

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE VE HAEMOPHILUS INFLUENZAE İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIK PATERNLERİNDEKİ DEĞİŞİM: DÖRT YILLIK İZLEM

TRENDS IN ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE AND HAEMOPHILUS INFLUENZAE ISOLATES: FOUR YEARS FOLLOW UP

Arzu İLKİ¹, Pınar SAĞIROĞLU¹, Neval ELGÖRMÜŞ¹, Güner SÖYLETİR¹

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul. (ailki@superonline.com)

ÖZET

Bu çalışmada, 2003-2006 yılları arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* suşlarının antibiyotik direnç oranlarındaki değişiminin izlenmesi amaçlanmıştır. Antibiyotik duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle çalışılmış, pnömokoklarda penisilin duyarlılığı için penisilin E-test (AB Biodisk, İsveç) kullanılmıştır. Sonuçlar "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" standartlarına göre değerlendirilmiştir. Dört yıllık sürede laboratuvarımızda toplam 258 *S.pneumoniae* ve 548 *H.influenzae* izole edilmiştir. Çalışmamızdaki izolatlar penisilin direnci açısından 2006 CLSI kriterlerine göre irdelendiğinde, tüm *S.pneumoniae* izolatlarının %39.9'u penisiline dirençli olup; düşük düzey penisilin direnci (DDPD) %30.2 oranında, yüksek düzey penisilin direnci (YDPD) ise %9.7 oranında saptanmıştır. YDPD oranları 2003 yılında %11.1, 2004 yılında %10.9, 2005 yılında %6, 2006 yılında ise %12.1 olup, 2005 yılı hariç yıllar içinde belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Ancak, 2008 CLSI kriterlerine göre değerlendirildiğinde tüm pnömokok izolatlarının penisilin direnci %3.5, DDPD %3.1 ve YDPD %0.4 olarak bulunmuştur. Yıllara göre penisilin direnci ise 2003 yılında %4.4, 2004 yılında %5.5, 2005 yılında %0 ve 2006 yılında %4.4 olarak bulunmuş, YDPD ise 2003 yılında %2.2 olup daha sonraki yıllarda rastlanmamıştır. Kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) direnç oranları sırasıyla %10.1, %19, %26.8 ve %49.2 olup, izolatların %12.4'ünde eritromisin, tetrasiklin ve TMP-SMX'e çoklu direnç saptanmıştır. Vankomisine direnç gözlenmemiştir. *H.influenzae* izolatlarında toplam beta-laktamaz pozitiflik oranı %3.3 olup, 2003 yılında %1.6 olarak belirlenen oran 2006 yılında %4'lere yükselmiştir. Beta-laktamaz negatif ampiciline dirençli izolat saptanmamıştır. Tüm izolatlarda kloramfenikol ve sefaklor direnci düşük düzeylerde olmakla birlikte (sırasıyla %2.2 ve %0.7), TMP-SMX direnci %25.5 oranında saptanmıştır. Beta-laktamaz üreten izolatlarda üretmeyenlere kıyasla TMP-SMX'e direnç iki kat daha fazla görülürken, kloramfenikol direncinin %1'den %44.5'e çıktığı görülmüştür. Sonuç olarak, *H.influenzae*'da beta-laktamaz oranlarının yıllar içinde en az iki katına çıkmış olması, bu konudaki izlemin titizlikle yürütülmesi gerektiğini düşündürmektedir. Pnömonokoklarda ise penisilin direncinin değişen 2008 CLSI kriterleri ile %3.5 olarak saptanması ve bunun sadece %0.4'ünün YDPD olması, penisilin hala bu enfeksiyonlarda güvenle

kullanılabileceğini vurgulamaktadır. Yine de belirli aralıklarla yapılacak minimum inhibitör konsantrasyonu düzeyindeki direnç takibi, her ülkenin kendi direnç oranlarını belirlemesi, ampirik tedavide uygun antibiyotiklerin kullanılmasına ve tedavinin daha başarılı olmasına katkı sağlamak açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, penisilin direnci, antibiyotik duyarlılık.

