

## Hematolojik Kanserli Hastaların Orofarinksinden İzole Edilen Viridans Grubu Streptokoklarda Penisilin Duyarlılığı

*Penicillin Susceptibility of Viridans Group Streptococci Isolated from the Oropharynx of Patients with Hematological Malignancy*

Selda Sayın-Kutlu<sup>1</sup>, Demet Ökke<sup>2</sup>, Melek Demir<sup>3</sup>, Ebru Tepeli<sup>4</sup>, İsmail Sarı<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>2</sup>Doç. Dr. Yaşar Eryılmaz Doğubeyazıt Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

<sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>4</sup>Servegazi Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Denizli, Türkiye

<sup>5</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, hematolojik kanserli hastaların, orofarinksinden izole edilen viridans grubu streptokok (VGS)'lardaki penisilin ve teikoplanin duyarlılığının araştırılması ve penisilin direnci için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Bu prospektif kohort çalışması, hematolojik kanserli hastalarda, Ocak 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında yürütüldü. Hastaların orofarinks kültürleri alındı ve izole edilen VGS'lerdeki azalmış penisilin duyarlılığı için risk faktörleri incelendi.

**Bulgular:** 122 hastanın 75'inin orofarinksinden VGS izole edildi. VGS'lerin penisilin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) 0.047-3 mg/lit olarak saptandı. Bunların 32 (%42.7)'si penisiline duyarlı bulundu. Hiçbir izolatta penisiline karşı yüksek düzey direnç (MİK  $\geq$ 4 mg/lit) saptanmazken, 43 (%57.3)'ünde penisiline azalmış duyarlılık saptandı. Teikoplanin MİK değerleri 0.047-0.94 mg/lit olarak bulundu. Kanser tipi, kanser süresi, eşlik eden hastalıklar, son bir yıl içinde hastanede yatma öyküsü, hastanede yatış sayısı, son altı ay içinde antibiyotik kullanımı, bağışıklığı baskılayıcı tedaviler ve sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin hiçbiri azalmış penisilin duyarlılığıyla ilişkili bulunmadı.

**Sonuçlar:** Hematolojik kanserli hastaların orofarinks florasında yer alan VGS'lerin antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi, ampirik tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Ülkemiz verilerine göre hematolojik kanserli hastalardaki tedavi kılavuzlarını belirleyebilmek için, daha kapsamlı çalışmaların yapılması yararlı olacaktır. *Klinik Dergisi 2012; 25(1): 6-9.*

**Anahtar Sözcükler:** Viridans streptokoklar, penisilin duyarlılığı, hematolojik neoplazmlar.

### Abstract

**Objective:** The objective of this study is to determine the susceptibility to penicillin and teicoplanin of viridans group streptococci (VGS) isolated from the oropharynx of patients with hematological malignancies and to assess the risk factors for penicillin resistance.

**Methods:** This prospective cohort study was conducted between January 2007 and December 2008 in patients with hematological malignancies. Oropharyngeal cultures were obtained and risk factors for reduced susceptibility to penicillin of VGS were analyzed.

**Results:** VGS were isolated from the oropharynx in 75 of 122 patients. Penicillin minimum inhibitor concentration (MIC) range was 0.047-3.0 mg/L. Thirty-two (42.7%) isolates were susceptible to penicillin. High-level penicillin resistance (MIC  $\geq$ 4 mg/L) was determined in none of the isolates. However, 43 (57.3%) of the isolates had reduced susceptibility to penicillin. Teicoplanin MIC range was 0.047-0.94 mg/L. Type and duration of hematological malignancy, presence of comorbidities, previous hospitalization within a year, length of hospital stay, antibiotic use within the previous six months, immunosuppressive drugs, and smoking were not a risk factor for reduced susceptibility to penicillin.

**Conclusions:** The determination of antibiotic susceptibility of VGS in the oropharyngeal flora has significant implications for empirical therapy of the infections in patients with hematological malignancies. It is important to design larger studies to determine a therapeutic guideline based on local data for patients with hematological malignancies. *Klinik Dergisi 2012; 25(1): 6-9.*

**Key Words:** Viridans streptococci, penicillin susceptibility, hematologic neoplasms.

XV. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at the XV<sup>th</sup> Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (23-27 March 2011, Antalya).

