

**HAEMOPHILUS INFLUENZAE, MORAXELLA CATARRHALIS,
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE VE STREPTOCOCCUS PYOGENES'İN
ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI İN-VİTRO DUYARLILIKLARI**

**THE IN-VITRO ACTIVITY OF VARIOUS ANTIBIOTICS AGAINST
HAEMOPHILUS INFLUENZAE, MORAXELLA CATARRHALIS,
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE AND STREPTOCOCCUS PYOGENES**

Burçin ŞENER*, Deniz GÜR**, Bülent SÜMERKAN***

A. Nedret KOÇ***, Ayfer GÜNALP*, Serhat ÜNAL**, H. Erdal AKALIN**

Özet: Çeşitli örneklerden izole edilen *H.influenzae* (n=25), *M.catarrhalis* (n=26), *S.pneumoniae* (n=44) ve *S.pyogenes* (n=56) suşlarının bazı antibiyotiklere karşı in-vitro duyarlılıkları E-test ile ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar NCCLS kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Ampisilin direnci *H.influenzae* suşlarında % 8, *M.catarrhalis* suşlarında % 77 olarak saptanırken, amoksisilin klavulanik aside karşı bu bakterilerde direnç saptanmamıştır. Çalışılan bakterilerde sefaklor ve sefotaksim direnci gözlenmemiştir. *S.pneumoniae* suşlarında % 2 sparfloksasin ve % 14 siprofloksasin direnci belirlenmiştir. Eritromisin direnci *H.influenzae*'de % 100, *M.catarrhalis*'de % 8, *S.pneumoniae*'de % 4.5 ve *S.pyogenes*'de % 2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre bu bakterilerin etken olabileceği enfeksiyonların ampirik tedavisinde ampisilin, eritromisin ve siprofloksasin dışında test edilen diğer antibiyotiklerin, enfeksiyonun lokalizasyonu ve şiddetine göre kullanılması önerilebilir. Ancak etkin bir tedavi için, etken kesin olarak belirlendikten sonra in-vitro duyarlılık testlerinin yapılması ve tedavinin buna göre yönlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, E-test.

Summary: E-test was employed to detect the in-vitro efficacy of various antibiotics against *H.influenzae* (n=25), *M.catarrhalis* (=26), *S.pneumoniae* (n=44) and *S.pyogenes* (n=56). Results were evaluated according to the NCCLS criteria. In-vitro resistance to

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

ampicillin was 8% in *H.influenzae* and 77% in *M.catarrhalis*, but there was no resistance to amoxycillin clavulanic acid in either organisms. None of the isolates were resistant to cefaclor and cefotaxime. There was 2% sparfloxacin and 14% ciprofloxacin resistance in *S.pneumoniae*. Resistance to erythromycin was 100% in *H.influenzae*, 8% in *M.catarrhalis*, 4.5% in *S.pneumoniae* and 2% in *S.pyogenes*. According to these results all the agents tested except ampicillin, erythromycin and ciprofloxacin can be used in the empirical treatment of infections suspected to be due to these organisms, however, susceptibility tests are required after the causative agent is detected.

Key words: Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, E-test.

GİRİŞ

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* alt ve üst solunum yolunda enfeksiyona yol açan ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olan bakterilerdir. Günümüzde bu bakterilerin tedavide sık kullanılan bazı antibiyotiklere karşı gittikçe artan oranda direnç geliştirdikleri bilinmektedir¹⁻⁴. Bu gerçek de bu bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların etkin tedavisinde bazı problemlere yol açmaktadır. Bu nedenle bu patojenlerin direnç paternlerinin saptanması uygulanacak tedavi protokollerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

E-test son yıllarda kullanıma girmiş olan, antibiyotiklerin MIC (minimum inhibitory concentration) değerlerini katı besiyerinde belirlemeye olanak tanıyan, kolay uygulanabilen ve standard antibiyotik duyarlılık yöntemleriyle karşılaştırıldığında oldukça güvenilir sonuçlar verdiği saptanmış olan bir in-vitro duyarlılık testidir^{5,6}.