ABSTRACT

This study was aimed to follow up the antibiotic resistance trends in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from clinical specimens between 2003-2006 at Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey. Antibiotic susceptibilities were performed by disk diffusion method, and penicillin susceptibility was determined by E-test (AB Biodisk, Sweden). Results were evaluated by CLSI standards. During this period a total of 258 *S.pneumoniae* and 548 *H.influenzae* were isolated in our laboratory. According to the 2006 CLSI penicillin breakpoints, overall resistance of *S.pneumoniae* isolates to penicillin was 39.9% and intermediate and high level penicillin resistance rates were 30.2% and 9.7%, respectively. The rates of high level penicillin resistant pneumococci by years were 11.1% in 2003; 10.9% in 2004; 6% in 2005, 12.1% in 2006 and except for 2005 no significant change in resistance rates was detected. However, according to the 2008 CLSI penicillin breakpoints, resistance was found to be 3.5%, intermediate and high level penicillin resistance being 3.1% and 0.4%, respectively. While penicillin resistance rates by years were as 4.4% in 2003, 5.5% in 2004, 0% in 2005 and 4.4% in 2006, high level penicillin resistance was detected only in 2003 as 2.2%. Resistance rates of chloramphenicol, erythromycin, tetracycline and trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SMX) were detected as 10.1%, 19%, 26.8% and 49.2%, respectively while erythromycin, tetracycline and TMP-SMX multi-drug resistance was detected in 12.4% of the isolates. No resistance was detected to vancomycin. Beta-lactamase production rate in *H.influenzae* isolates was 3.3%, being 1.6% in 2003 with a raise up to 4% in 2006. No beta-lactamase negative ampicillin-resistant isolate was detected. Although chloramphenicol and cefaclor resistance were in low levels (2.2% and 0.7%, respectively), TMP-SMX resistance was detected as 25.5%. TMP-SMX resistance was two fold more in beta-lactamase producers compared with the non-producers, whereas chloramphenicol resistance revealed a significant increase in beta-lactamase producers (1% versus 44.5%). In conclusion, doubling of beta-lactamase production rate in *H.influenzae* within years indicates the importance of continuous follow-up of antibiotic resistance in specific pathogens. The evaluation of penicillin results obtained for pneumococci according to modified 2008 CLSI criteria revealed that penicillin can still be used effectively in the treatment of pneumococcal respiratory tract infections. Continuous active surveillance of resistance rates provides important data for the determination of the empirical therapy protocols for *S.pneumoniae* and *H.influenzae* infections.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, penicillin resistance, antibiotic susceptibility.

GİRİŞ

Toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli bakteriyel etkenlerinden olan *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'da tedavi genellikle ampirik olmakla birlikte, kullanılan antibiyotiklere karşı son yıllarda hızla direnç artışı gözlenmektedir^{1,2}. Penisilin, yaklaşık yarım yüzyıldır tüm pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olmuştur. Ancak 1970'li yılların başlarında Almanya ve Polonya'dan, daha sonra Avrupa'nın bazı ülkelerinden ve Güney Afrika, Japonya, İngiltere gibi dünyanın pek çok ülkesinden penisiline dirençli suşlar bildirilmiştir. *S.pneumoniae*, sadece artan penisil-

lin direnci nedeniyle değil, aynı zamanda diğer antibiyotiklere giderek artan çoklu direnç geliştirmesiyle de önem taşımaktadır³. *H.influenzae*'da ise beta-laktam antibiyotiklere direnç, ya beta-laktamaz üretimiyle ya da penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP3) değişime bağlı olarak gelişmektedir. Direnç genellikle beta-laktamaz üretimine bağlı olsa da, 1980'li yıllardan sonra beta-laktamaz negatif ampisiline dirençli izolatlar bildirilmeye başlanmıştır⁴.

Bu çalışmada, merkezimizde toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşlarında dört yıllık zaman diliminde direnç oranlarındaki değişimin araştırılması ve bu değişimin Türkiye ve dünya verilerindeki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2003-2006 yılları arasında gelen klinik örneklerden izole edilen 548 *H.influenzae* ve 258 *S.pneumoniae* suşu dahil edildi. İzolatların tanımlanması klasik yöntemlerle yapıldı⁵.

