı**

Bakteri	N	%
<i>P. aeruginosa</i>	147	29,3
MSSA	103	20,5
<i>S. pyogenes</i>	64	12,8
<i>H. influenzae</i>	45	9
<i>S. pneumoniae</i>	44	8,8
<i>Pseudomonas</i> spp.	26	5,2
MRKNS <sup>1</sup>	19	3,8
MRSA <sup>2</sup>	12	2,4
<i>Klebsiella</i> spp.	12	2,4
<i>Acinetobacter</i> spp.	7	1,4
<i>Escherichia coli</i>	7	1,4
<i>Haemophilus</i> spp.	6	1,2
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	4	0,8
<i>Serratia</i> spp.	2	0,4
<i>Candida</i> spp.	2	0,4
<i>Proteus</i> spp.	1	0,2
Toplam	501	100

<sup>1</sup>MRKNS: metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok

<sup>2</sup>MRSA: metisilin dirençli *S.aureus*

**Tablo 3. Klebsiella spp. ve E. coli suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları**

Bakteri	n	AN (%)	GN (%)	AM (%)	SXT (%)	IPM (%)	NET (%)	CXM (%)	AMC (%)	CAZ (%)	FEP (%)	CIP (%)	CTX (%)	TZP (%)
<i>Klebsiella</i> spp.	12	0	10	100	45,4	0	0	45,4	10	45,4	41,6	20	45,4	0
<i>E. coli</i>	7	3*	3*	6*	4*	0*	1*	4*	1*	4*	4*	5*	4*	1*

AN: amikasin; GN: gentamisin; AM: ampisilin; SXT: trimetoprim-sulfametoksazol; IPM: imipenem; NET: netilmisin; CXM: cefuroksim; AMC: amoksisilin-klavulanik asit; CAZ: seftazidim; FEP: sefepim; CIP: siprofloksasin; CTX: sefotaksim; TZP: piperasilin-tazobaktam

\*Dirençli bakterilerin sayısı düşük olduğundan yüzde verilmemiştir.

**Tablo 4. Nonfermentatif Gram negatif çomakların antibiyotik direnci**

Bakteri	n	CAZ (%)	FEP (%)	CIP (%)	GN (%)	AN (%)	IPM (%)	MEM (%)	TZP (%)	PİP (%)	TOB (%)
<i>P.aeruginosa</i>	147	9,8	2,8	4,3	23,1	11,3	19,1	41,2	15,4	15	7,1
<i>Pseudomonas</i> spp.	26	11,5	12,5	20	23,5	8	9,5	25	11,1	7,2	10,5
<i>Acinetobacter</i> spp.	7	0*	0*	2*	3*	0*	0*	-	0*	-	-

MEM: meropenem; PİP: piperasilin; TOB: tobramisin

\*Dirençli bakterilerin sayısı düşük olduğundan yüzde verilmemiştir.

**Tablo 5. Gram pozitif kokların bakterilerin antibiyotik direnç oranları**

Bakteri	n	P	E	DA	SXT	VA	TEC
MSSA <sup>1</sup>	103	-	27,3	24	-	0	0
<i>S.pyogenes</i>	64	0	1,6	-	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	44	5	14,3	12,2	53,8	-	-
MRSA <sup>2</sup>	12	-	0	0	-	0	0