Bu çalışmada *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.pneumoniae* ve *S.pyogenes* suşlarının ampicillin, amoksisilin klavulanik asid, sefaklor, sefotaksim, sparfloksasin, siprofloksasin ve eritromisine karşı duyarlılıklarının E-test ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

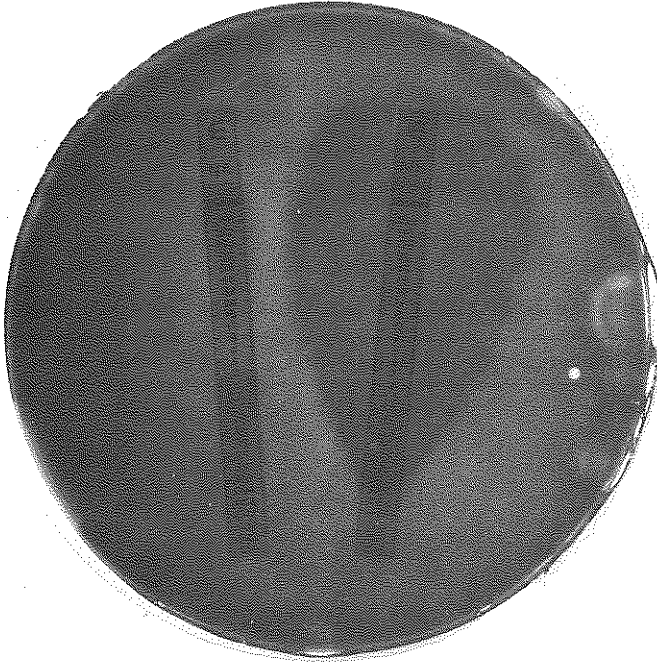
GEREÇ ve YÖNTEM

Bakteri izolatları: Çalışmaya alınan *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.pneumoniae* ve *S.pyogenes* suşları çocuk ve erişkin olguların balgam, bronkoalveolar lavaj, çift lümenli fırça kateter (protected specimen brush, PSB), kan, trakeal aspirat, sinüs aspiratı ve torasentez kültürlerinden izole edilmiştir. Balgam örnekleri öncelikle mikroskopik olarak değerlendirilip, her sahada 25 veya daha fazla parçalı lökositin ve 10 veya daha az sayıda epitelin görüldüğü balgam örnekleri çalışmaya alınmıştır⁷. *H.influenzae* izolatları (n=25) koloni morfolojisi, Gram boyanma özelliklerine, oksidaz, katalaz ve X ve V faktör gereksinim testi sonuçlarına göre tanımlanmıştır. *M.catarrhalis* suşlarının (n=26) tanımlanmasında katalaz, oksidaz, nitrat ve nitrit redüksiyonu, DNaz aktivitesi ve hızlı karbonhidrat fermentasyon testleri kullanılmıştır. *S.pneumoniae* (n=44) izolatları optokin

duyarlılığı ve safrada erime testi ile tanımlanmıştır. *S.pyogenes* (n=56) suşları ise üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan olguların boğaz kültürlerinden izole edilmiş olup, basitrasin duyarlılığı ve PYR (L-pyrolidonyl- β -naphtylamide) testi sonuçlarına göre tanımlanmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testleri: Antibiyotik duyarlılık testlerinin uygulanmasında *H.influenzae* suşları için Haemophilus Test Medium, *M.catarrhalis* için Mueller-Hinton agar, *S.pneumoniae* ve *S.pyogenes* için ise % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar kullanılmıştır.

E-test üretici firmanın (AB Biodisk, İsveç) önerileri doğrultusunda uygulanmıştır. Özetle, bakteri süspansiyonları (0.5 McFarland) besiyerlerine steril eküvyonla yayılıp, üzerine antibiyotik gradienti içeren E-test şeritleri yerleştirilmiştir. Plaklar 18 saat 35°C'de uygun atmosferik koşullarda inkübe edilip sonuçlar değerlendirilmiştir. MIC değeri, besiyerinde oluşan inhibisyon elipsinin şerit üzerindeki ölçek ile kesiştiği noktadır (Resim 1). Çalışılan antibiyotiklerin, sparfloksasin dışında, MIC değerleri NCCLS kriterlerine göre belirlenmiştir⁸. Sparfloksasin için ise siprofloksasin direnç sınırları esas alınmıştır. Çalışılan antibiyotikler ve direnç sınırları Tablo 1'de gösterilmiştir. Orta derecede duyarlı bulunan suşlar dirençli kategorisine alınmıştır.