S.pneumoniae'nın kloramfenikol, eritromisin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), tetrasiklin, ofloksasin ve vankomisin duyarlılığı "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine uygun olarak kanlı Mueller-Hinton agarda disk difüzyon yöntemiyle çalışıldı; penisilin duyarlılığı ise E-test (AB Biodisk, İsveç) yöntemi ile saptandı. Çalışmadaki izolatlar hem 2006 CLSI penisilin direnç kriterlerine göre hem de değişen 2008 CLSI değerlerine göre irdelendi^{6,7}. *H.influenzae*'nın ampisilin, ampisilin-sulbaktam, sefaklor, sefotaksim, kloramfenikol, azitromisin ve TMP-SMZ'ye duyarlılıkları Haemophilus Test besiyerinde CLSI kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle çalışıldı. İzolatların beta-laktamaz aktivitesi, nitrosefin (Oxoid, İngiltere) diski ile saptandı. Sonuçlar 2006 CLSI standartlarına göre değerlendirildi⁶.

BULGULAR

Çalışmamızda, 258 *S.pneumoniae* suşunun 222 (%86)'si solunum yolu örneklerinden, 23 (%8.9)'ü kan ve 13 (%5.1)'ü steril vücut sıvılarından izole edilmiştir. Bu izolatlarda en yüksek direnç oranı TMP-SMZ için saptanmıştır (Tablo I). Çalışmamızdaki izolatlar penisilin direnci açısından önceki CLSI kriterlerine göre irdelendiğinde, penisiline dirençli izolatlarda (%39.9), direncin büyük bölümünü (%30.2) düşük düzey penisilin direncinin (DDPD) oluşturduğu gözlenmiştir. Yıllara göre dağılım incelendiğinde, penisilin direncinde belirgin bir değişim görülmemiş, 2005 yılında saptanan %6'lık oran dışında, yüksek düzey penisilin direnci (YDPD) %10'lar civarında saptanmıştır. Aynı izolatlar değişen 2008 CLSI kriterlerine göre irdelendiğinde, penisilin direnci %3.5, DDPD %3.1 ve YDPD %0.4 olarak bulunmuştur. Solunum yolu izolatlarında %41.8 olan penisilin direnci, değiştirilmiş 2008 CLSI kriterlerine göre değerlendirildiğinde %2.8'e düşmüştür. Yıl bazındaki değerlendirmeler Tablo I'de verilmiştir. İzolatların 32 (%12.4)'si eritromisin, tetrasiklin ve TMP-SMZ'ye çoklu direnç göstermektedir. Bu izolatların %6.3'ü kan örneklerinde, diğerleri solunum yolu örneklerinde saptanmıştır.

Tablo I. Yıllara Göre *Streptococcus pneumoniae* İzolatlarında Antibiyotik Direnç Oranları (%)

Antibiyotikler	Yıllar (Toplam izolat sayısı)				Toplam (n= 258)
	2003 (n= 45)	2004 (n= 55)	2005 (n= 67)	2006 (n= 91)	
Penisilin*	40/4.4	32.7/5.5	35.8/0	47.3/4.4	39.9/3.5
Eritromisin	8.9	21.8	14.9	25.3	19
Tetrasiklin	6.7	20	31.3	37.4	26.8
TMP-SMZ	35.6	46.5	37.3	65.9	49.2
Kloramfenikol	6.7	3.6	9	16.5	10.1
Ofloksasin	0	0	0	1.1	0.4
Vankomisin	0	0	0	0	0

* Penisilin için tüm izolatlardaki direnç oranları 2006 CLSI/2008 CLSI kriterlerine göre değerlendirilerek verilmiştir.
TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol.

Tablo II. Yıllara Göre *Haemophilus influenzae* İzolatlarında Antibiyotik Direnç Oranları (%)