P: penisilin; E: eritromisin; DA: klindamisin; VA: vankomisin; TEC: teikoplanin

<sup>1</sup>MSSA: metisilin duyarlı *S. aureus*

<sup>2</sup>MRSA: metisilin dirençli *S. aureus*

lardan sonra da pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde sorunlar başlamıştır. Son 25 yıl içinde tüm dünyada birçok coğrafi bölgede yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Özellikle İspanya'da %40, Güney Afrika'da %50 ve Macaristan'da %70'e varan penisilin direnci dikkat çekicidir (7, 8). Ülkemizde ise orta düzeyde penisilin direncini %0-51, yüksek düzeyde penisilin direncini ise %0-17 arasında bildiren çalışmalar bulunmaktadır (9-13). ABD'de 1999-2001 yıllarına ait yapılan çalışmada izole edilen *S.pneumoniae* kökenlerinin %20'i oranında penisiline orta düzey direnç ve %17,9 oranında penisiline yüksek düzey direnç saptanmıştır (14). İtalya'da yapılan çalışmada pnömokoklarda %5 oranında yüksek düzey penisilin direnci saptanmıştır (15). Kamerun'da yapılan bir çalışmada ise izole edilen 30 pnömokok suşunun tümünün penisiline dirençli olduğu saptanmıştır (16). Ülkemizde Sürücüoğlu ve ark. (17) yaptığı çalışmada izole edilen pnömokokların penisiline %1,4 oranında yüksek düzeyde direnç ve %18,6 oranında orta düzeyde direnç saptanmıştır. Erdoğan ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada ise 20 *S. pneumoniae* suşundan üç suş penisiline yüksek düzeyde dirençli (%15), dört suş orta düzeyde dirençli (%20) bulunmuştur. Bu çalışmada *S. pneumoniae* suşları arasında penisiline yüksek düzeyde direnç %5, orta düzeyde direnç ise %2,5 oranında bulunmuştur.

**Tablo 6. Haemophilus cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları**

Bakteri	n	AM	SXT	E	C	Beta-laktamaz (+)
<i>H. influenzae</i>	45	-	%20,5	-	-	-
<i>Haemophilus</i> spp.	6	%16,7	%20	-	-	%16,7

AM: ampisilin; SXT: trimetoprim-sulfametoksazol; E: eritromisin; DA: klindamisin

A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonlarına karşı en sık kullanılan antibiyotik penisilindir. Penisiline alerjisi olan hastalarda makrolid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. AGBHS'ların penisiline karşı duyarlılığını belirlemek için yapılan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların tümünde AGBHS'ların penisiline duyarlı oldukları saptanmıştır (19-21). Bu çalışmada izole edilen AGBHS suşlarında penisilin direncine rastlanmazken, %1,6 oranında eritromisine direnç saptanmıştır.

Ampisiline dirençli *H. influenzae* suşları ilk olarak 1974'de bildirilmiştir (22). Ampisiline dirençli *H. influenzae* suşlarının büyük çoğunluğu ampisilini inaktive eden TEM-1 beta-laktamaz oluşturmaktadır (5). Bu suşların kullandığı diğer direnç mekanizmaları, ROB-1 beta-laktamaz üretilmesidir (23).

Beta-laktamaz oluşturan *H. influenzae* suşlarının oranı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Blosser-Middleton ve ark. (24), dört Avrupa ülkesinden toplanan *H. influenzae* suşları ile yaptıkları çalışmada beta-laktamaz prevalansının Avrupa ülkeleri arasında değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir. Beta-laktamaz üretimi Almanya'da %8,1 iken bu oran Fransa'da %34,8'e çıkmaktadır. Ayrıca beta-laktamaz üretimi dört yaş altı çocuklarda en yüksek prevalansa sahiptir. Jaecklin ve ark. (25) İsviçre'de yaptıkları bir çalışmada 1989 ve 2004 yılları arasında çocuk hastalardan solunum yolu patojenleri izole etmişlerdir. İzole edilen *H. influenzae* suşlarının ampisilin duyarlılık oranı 1989'da %87'den 2004 yılında %82'ye düşmüştür. Bu direnç oranının da beta-laktamaz üretiminin kaynaklandığı belirtilmiştir.