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Selda Sayın-Kutlu, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Tel./Phone: +90 258 211 85 85 Faks/Fax: +90 258 213 49 22 E-posta/E-mail: sayinkutlu@yahoo.com

(Geliş / Received: 21 Mayıs / May 2011; Kabul / Accepted: 27 Ocak / January 2012)

doi:10.5152/kd.2012.03

## Giriş

Viridans grubu streptokoklar (VGS), orofarinks, deri, gastrointestinal ve kadın genital sistem florasında yer almaktadır (1-3). Son yıllarda, hematolojik kanserli hastalardaki VGS infeksiyonlarında artış görülmektedir (2,4,5). Virülansları düşük olmasına karşın hematolojik kanserli hastalarda, düşük nötrofil sayısı, kemoterapilere bağlı oral ve gastrointestinal ülserasyonların gelişmesi ve damar içi kateter kullanımı, bu bakterilerin infeksiyon etkeni olmasını kolaylaştırmaktadır (1,2,6,7). Hem daha agresif sitotoksik kemoterapi uygulamalarıyla immünoşüpresyon ve mukoza hasarının artması, hem de son yıllarda VGS'de penisilin direnci artışı, profilaksi ve tedavi rejimlerinde önemli sorun oluşturmaktadır (2,4,6,8).

Febril nötropeni kılavuzlarında ciddi mukoziti olan hastaların empirik tedavisinde, penisiline dirençli VGS'lere bağlı bakteriyemi olasılığı nedeniyle, glikopeptidler önerilmektedir (9,10). Hematolojik kanserli hastaların orofarinks florasında yer alan VGS'lerin antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi, empirik tedavinin belirlenmesinde önemlidir (3). Bu çalışmada hematolojik kanserli hastaların orofarinksinden izole edilen VGS'lerdeki penisilin ve teikoplanin duyarlılığının araştırılması ve direnç için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Bu prospektif kohort çalışması, hematolojik kanserli hastalarda, Ocak 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında yürütüldü. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran ya da kliniğe yeni yatan, hematolojik kanseri bulunan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayıyla yürütüldü. Hastaların demografik özellikleri, kanser tipi, kanser süresi, eşlik eden ek hastalıkları, son bir yıl içinde hastanede yatma öyküsü, bir önceki hastanede yatma zamanı ve süresi, hastanede yatış sayısı, son altı ay içinde antibiyotik kullanımı, kullanılan antibiyotikler, bağışıklığı baskılayıcı tedaviler kaydedildi. Bu hastaların boğaz kültürleri alındı ve %5 koyun kanlı agar ekildi. Kültürde üreyen izolatlar koloni morfolojisi ve hemoliz varlığı yönünden değerlendirildi. Alfa hemoliz saptanan veya hemolizsiz kolonilerden Gram-pozitif kok ve katalaz-negatif olanlar değerlendirilmeye alındı. VGS'ler konvansiyonel yöntemler (optokine duyarlılık, safıralı-eskülinli agar da üreme, %6.5 NaCl'de üreme, pirolidonil arilamidaz [PYR] testleri) ile *Streptococcus pneumoniae* ve D grubu (enterokok ve non-enterokok) streptokoklardan ayırt edildi ve tanımlandı (10). Bu yöntemlerle tanımlanamayan suşlar için VITEK (bioMérieux, Durham, NC) tanımlama sistemi kullanıldı. İzole edilen VGS'lerde penisilin ve teikoplanin duyarlılığı Etest® (AB Biodisk, Solna, İsveç) ile araştırıldı. Duyarlılık sonuçları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre yorumlandı. Penisilin minimum inhibitör konsantrasyonunu (MİK) sınırları duyarlı  $\leq 0.12$  mg/lt, orta düzeyde dirençli  $0.25-2$  mg/lt ve dirençli  $\geq 4$  mg/lt olarak değerlendirildi (12).

Teikoplaninin, VGS'ler için kabul edilmiş duyarlılık sınırı bulunmamaktadır. Bu çalışmada teikoplanin MİK  $\leq 8$  mg/lt olan VGS'ler duyarlı olarak kabul edildi (6,7).