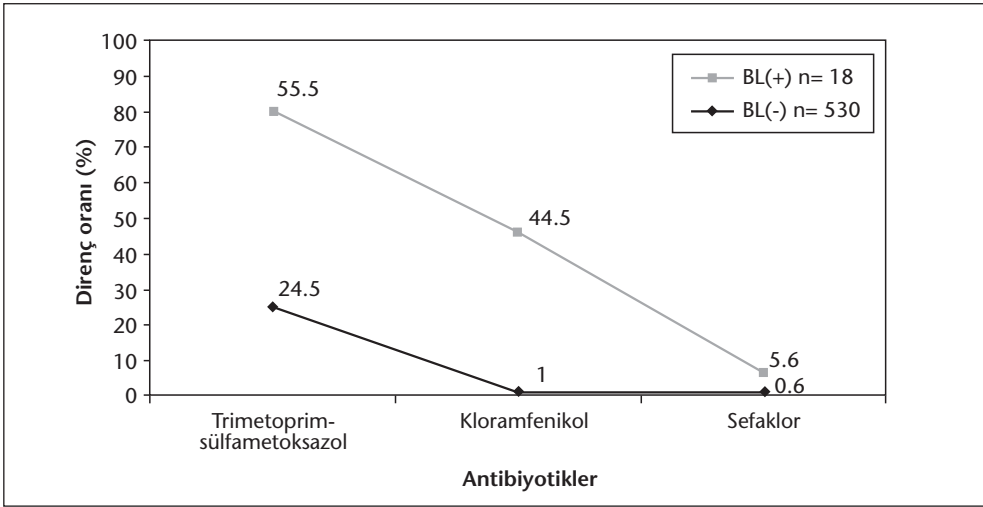
Antibiyotikler	Yıllar (Toplam izolat sayısı)				Toplam (n= 548)
	2003 (n= 126)	2004 (n= 130)	2005 (n= 117)	2006 (n= 175)	
TMP-SMZ	19.2	28.5	23.1	29.7	25.5
Kloramfenikol	0.8	2.3	2.6	2.8	2.2
Ampisilin*	1.6	3.1	4.3	4	3.3
Sefaklor	0	2.3	0	0.6	0.7
Sefotaksim	0	0	0	0	0
Azitromisin	0	0	0	0	0

* Dirençli izolatların tamamı β -laktamaz üreten suşlardır.
TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol.

H.influenzae izolatlarının %93.7'si solunum yolu örneklerinden üretilmiş olup, örneklerin geri kalanını kan (%0.7), steril vücut sıvıları (%1.5), yara (%1) ve kornea sürüntüleri (%2.7) oluşturmuştur. Yıllara göre antibiyotik direnç oranlarındaki değişim Tablo II'de verilmiştir. Ampisilin direnci yalnızca beta-laktamaz üreten suşlarda bulunmuştur. Dolayısıyla, beta-laktamaz üretimi %3.3 olup, yıllara göre %1.6 ile %4.3 arasında değişmektedir. Beta-laktamaz üreten izolatlarda üretmeyenlere kıyasla TMP-SMZ'ye direnç iki kat daha fazla görülürken, kloramfenikole direnç oranının %1'den %44.5'e çıktığı görülmüştür (Şekil 1). Sefaklor (%0.7) ve kloramfenikole (%2.2) oldukça düşük olan direnç oranı TMP-SMZ için %25.5 olarak saptanmıştır. Azitromisin ve sefotaksime dirençli izolat bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Son yıllarda, klinik önemi olan *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* izolatlarının antimikrobiallere karşı gösterdiği direncin tüm dünyada hızla arttığı dikkat çekmektedir^{8,9}. Ülke-



Şekil 1. Beta-laktamaz pozitif ve negatif *H. influenzae* izolatlarında çapraz direnç.