Resim 1: *S.pyogenes*'e ait E-test MIC değeri.

Tablo 1
Kullanılan Antibiyotikler ve Direnç Sınırları

Antibiyotikler	Direnç Sınırları (µg/ml)		
	H.influenzae	M.catarrhalis	S.pneumoniae S.pyogenes
Ampisilin	≥ 2	≥ 0.50	≥ 0.25
Amoksisilin/klav. asid	≥ 8/4	≥ 16/8	≥ 0.25
Sefaklor	≥ 16	≥ 16	≥ 16
Sefotaksim	≥ 4	≥ 16	≥ 0.50
Sparfloksasin	≥ 1	≥ 1	≥ 1
Siprofloksasin	≥ 1	≥ 1	≥ 1
Eritromisin	≥ 1	≥ 1	≥ 1

H.influenzae ve M.catarrhalis suşlarında beta-laktamaz aktivitesi kromojenik sefalosporin (Nitrocefin, Oxoid) yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca başka bir çalışmamızda standard tüp dilüsyon yöntemi ile H.influenzae suşlarında ampisilin için belirlenen MIC değerlerinin bu çalışmada E-test ile belirlenen değerlerle karşılaştırması da yapılmıştır.

B U L G U L A R

Çalışmaya alınan bu patojenlerin izole edildikleri klinik örnekler göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Suşların büyük bir bölümü (% 37.73) balgam örneklerinden izole edilmiştir. Pnömonokokkal izolatların % 18.48'i bakteremik pnömoni tanısı alan olguların kanlarından izole edilmiştir. S.pyogenes izolatlarının tümü boğaz sürüntülerinden elde edilmiştir. H.influenzae ve S.pneumoniae izolatlarının önemli bir bölümü (% 15.94) PSB yöntemi ile izole edilmiştir.

Tablo 2
Çalışılan Bakterilerin Klinik Örnekler Göre Dağılımı

Örnek	H.influenzae	M.catarrhalis	S.pneumoniae	S.pyogenes
Balgam	16	21	20	0
PSB*	5	0	6	0
Kan	0	0	8	0
BAL**	1	0	4	0
Trakeal aspirat	1	0	2	0
Sinüs aspiratı	2	0	2	0
Torasentez mayı	0	0	2	0
Boğaz sürüntüsü	0	5	0	56
Toplam	25	26	44	56

* Protected specimen brush

** Bronkoalveolar lavaj

Tablo 3
H.influenzae, M.catarrhalis, S.pneumoniae ve S.pyogenes'e Karşı Çalışılan Antibiyotiklerin İn-Vitro Etkinliği

Antibiyotikler	H. influenzae (n=25)			M. catarrhalis (n=26)			S. pneumoniae (n=44)			S. pyogenes (n=56)		
	MIC ₅₀ ^a	MIC ₉₀	R ^b	MIC ₅₀	MIC ₉₀	R	MIC ₅₀	MIC ₉₀	R	MIC ₅₀	MIC ₉₀	R
Ampisilin	0.125	0.125	8	1	2	77	≤ 0.01	0.06	-	≤ 0.016	≤ 0.016	-
Amok. / klav. asid	0.25	0.25	-	0.125	0.50	-	≤ 0.01	0.06	-	≤ 0.016	≤ 0.016	-
Sefaklor	0.50	1	-	1	2	-	0.50	1	-	0.125	0.125	-
Sefotaksim	≤ 0.016	≤ 0.016	-	0.25	1	-	≤ 0.01	0.06	-	≤ 0.016	≤ 0.016	-
Sparfloksasin	0.004	0.008	-	0.01	0.125	-	0.125	0.25	2	0.25	0.25	-
Siprofloksasin	0.008	0.01	-	0.03	0.25	-	0.50	2	14	0.25	0.50	-
Eritromisin	2	4	100	0.25	0.50	8	0.03	0.06	4.5	0.064	0.125	2

a: µg/ml

b: direnç (%)

Çalışılan tüm suşların MIC 50, MIC90 değerleri ve direnç yüzdeleri Tablo 3'de verilmiştir.