Çalışmaya dahil edilen kişilere ait verilerin kaydedildiği formdaki bilgiler "SPSS for Windows 17" paket programı kullanılarak değerlendirildi. Karşılaştırmalarda t testi,  $\chi^2$  ve Fisher'in kesin testleri kullanılarak  $p < 0.05$  bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hematolojik kanseri olan 122 hastadan boğaz kültürü alındı. Bu hastaların 47'si Gram-negatif bakteri üremesi veya boğaz florası oluşmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Boğaz kültüründe VGS üreyen 75 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastaların kanser tiplerinin en sık olarak sırasıyla kronik lenfoblastik lösemi, multipl myelom ve akut myeloblastik lösemi (AML) olduğu görüldü (Tablo 1). Hastaların 53 (%70.7)'ü erkek, 22 (%29.3)'si kadın ve ortalama yaşları  $52.73 \pm 17.19$  olarak bulundu. Bu hastalardan izole edilen VGS'lerin penisilin MİK değerleri  $0.047-3$  mg/lt olarak saptandı. Hastaların 32 (%42.7)'sinden izole edilen VGS'ler, penisiline duyarlı bulundu. Hiçbir izolatta penisiline karşı yüksek düzey direnç (MİK  $\geq 4$  mg/lt) saptanmazken, 43 (%57.3)'ünde penisiline azalmış duyarlılık saptandı. VGS'lerin hiçbirinde teikoplanin direnci görülmedi ve teikoplanin MİK değerleri  $0.047-0.94$  mg/lt olarak bulundu.

VGS'lerin penisilin duyarlılığına etki edebilecek risk faktörleri incelendi. Penisiline azalmış duyarlılıkla hastaların yaşı, cinsiyeti, kanser tipi, kanser süresi, eşlik eden hastalıklar, son bir yıl içinde hastanede yatma öyküsü, yatış sayısı, son altı ay içinde antibiyotik kullanımı ve özellikle kinolon ve  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklerin kullanımı, bağışıklığı baskılayıcı tedaviler, sitozin arabinozid ve fludarabin kullanımı ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

## İrdeleme

Hematolojik kanserli hastalardaki bakteriyemilerin %10-21'i VGS'lere bağlı olarak gelişmektedir (13-15). Bu hastalarda orofarinks, önemli bir giriş yeridir (1,3,6,16). Richard ve arkadaşları (17), bakteriyemiye neden olan suşun bakteriyemi öncesinde oral kavitede bulunduğunu göstermişlerdir. Oral mukoza bütünlüğünün bozulmasıyla, oral VGS kolonizasyonu ve bakteriyemi gelişmesi arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (3). Bu nedenle oral floradaki VGS'lerin duyarlılıklarının belirlenmesi önemlidir (1,3,6,16).

Çalışmamızda hematolojik kanserli hastaların 75'inin orofarinksinden VGS izole edildi. Bu hastaların 32'sinden (%42.7) izole edilen VGS'lerin, penisiline duyarlı oldukları saptandı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen VGS'lerde penisilin duyarlılığı %45.9 olarak bulunmuştur (18). Bizim sonucumuz bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer olsa da, bu çalışmada hasta özellikleri belirtilmemiştir. Başka bir çalışmada da kan kültürlerinden izole edilen VGS'lerde penisiline karşı yüksek düzey direnç saptanmazken, %50 oranında orta düzey direnç saptanmıştır (19). Keleş ve arkadaşları (20), Elazığ'da kronik sinüzitli hastalardan izole ettikleri VGS'lerde penisilin direncini %19 olarak saptamışlardır. Ulaşabildiğimiz yayınlar arasında ülkemizde hematolojik kanserli hastaları kolonize eden VGS'lerin penisilin ve teikoplanin duyarlılığını araştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Diğer bazı ülkelerde bu hastalarda etken olarak izole edilen VGS'lerdeki penisilin duyarlılığı %44-66 olarak bildirilmiştir (2,4,8,14,15,21).

Çalışmamızda penisiline yüksek düzey direnç saptanmazken, diğer çalışmalarda hematolojik kanserli hastalarda kan dolaşımı infeksiyonu etkeni olarak saptanan VGS'lerde %7-42 oranında penisiline yüksek düzey direnç gösterilmiştir (2,4,8,21,22). Westling ve arkadaşları (23) da, hematolojik kanserli hastaların oral kaviteledeki VGS'lerin %25'inin penisiline dirençli olduğunu bildirmişlerdir.