mizde yapılan çalışmalar irdelendiğinde, pnömokoklardaki penisilin direncinin 1996-2005 yılları arasında %29.7'den %38.7'lere ulaştığı gözlenmektedir. Gür ve arkadaşlarının¹⁰ 1996-1997 yıllarında yaptığı çok merkezli bir çalışmada, toplam 256 pnömokok izolatında %29.7 oranında penisiline direnç bildirilmiş ve bunun %3.9'u YDPD olarak tanımlanmıştır. Zarakolu ve arkadaşlarının¹¹ 1999-2000 yılları arasında yaptığı bir çalışmada ise, 142 *S. pneumoniae* izolatının yalnızca birinde YDPD saptanırken, DDPD oranı %38.7 olarak bulunmuştur. Şener ve arkadaşlarının¹² 2004-2005 yılları arasında Türkiye'den 5 şehirden 6 merkezin katılımıyla gerçekleştirdiği çalışmada, penisilin direnci %32.6 olarak bildirilmiş olup, bunların %24.6'sında DDPD, %7.6'sında ise YDPD saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 2003-2006 yılları arasında, 4 yıllık sürede klinik örneklerden izole edilen 258 *S. pneumoniae* suşunda penisiline %39.9 oranında direnç saptanmıştır. Bu oranın, %30.2'sini DDPD, %9.7'sini YDPD oluşturmaktadır. Gür ve arkadaşlarının¹⁰ 1996-1997 yılları arasında yaptığı çok merkezli çalışmada, hastanemize ait pnömokok izolatlarında penisiline direnç oranı %29 iken, bu çalışmamızda, 2003 yılında %40, 2004 yılında %32.7, 2005 yılında %35.8, 2006 yılında %47.3'lere ulaştığı dikkati çekmektedir. Ancak pnömokoklar için 2008 yılı CLSI'da penisilin direnç kriteri menenjit izolatları için aynı kalırken, menenjit dışı izolatlarda değiştirilmiştir. Buna göre değerlendirildiğinde ise bu oranlar 2003, 2004 ve 2006 yıllarında sırasıyla %4.4, %5.5, %4.4 olarak saptanmıştır. Ülkemize ait yukarıda belirtilen penisilin direnci verileri, 2006 ve öncesi CLSI değerlerine göre irdelendiğinde, bizim 2006 CLSI değerlendirmemizle benzerlik göstermektedir. Ancak ülkemiz verileri 2008 CLSI kriterlerine göre değerlendirilirse, bu çalışmada vurguladığımız düşük penisilin direnç değerleri elde edilebilecektir. Benzer şekilde dünyanın farklı yerlerinden değişen penisilin direnç oranlarına ilişkin çalışmalar yayınlanmaktadır. Örneğin; böyle bir çalışmada Amerika'da %25.3 olan direncin %6.8'e, Tayvan'da ise %73.6'dan %4.1'e düştüğü bildirilmiştir¹³. Bu da klinisyenlerin pnömokoklar için penisilini daha güvenli kullanmasını sağlayacaktır.

Pnömonoklarda makrolidler dahil diğer antibiyotiklere de direnç oranı artmaktadır. Dünyada pek çok yerde makrolid direnç oranı penisilin direnç oranı ile paralellik göstermektedir. Jones ve arkadaşlarının¹⁴ yaptığı çok merkezli bir Avrupa çalışmasına göre, Fransa'da suşların yarısından fazlasında makrolid direnci saptanırken, bu oran İtalya ve İspanya'da %30-40, Almanya, Yunanistan ve İngiltere'de ise %10-20 oranlarında bulunmuş; bu direncin penisiline dirençli izolatlarda 2 veya 3 katına çıktığı saptanmıştır. Gür ve arkadaşlarının¹⁵ ülkemizden bizim de içinde bulunduğumuz, dört merkezin katılımıyla 1996-1999 yılları arasında yaptığı çalışmada, pnömonoklarda eritromisin direnci %8 bulunmasına karşın, bizim izolatlarımızda bu oran %17.6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmamızda da, eritromisin direnci %19 olarak saptanmıştır. İzolatların yarısının da TMP-SMZ'ye karşı duyarlılığını kaybetmiş olduğu izlenmiştir. Ülkemizden yapılan diğer çalışmaları da göz önüne aldığımızda, bu antibiyotiğin pnömonok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde yer alamayacağı açıktır. İzolatların %12.4'ü eritromisin, tetrasiklin ve TMP-SMZ'ye çoklu direnç göstermektedir. Bu izolatların %6.3'ü kan örneklerinden, diğerleri solunum yolu örneklerinden saptanmıştır. Artmakta olan çoklu dirence karşın, kinolon direnci tüm dünyada düşük düzeylerde bildirilmektedir. Örneğin, Avrupa'da çok merkezli bir çalışmada florokinolon direnci %1.1 olarak rapor edilmiştir⁸. Benzer şekilde çalışmamızda da, 2006 yılındaki bir izolat hariç ofloksasin direnci (%0.4) saptanmamıştır.