H. influenzae suşlarının ikisinde (% 8) ampisilin direnci saptanmış, bu suşların MIC değerleri 4 ve 16 µg/ml olarak belirlenmiştir. M.catarrhalis suşlarının ise 20'sinde ampisilin direnci belirlenmiştir. Bu suşların MIC değerleri 0.5-3 µg/ml arasında değişmektedir. Ampisilin direnci saptanan H.influenzae ve M.catarrhalis suşlarında amoksisilin klavulanik aside direnç saptanmamış, bu suşların tümünde beta-laktamaz aktivitesi pozitif bulunmuştur. S.pneumoniae ve S.pyogenes suşlarında ampisilin direnci gözlenmemiş, her iki bakteri grubu için ampisilin MIC₅₀ değeri ≤ 0.01 µg/ml olarak saptanmıştır.

İzolatların hiçbirinde sefaklor ve sefotaksime direnç gözlenmemiştir.

Sparfloksasin ve siprofloksasin MIC değerleri H.influenzae ve M.catarrhalis suşları için 1 µg/ml'nin altında bulunmuştur, ancak pnömokok suşlarından birinde sparfloksasine, 6'sında ise siprofloksasine direnç saptanmıştır.

H.influenzae suşlarının tümü, M.catarrhalis suşlarının 2'si, S.pneumoniae suşlarının 2'si ve S.pyogenes suşlarının biri eritromisine dirençli bulunmuştur (MIC>0.5 µg/ml).

E-test ile belirlenen H.influenzae-ampisilin MIC₅₀ değerinin (0.125 µg/ml) standard yöntemle belirlenen değerden (0.25 µg/ml) bir dilüsyon düşük olduğu, ancak her iki yöntemle de saptanan direncin % 8 olduğu görülmüştür.

T A R T I Ş M A

Çalışılan H.influenzae suşlarının % 8'i ampisiline dirençli, ancak amoksisilin klavulanik aside duyarlı bulunmuştur. Bu sonuç, direncin beta-laktamaz sentezine bağlı olduğuna işaret etmiş ve çalışmada, ampisilin dirençli bu suşların tümünün beta-laktamaz sentezledikleri gösterilmiştir. Doern ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988'de yaptıkları geniş çaplı bir araştırmada çalışılan H.influenzae suşlarında ampisilin direnci % 20 olarak bulunurken bu direncin büyük oranda beta-laktamaz varlığına bağlı olduğu da saptanmıştır⁹. Ülkemizde H.influenzae'nin antibiyotik duyarlılığına ait çalışmalar sınırlıdır. İstanbul'da yapılan bir çalışmada ampisilin direnci % 23 olarak bulunurken¹⁰, başka bir çalışmada bu oran % 52.5 olarak saptanmıştır¹¹. Çalışmamızda H.influenzae suşlarında sefaklor ve sefotaksim direnci gözlenmemiştir^{10,11}. H.influenzae suşlarında kinolon direnci saptanmazken, eritromisin direnci % 100 olarak bulunmuştur. Doern ve arkadaşları çalışmalarında eritromisin direncini % 99 olarak belirlemişlerdir⁹. Bu sonuçlar dikkate alındığında H.influenzae'ya bağlı olan enfeksiyonların tedavisinde enfeksiyonun kliniğine göre beta-laktamaz inhibitörlü bir penisilin türevinin veya II. veya III. jenerasyon bir sefalosporinin tercih edilmesi gerektiği ve bu enfeksiyonların tedavisinde eritromisinin etkisiz olduğu bir kez daha vurgulanmaktadır. Dikkat edilmesi gereken teknik bir nokta, tüm diğer bakterilerde olduğu gibi bu bakteri grubunda da antibiyotik duyarlılık testleri yapılırken NCCLS standartlarına uyulması gerektirir. Böylelikle ülkemizde yapılan çalışmalardan elde edilecek sonuçlar daha sağlıklı olarak değerlendirilecektir.