ABD'de 1999-2001 yılları arasında Karlowsky ve ark. (14) yaptıkları çalışmada izole edilen 1562 *H. influenzae* suşunun %28,9'unu beta-laktamaz pozitif ve %71,1'ini beta-laktamaz negatif bulmuşlardır. Tüm beta-laktamaz pozitif izolatlar ampisiline dirençli (n: 445) veya orta düzey dirençli (n: 7) bulunmuştur. İki suş beta-laktamaz negatif ve ampisilin dirençli (BLNAR), dört suş ise beta-laktamaz negatif ve ampisiline orta derece duyarlı (BLNAI) bulunmuştur. Bir beta-laktamaz pozitif ve amoksisilin klavulanat dirençli (BLPACR) suş tanımlanmıştır. Taiwan'da 1998-1999 yılları arasında yapılan çalışmada ilk defa beta-laktamaz negatif ve amoksisilin dirençli *H. influenzae* suşları rapor edilmiştir (26).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da direnç oranları değişiklik göstermektedir. Manisa'da 2002-2003 yılları arasında Gazi ve ark.'nın (27) yaptığı çalışmada nazofarengeal sürüntü örneklerinden izole edilen 162 *H. influenzae* suşunun 32'sinin (%19,7) beta-laktamaz pozitif ve ikisinin BLNAR olduğu saptanmıştır.

İstanbul'dan, Kansak ve ark. (28) 50 suşun hiçbirinde beta-laktamaz aktivitesi ve ampisilin direnci saptamazken, Kaygusuz ve ark. (29) 58 suştan %22'sini beta-laktamaz pozitif ve ampisilin dirençli olarak saptamışlardır. Özkul ve ark. (30) çalışmasında 2003-2006 yıllarında izole edilen 289 *H. influenzae* suşunda 2003 yılında hiç beta laktamaz üreten suş gözlenmezken son iki yılda beta-laktamaz üreten suşlar tüm suşların %8 ve %7'sini oluşturmuştur. Çalışmamızda izole edilen 51 *Haemophilus* cinsi bakteride %2 oranında beta-laktamaz pozitifliği ve %16,7 oranında ampisilin direnci saptanmıştır.

## SONUÇ

*S. pneumoniae*'nin etken olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde penisilinlerin kullanılması uygun olacaktır. Fakat penisiline dirençli pnömokokların bulunabileceği düşünülerek duyarlılık testlerinin mutlaka yapılması gerekmektedir. Gelişen solunum yolu enfeksiyonlarında etkenin saptanması ve antibiyotik direnç oranlarının periyodik olarak belirlenmesi tedavinin yönlendirilmesi açısından gerekli olduğu düşünülmektedir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Etik Komite Onayı:** Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı etik komite onayı alınmamıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

**Yazar Katkıları:** Fikir - E.A.B., N.G.; Tasarım - E.A.B., N.G.; Literatür taraması S.A.; Eleştirel inceleme: Ö.K., M.M.T., N.K.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of the study.

**Informed Consent:** Patient consent was not obtained due to the retrospective nature of the study.

**Author Contributions:** Concept - E.A.B., N.G.; Design - E.A.B., N.G.; Literature Review S.A.; Critical Review Ö.K., M.M.T., N.K.