H. influenzae izolatlarında beta-laktamaz üretimi ülkelere göre de oldukça farklılık göstermektedir. Örneğin; Fluit ve arkadaşlarının⁴ yaptığı çok merkezli Avrupa çalışmasında beta-laktamaz oranı; Fransa (%29.1), Portekiz (%38.2) ve İngiltere (%21.2)'de yüksek iken, Almanya (%2), İtalya (%3.3) ve ülkemizde (%5.5) daha düşük olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde bu çalışmamızda da dört yıllık izlemde %1.6 ile %4.3 arasında değişen beta-laktamaz oranları saptanmıştır. Bu arada beta-laktamaz negatif ampisiline dirençli (BLNAD) izolat saptanmamış olması, *H. influenzae* enfeksiyonlarının tedavisi açısından yüz güldürücü sonuçlardır. Buna karşın, TMP-SMZ'ye direnç yüksektir ve yıllara göre bir artış eğilimi göstermektedir. TMP-SMZ'nin, pnömonoklarda olduğu gibi *H. influenzae* izolatlarında da ampirik tedavide kullanımı etkili gözükmemektedir. Beta-laktamaz üreten izolatlarda diğer antibiyotiklere, özellikle TMP-SMZ, sefaklor ve kloramfenikole karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, beta-laktamaz üretmeyen izolatlarda kloramfenikole direnç %1 iken, üretenlerde %44.5 bulunmuştur. Bu çarpıcı direnç değişimi, solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılabilecek oral ilaçlar arasında yer almasa da, kloramfenikol duyarlılığının invaziv enfeksiyonlarda çalışılıp, bildirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, *H. influenzae*'da beta-laktamaz oranlarının yıllar içinde en az iki katına çıkmış olması, bu konudaki izlemin titizlikle yürütülmesi gerektiğini düşündürmektedir. Pnömonoklarda ise penisilin direncinin değişen 2008 CLSI kriterleri ile %3.5 olarak saptanması ve bunun sadece %0.4'ünün YDPD olması, penisilin hala bu enfeksiyonlarda güvenle kullanılabileceğini vurgulamaktadır. Belirli aralıklarla yapılacak minimum inhibitör konsantrasyonu düzeyindeki direnç takibi, her ülkenin kendi direnç oranlarını belirlemesi, ampirik tedavide uygun antibiyotiklerin kullanılmasına ve tedavinin daha başarılı olmasına katkı sağlamak açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Mandell LA. Community acquired pneumoniae: etiology, epidemiology and treatment. Chest 1995; 108: 35-42.
2. Thornsberry C, Sahm DF. Antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens: results of an international surveillance study. Chemotherapy 2000; 46 (Suppl 1): 15-23.
3. Sahm DF, Jones ME, Hickey ML, Diakun DR, Mani SV, Thornsberry C. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in Asia and Europe, 1997-1998. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 457-66.
4. Fluit AC, Florijn A, Verhoef J, Milatovic D. Susceptibility of European beta-lactamase-positive and negative *Haemophilus influenzae* isolates from the periods 1997/1998 and 2002/2003. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 133-8.
5. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 1997, 5th ed. Lippincott Company, Philadelphia.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S16. 16th Informational Supplement, 2006. CLSI, Wayne, PA.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S18. 18th Informational Supplement, 2008. CLSI, Wayne, PA.
8. Felmingham D, White AR, Jacobs MR, et al. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance. J Antimicrob Chemother 2005; 56 (Suppl 2): ii3-ii21.
9. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 229-46.
10. Gur D, Ozalp M, Sumerkan B, 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.
11. Zarakolu P, Söyletir G, Gur D, Unal S. Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 1257-8.
12. Sener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, et al: A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004-2005. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 587-93.
13. Su LH, Wu TL, Kuo AJ, Chia JH, Chiu CH. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* at a university hospital in Taiwan, 2000-07: impact of modified non-meningeal penicillin breakpoints in CLSI M100-S18. Antimicrob Chemother 2009; 64: 336-42.
14. Jones ME, Blosser-Middleton RS, Critchley IA, Karlowsky JA, Thornsberry C, Sahm DF. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000-2001. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 590-9.
15. Gür D, Güçüz B, Haşçelik G, et al. *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in Turkey. J Chemother 2001; 13: 541-5.