*S. mitis*, yoğun kemoterapi ve antibiyotik alan hastalarda diğer VGS türlerine ve floradaki diğer bakterilere göre daha ko-

**Tablo 1. Hematolojik Kanserli Hastaların Boğaz Kültürlerinden İzole Edilen VGS'lerin Penisilin Duyarlılığına Etki Edebilecek Faktörlerin Değerlendirilmesi**

Risk Faktörleri	Penisiline Duyarlı n (%)	Azalmış Penisilin Duyarlılığı n (%)	p
Yaş, yıl, ortalama (SS)	54.41 (18.97)	51.49 (15.84)	0.471
Erkek cinsiyet (n=53)	21 (65.6)	32 (74.4)	0.408
<b>Hematolojik kanser tipi</b>			
Akut myeloblastik lösemi (n=12)	3 (9.4)	9 (20.9)	0.216
Akut lenfoblastik lösemi (n=9)	5 (15.6)	4 (9.3)	0.484
Kronik lenfositler lösemi (n=16)	8 (25.0)	8 (18.6)	0.504
Multipl myelom (n=13)	7 (21.9)	6 (14.0)	0.370
Hodgkin lenfoması (n=9)	4 (12.5)	5 (11.6)	1.000
Non-Hodgkin lenfoma (n=10)	3 (9.4)	7 (16.3)	0.502
Diğer* (n=6)	2 (6.3)	4 (9.3)	1.000
Hastalık süresi (ay), ortalama (SS)	22.91 (31.90)	20.47 (22.02)	0.696
Hastanede yatma öyküsü (n=36)	15 (46.9)	21 (48.8)	0.866
Bir önceki hastanede yatma zamanı (ay), ortalama (SS)	3.867 (2.326)	2.476 (1.965)	0.610
Bir önceki hastanede kalış süresi (gün), ortalama (SS)	17.933 (24.534)	19.810 (26.254)	0.820
Hastanede yatma sayısı	2.000 (1.069)	2.191 (1.692)	0.703
Antibiyotik kullanım öyküsü (n=24)	8 (47.1)	16 (72.7)	0.102
β-laktam kullanımı† (n=21)	8 (25.0)	13 (30.2)	0.618
Kinolon kullanımı† (n=11)	2 (6.3)	9 (20.9)	0.103
<b>Altta yatan hastalıklar</b>			
Diabetes mellitus	2 (6.3)	1 (2.3)	0.572
Renal yetmezlik	4 (12.5)	1 (2.3)	0.157
Kronik karaciğer hastalığı	1 (3.1)	3 (7.0)	0.632
İleri yaş (>65 yıl)	9 (28.1)	10 (23.3)	0.632
Kemoterapi	27 (84.4)	38 (88.4)	0.615
Sitozin arabinozid kullanımı	6 (18.8)	10 (23.3)	0.615
Fludarabin kullanımı	5 (15.6)	5 (11.6)	0.963
Steroid tedavisi	7 (21.9)	9 (20.9)	0.921
Sigara kullanımı	9 (28.1)	14 (32.6)	0.680

\*Kronik myeloid lösemi, hafif zincir hastalığı, aplastik anemi.

†Sekiz hasta β-laktam ve kinolon grubu antibiyotikleri birlikte kullanmıştır.

lay çoğalabilmektedir (3). Bu nedenle hematolojik kanserli hastalarda en sık izole edilen VGS, *S. mitis*'tir ve penisilin direnci bu türde daha fazla görülmektedir (2,5,6,8,18,24). Çalışmamızda VGS tür ayrımı yapılmadığı için, bu durum değerlendirilememiştir. Trimetoprim-sülfametoksazol, kinolon ve β-laktamlar gibi antibiyotiklerin kullanımıyla dirençli VGS kolonizasyon ve/veya infeksiyonlarının arttığı gösterilmiştir (23,25-29). Çalışmamızda son altı ayda antibiyotik kullanımı ve kullanılan antibiyotik grubu (β-laktam ve kinolon kullanımı) ile azalmış penisilin duyarlılığı arasında bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hematolojik kanser tipi de VGS infeksiyon sıklığını etkileyebilmektedir. Huang ve arkadaşları (2), diğer kanser tiplerine göre AML'li hastalarda VGS'lere bağlı kan dolaşımı infeksiyonlarının daha sık olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda Westling ve arkadaşları (23)'nın çalışmasıyla benzer olarak kanser tipiyle oral VGS penisilin duyarlılığı arasında ilişki saptanma-