## KAYNAKLAR

1. Biberöglü K. Toplumda gelişen pnömoniler, İnfeksiyon hastalıkları serisi 1999; 2: 19-26.
2. Betriu C, Sanchez A, Gomez M, Cruceyra A, Picazo JJ. Antibiotic susceptibility of group A streptococci: a 6-year follow-up study, Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1717-9. [CrossRef]
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Nineteenth Informational Supplement. Document M100-S19. Vol 29 No:3, Wayne, PA: CLSI; 2009. p.1-153.
4. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease, Lancet Infect Dis 2004; 4: 144-54. [CrossRef]
5. Dagan R, Greenberg D, Jacobs MR. Pneumococcal infections, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ. (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5. Baskı. Philadelphia Pa Saunders, 2004.p.1204-58.
6. Gürler N. Pnömonokok enfeksiyonlarında mikrobiyoloji ve direnç, ANKEM Derg 2008; 22: 238-51.
7. Liñares J, Pallares R, Alonso T, Perez JL, Ayats J, Gudiol F, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990), Clin Infect Dis 1992;15: 99-105. [CrossRef]
8. Marton A. Pneumococcal antimicrobial resistance: the problem in Hungary, Clin Infect Dis 1992; 15: 106-11. [CrossRef]
9. 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: 440-1. [CrossRef]
10. Gür D, Ozalp M, Sümerkan B. Kaygusuz A, Töreci K, Köksal İ, 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: 207-11. [CrossRef]
11. Kaygusuz A, Öngen B, Öksüz L, Gürler N, Töreci K. Sefprozilin Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae suşlarına in-vitro etkisi, ANKEM Derg 1999; 13: 485-89.
12. Mamal Torun M, Bahar H, Alkan E. Streptococcus pneumoniae kökenlerinde penisiline ve diğer antimikrobik maddelere direnç, ANKEM Derg 2001; 15: 109-13.
13. Tuncer İ, Fındık D, Ural O. Streptococcus pneumoniae suşlarının değişik antibiyotiklere direnci, ANKEM Derg 2001; 15: 25-9.
14. Karlowsky JA, Draghi DC, 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: 76-85. [CrossRef]
15. Cornaglia G, Fontana R. Epidemiological survey of bacterial resistance in upper respiratory tract infections in Italy, Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 259-62. [CrossRef]
16. Ndip RN, Ntiege EA, Ndip LM, Nkwelang G, Akoachere JF, Akenji TN. Antimicrobial resistance of bacterial agents of the upper respiratory tract of school children in Buea, Cameroon, J Health Popul Nutr 2008; 26: 397-404.
17. Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Gazi H, Özkütük N, Çelik P, Özbakkaloğlu B. Toplum kökenli pnömonilerden soyutlanan Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34: 151-6.
18. Erdoğan H, İnan N, Nazik H, Öngen B, Gürler N. Çocuklarda alt solunum yollarından izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2004; 18: 12-8.
19. Berkiten R, Gürol SD. Solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen beta hemolitik streptokoklarda penisilin duyarlılığı ve eritromisin direnci, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg 2000; 30: 20-2.

20. Meşe S, Temiz H, Özbek E, Gül K. A grubu beta hemolitik streptokokların penisiline in vitro duyarlılığı, Dicle Tıp Derg 2005; 32: 113-6.
21. Khan W, Ross S, Rodriguez W, Controni G, Saz AK Haemophilus influenzae type B resistant to ampicillin. A report of two cases. JAMA. 1974; 229: 298-301. [\[CrossRef\]](#)
22. Derbentli Ş. Haemophilus influenzae'de antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2003; 17: 281-5.
23. Blosser-Middleton R, Sahm DF, Thornsberry C, Jones ME, Hogan PA, Critchley IA, et al. Antimicrobial susceptibility of 840 clinical isolates of Haemophilus influenzae collected in four European countries in 2000-2001, Clin Microbiol Infect 2003; 9: 431-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Jaecklin T, Rohner P, Jacomo V, Schmidheiny K, Gervaix A. Trends in antibiotic resistance of respiratory tract pathogens in children in Geneva, Switzerland, Eur J Pediatr 2006; 165: 3-8. [\[CrossRef\]](#)
25. Hsueh PR, Liu YC, Shyr JM, Wu TL, Yan JJ, Wu JJ, et al. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in Taiwan during the 1998-1999 respiratory season, Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1342-5. [\[CrossRef\]](#)
26. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Teker A, Özbakkaloğlu B. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy school children in Turkey, Indian J Med Res 2004; 120: 489-94.
27. 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: 1-7.
28. Kaygusuz A, Özalp M, Öngen B, Gürler N, Töreci K. İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen Haemophilus influenzae ve H.parainfluenzae suşlarında antibiyotiklere direnç, ANKEM Derg 1995; 9: 47-53.
29. Özkul H, Özbek ÖA, Çoban H, Gülay Z. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde 2003-2006 yıllarında üretilen Haemophilus influenzae suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2007; 21: 86-90.