M.catarrhalis suşlarında ampisilin direnci % 77 olarak bulunurken, bu suşlarda amoksisilin klavulanik asid direnci saptanmamış ve dirençli suşların hepsinde beta-laktamaz varlığı gösterilmiştir. Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarda ampisilin dirençli M.catarrhalis oranı % 80-85 arasında değişmektedir^{1,12}. Ülkemizde bu konuyla ilgili araştırmalar ampisilin direncinin % 54.5 ile % 90 arasında değiştiğini göstermektedir^{13,14,15}. Bu çalışmada M.catarrhalis için eritromisin direnci % 8 olarak bulunurken, Güriz ve Bolatlı bu oranı % 13.3 olarak saptamışlardır¹³.

Çalışılan S.pneumoniae suşlarında ampisilin, amoksisilin klavulanik asid, sefaklor ve sefotaksim direnci gözlenmemiştir. Ampisiline duyarlı bulunmaları bu suşların penisiline de duyarlı olduğunu göstermekteyse de, penisiline orta ve yüksek dirençli pnömokok suşlarının belirlenmesi için penisilin G içeren E-test şeritlerinin kullanılması gerekmektedir. Ülkemizde pnömokoklarda orta derece penisilin direnci % 23-26.4 arasında değişirken, yüksek direnç Tunçkanat ve ark. tarafından % 7.3 olarak saptanmıştır^{16,17}. S.pneumoniae suşlarında % 2 sparfloksasin ve % 14 siprofloksasin direnci gözlenmiştir. Kinolonlara karşı saptanan bu direnç pnömokoklara bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında kinolon kullanımını kısıtlamakla beraber daha düşük düzeyde direnç saptanan sparfloksasin ile ilgili daha kapsamlı in-vitro ve klinik çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmada tüm S.pyogenes suşlarının ampisilin duyarlı bulunması, bu bakterilerde beta-laktamaz aktivitesi bulunmadığı görüşünü desteklemekte ve S.pyogenes enfeksiyonlarında tedavi için kullanılacak ajanlar olan penisilin ve ampisilin halen etkinliklerini koruduklarını vurgulamaktadır. Beklendiği gibi yeni kinolonların S.pyogenes'e karşı etkinliği diğer antibiyotiklerden üstün bulunmamıştır. Son yıllarda S.pyogenes suşlarında makrolid direncinin arttığına dair raporlar bulunmaktadır^{3,18}. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda S.pyogenes suşlarında penisilin direnci saptanmazken, eritromisin direncinin % 2.8-6.3 arasında değiştiği görülmektedir¹⁹⁻²¹. Bu çalışmada bu bakteri grubunda saptanan eritromisin direnci % 2'dir. Bu oran çok yüksek olmamakla birlikte, özellikle eritromisin tedavisine yanıt vermeyen olgularda eritromisin MIC değerlerinin saptanmasının önemine işaret etmektedir.

Çalışmada elde edilen diğer bir sonuç, E-test ile elde edilen H.influenzae ampisilin MIC₅₀ değerlerinin standard duyarlılık yöntemleriyle elde edilen değerlerden bir dilüsyon faktörü daha düşük olduğu, ancak ampisilin direnci saptama oranının her iki yöntemde de aynı olduğudur. Çalışma bu açıdan ele alındığında, kısıtlı sayıda izolat karşılaştırılmış olmakla birlikte yöntemlerin kantitatif ve kalitatif karşılaştırması, E-testin standard yöntemlerle anlamlı ölçüde bir uyum gösterdiğine işaret etmektedir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan birinde S.pneumoniae suşlarında antibiyotik duyarlılığını saptamada E-testin, standard yöntemlere en yakın sonuç veren ticari sistem olduğu saptanmıştır⁵.