mıştır. Hematolojik kanserli hastalarda kemoterapi ilaçlarının, mukozal hasara neden olmaları, VGS bakteriyemisi için önemli bir risk faktörüdür. Bu ilaçlardan özellikle sitozin arabinozid kullanımıyla VGS bakteriyemisi arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (5,28-30). Paganini ve arkadaşları (5), yüksek doz sitozin arabinozid kullanımının, VGS bakteriyemisi riskini 9.3 kat artırdığını göstermişlerdir. Sitozin arabinozide yapısal olarak benzeyen ve ciddi mukozite neden olan fludarabin, VGS bakteriyemisi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (31). Çalışmamızda ciddi mukozite neden olan bu iki ilacın kullanılmasının, oral floradaki VGS'lerde penisiline duyarlılığı etkilemediği bulunmuştur.

Bazı araştırmacılar tarafından VGS'lerde glikopeptid grubu antibiyotiklere duyarlılık azalması veya direnç bildirilmekle birlikte, çalışmamızda VGS'lerin tamamının, daha önceki birçok çalışmayla benzer olarak, teikoplanine duyarlı olduğu saptandı (6,7,15,18,21,22,32,33).

Hematolojik kanserli hastalarda VGS enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite nedenidir. VGS enfeksiyonu düşünüldüğünde, erken ve uygun ampirik tedavi mortaliteyi azaltmaktadır (3). Çalışmamızda hematolojik kanserli hastaların oral floralarındaki VGS'lerde penisilin ve teikoplanin duyarlılıkları belirlenmiştir. Ülkemiz verilerine göre hematolojik kanserli hastalardaki tedavi kılavuzlarını belirleyebilmek için, daha kapsamlı çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

### Teşekkür

Penisilin ve teikoplanin Etest® şeritlerini sağlayan Sanofi-Aventis İlaçları Ltd. Şti.'ye teşekkür ederiz.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

- Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(11): 1524-9. [CrossRef]
- Huang WT, Chang LY, Hsueh PR, *et al.* Clinical features and complications of viridans streptococci bloodstream infection in pediatric hemato-oncology patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007; 40(4): 349-54.
- Bruckner L, Gigliotti F. Viridans group streptococcal infections among children with cancer and the importance of emerging antibiotic resistance. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006; 17(3): 153-60. [CrossRef]
- Alcaide F, Benítez MA, Carratalà J, Gudiol F, Liñares J, Martín R. In vitro activities of the new ketolide HMR 3647 (telithromycin) in comparison with those of eight other antibiotics against viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(2): 624-6. [CrossRef]
- Paganini H, Staffolani V, Zubizarreta P, Casimir L, Lopardo H, Luppino V. Viridans streptococci bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case-control study of predisposing factors. *Eur J Cancer.* 2003; 39(9): 1284-9. [CrossRef]
- Wisplinghoff H, Reinert RR, Cornely O, Seifert H. Molecular relationships and antimicrobial susceptibilities of viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. *J Clin Microbiol.* 1999; 37(6): 1876-80.
- Presterl E, Grisold AJ, Reichmann S, Hirschl AM, Georgopoulos A, Graninger W. Viridans streptococci in endocarditis and neutropenic sepsis: biofilm formation and effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55(1): 45-50. [CrossRef]
- Alcaide F, Carratalà J, Liñares J, Gudiol F, Martín R. In vitro activities of eight macrolide antibiotics and RP-59500 (quinupristin-dalfopristin) against viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40(9): 2117-20.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(4): e56-93. [CrossRef]
- Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropeni hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora.* 2004; 9(1): 5-28.
- Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15(4): 613-30. [CrossRef]
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Seventeenth Informational Supplement.* CLSI Document M100-S17. Wayne, PA: CLSI, 2007.
- Persson L, Vikerfors T, Sjöberg L, Engvall P, Tidefelt U. Increased incidence of bacteraemia due to viridans streptococci in an unselected population of patients with acute myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis.* 2000; 32(6): 615-21. [CrossRef]
- Rolston KV, Yadegarynia D, Kontoyiannis DP, Raad II, Ho DH. The spectrum of Gram-positive bloodstream infections in patients with hematologic malignancies, and the in vitro activity of various quinolones against Gram-positive bacteria isolated from cancer patients. *Int J Infect Dis.* 2006; 10(3): 223-30. [CrossRef]
- Marron A, Carratalà J, González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Serious complications of bacteremia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(5): 1126-30. [CrossRef]
- Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40(4): 891-4.
- Richard P, Amador Del Valle G, Moreau P, *et al.* Viridans streptococcal bacteraemia in patients with neutropenia. *Lancet.* 1995; 345(8965): 1607-9. [CrossRef]
- Ergin A, Ercis S, Haşçelik G. Macrolide resistance mechanisms and in vitro susceptibility patterns of viridans group streptococci isolated from blood cultures. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(1): 139-41. [CrossRef]
- Mete B, Murtezaoğlu A, Öztürk R, *et al.* Hemokültürlerden üretilen viridans streptokokların penisiline direnç durumu [Özet]. In: *X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (15-19 Ekim 2001, Adana) Program Kitabı.* İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001: 281.
- Keleş E, Aral M, Alpay HC. Antibiotic sensitivities of Streptococcus pneumoniae, viridans streptococci, and group A hemolytic streptococci isolated from the maxillary and ethmoid sinuses. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.* 2006; 16(1): 18-24.
- Lyytikäinen O, Rautio M, Carlson P, *et al.* Nosocomial bloodstream infections due to viridans streptococci in haematological and non-haematological patients: species distribution and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(4): 631-4. [CrossRef]
- Han XY, Kamana M, Rolston KV. Viridans streptococci isolated by culture from blood of cancer patients: clinical and microbiologic analysis of 50 cases. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(1): 160-5. [CrossRef]
- Westling K, Julander I, Ljungman P, Heimdahl A, Thalme A, Nord CE. Reduced susceptibility to penicillin of viridans group streptococci in the oral cavity of patients with haematological disease. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(10): 899-903. [CrossRef]
- Ahmed R, Hassall T, Morland B, Gray J. Viridans streptococcus bacteraemia in children on chemotherapy for cancer: an underestimated problem. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 20(6): 439-44. [CrossRef]
- Bruckner LB, Korones DN, Karnauchow T, Hardy DJ, Gigliotti F. High incidence of penicillin resistance among alpha-hemolytic streptococci isolated from the blood of children with cancer. *J Pediatr.* 2002; 140(1): 20-6. [CrossRef]
- Ghaffar F, Friedland IR, Katz K, *et al.* Increased carriage of resistant non-pneumococcal alpha-hemolytic streptococci after antibiotic therapy. *J Pediatr.* 1999; 135(5): 618-23. [CrossRef]
- Carratalà J, Alcaide F, Fernández-Sevilla A, Corbella X, Liñares J, Gudiol F. Bacteremia due to viridans streptococci that are highly resistant to penicillin: increase among neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(5): 1169-73. [CrossRef]
- Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med.* 1994; 97(3): 256-64. [CrossRef]
- Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, *et al.* Epidemiology and risk factors for gram-positive coccil infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(2): 149-58. [CrossRef]
- Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia.* 2004; 18(1): 72-7. [CrossRef]
- Jaffe D, Jakubowski A, Sepkowitz K, *et al.* Prevention of peritransplantation viridans streptococcal bacteremia with early vancomycin administration: a single-center observational cohort study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(11): 1625-32. [CrossRef]
- Prabhu RM, Piper KE, Baddour LM, Steckelberg JM, Wilson WR, Patel R. Antimicrobial susceptibility patterns among viridans group streptococcal isolates from infective endocarditis patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(11): 4463-5. [CrossRef]
- Baker CN, Thornsberry C. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus mutans isolated from patients with endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974; 5(3): 268-71. [CrossRef]