Sonuç olarak bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarında en sık olarak izole edilen bu dört patojene en iyi in-vitro aktivite gösteren ajanların amoksisilin klavulanik asid,

sefaklor, sefotaksim ve bir ölçüde sparfloksasin olduğu söylenebilir. Ampirik tedavi amacıyla diğer ajanların seçimi bazı sorunlar yaratabilir. Bu sorunlar, *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* suşlarında beta-laktamaz üretimine bağlı ampisilin direncinden, eritromisinin *H.influenzae* suşlarına karşı yetersiz aktivitesinden ve *S.pneumoniae* suşlarında görülen siprofloksasin direncinden kaynaklanabilir. Her ne şekilde olursa olsun, etken belirlendikten sonra antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması ve gerektiğinde MIC değerlerinin belirlenmesi tedavinin yönlendirilmesi açısından gerekmektedir. Bu amaçla kullanılacak bir in-vitro yöntem olan E-test, MIC belirleyen diğer yöntemlerden daha kolay uygulanabilmekte ve aynı zamanda da oldukça güvenilir sonuçlar vermektedir.

T E Ş E K K Ü R

Bu çalışmada kullanılan E-test şeritlerini sağlayan Eczacıbaşı-Rhone-Poulenc firmasına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, Howell AW, Redding JS: Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1990, 34: 2075-2080.
2. Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview. *Clin Infect Dis* 1992, 15: 77-83.
3. 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: 1717-1719.
4. Kayser FH, Morenzoni G, Santanam P: The second European collaborative study on the frequency of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990, 9: 810-817.
5. Kiska DL, Keer A, Jones MC, et al. Comparison of antimicrobial susceptibility methods for detection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995, 33: 229-232.
6. Brown DFJ, Brown L: Evaluation of the E test, a novel method of quantifying antimicrobial activity. *J Antimicrob Chemother* 1991, 27: 185-190.
7. Bartlett JG, Brewer NS, Ryan KJ: Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections. Cumitech no.7 (Washington JA coord ed.) Washington DC 1977. American Society for Microbiology.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3rd ed. Approved standard M7-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1993.
9. Doern GV, Jorgensen JH, Thornsberry C, et al: National collaborative study of the prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988, 32: 180-185.
10. Kaygusuz A, Özalp M, Öngen B, Gürler N, Töreci K: İstanbul'a çocukluk yaş gruplarında *Haemophilus influenzae* ve *Haemophilus parainfluenzae* suşlarında antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* 1994, 8: 108.
11. Küçükaraarslan A, Kocabeyoğlu Ö, Emekdaş G: Klinik örneklerden *Haemophilus* cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1991, 5: 181-185.
12. Ejlersen T: Pharyngeal carriage of *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* in healthy adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991, 10: 89.
13. Bolatlı T, Güriz H: *Moraxella catarrhalis*'in sağlıklı kişilerde kolonizasyonu. *İnfeksiyon Dergisi* 1995, 9: 41-44.

14. Koç AN, Sümerkan B, Fazlı ŞA, Aydın N: *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*'in erişkinlerin alt solunum yolları infeksiyonlarında izolasyon oranı ve beta-laktamaz aktivitesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1995, 9: 37-40.
15. Mehr MA, Yüce A, Yuluğ N: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanların balgamlarında *Moraxella catarrhalis*'in sıklığı. *Mikrobiyol Bült* 1994,28: 357-364.
16. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K: İstanbul'da çocukluk yaş gruplarında *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci aranması. *ANKEM Derg* 1994, 8: 90.
17. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bült* 1992, 26: 307-313.
18. Philips G, Parrat D, Orange GV, Harper I, McEvan H, Young N: Erythromycin resistant *Streptococcus pyogenes*. *J Antimicrob Chemother* 1990, 25: 723-724.
19. Tunçkanat F, Şener B, Akan Ö, Berkman E: A grubu beta-hemolitik streptokoklara karşı bazı makrolid antibiyotiklerin in-vitro etkileri. *ANKEM Derg* 1993, 7: 239-242.
20. Tuncer İ, Fındık D, Kart H: Boğaz sürüntülerinden izole edilen A grubu beta-hemolitik streptokokların antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması *İnfeksiyon Dergisi* 1995, 9: 19-21.
21. Kiraz N, Akşit F, Koçoğlu T: Boğaz sürüntülerinden izole edilen grup A streptokokların antibiyotik duyarlılık sonuçları. *Mikrobiyol Bült* 1990, 24: 237-240.