

# 肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法） 使用说明书

## 【产品名称】

通用名称：肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法）

商品名称：Streptococcus pneumoniae Test

## 【包装规格】

22 人份/盒。

## 【预期用途】

肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法）是一种体外快速免疫层析(ICT)试验，用于检测肺炎病人尿液和脑膜炎病人脑脊液（CSF）中的肺炎链球菌抗原，与培养等其他方法结合，用于肺炎球菌性肺炎和肺炎球菌性脑膜炎的辅助诊断。

肺炎链球菌是社区获得性肺炎的主因，并且可能是不明原因社区获得性肺炎的重要致病原<sup>1,2</sup>。肺炎球菌性肺炎的病死率高达 30%，这取决于菌血症、年龄和潜在性疾病<sup>1,3</sup>。如果未得到正确诊断和治疗，肺炎链球菌感染可导致菌血症、脑膜炎、心包炎、脓胸、暴发性紫癜、心内膜炎和/或关节炎<sup>4,5</sup>。

肺炎球菌性脑膜炎常导致不可逆转的脑损伤或脑死亡，它既可作为其他肺炎球菌感染的并发症出现，也可单独出现<sup>6</sup>。各个年龄段人群均可感染，但更常见于 5 岁以下儿童、青少年和老年人<sup>7</sup>。病程进展快速，数小时内可从轻度疾病转为昏迷，这就使得即刻做出诊断，立即动用抗菌素进行治疗显得尤为重要。尽管采用了适当的抗生素治疗几天后还是会有 20%-30%的肺炎球菌性脑膜炎病人会死掉<sup>6</sup>。病死率在小儿和高龄病人中甚至更高<sup>6</sup>。

华南生物工程有限公司肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法）为肺炎球菌性肺炎的诊断提供了一种简便快速的诊断方法，该方法所用检测样品为尿液，尿液的收集、贮存和运输都非常方便，该实验通过对脑脊液进行检测也可对肺炎球菌性脑膜炎做出及时高度准确的诊断。

## 【检验原理】

肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法）是一种薄膜免疫层析试验，用于检测人类尿液和脑脊液中肺炎球菌的可溶性抗原。兔抗肺炎链球菌抗体被吸附到硝酸纤维素膜上作为样本线，对照抗体作为另一条线吸附到同一膜上。结合有可视粒子的兔抗肺炎链球菌抗体和抗种抗体干燥结合到惰性纤维支持物上，形成的结合物垫和带条纹的膜结合到一起组成检测条。检测条和放拭子标本的孔位于一个书形铰链状检测卡的两侧。

试验时，将拭子浸入标本中（尿液或脑脊液），取出，然后插入检测卡中，从滴瓶中加入 A 试剂（一种缓冲液），将检测卡闭合，使样本和检测条相触。样本中存在的肺炎链球菌抗原与抗肺炎链球菌抗体结合物结合，形成的抗原结合物复合物被固定的抗肺炎链球菌抗体捕获，形成样本线。固定的对照抗体捕获种属抗体结合物，形成对照线。

试验结果可通过紫红色线的出现与否来解释。阳性结果（取决于标本中存在的抗原浓度）在 15 分钟读数时，会检测出样本线和对照线。阴性结果，15 分钟读数时只出现对照线，表示标本中未检测到肺炎链球菌抗原。如果对照线未出现，不管样本线出现与否，都视为无效结果。

## 【主要组成成分】

- ① 检测卡 包被有纯化的兔抗肺炎链球菌 C-多糖抗体、用专门方法结合到抗肺炎链球菌抗体上的胶体金粒子、鸡 IgY、用专门方法结合到驴抗鸡抗体上的胶体金粒子
- ② A 试剂 枸橼酸盐/带有十二烷基磺酸钠的磷酸盐缓冲液，吐温 20，叠氮钠。
- ③ 样本拭子 专用于华南生物工程有限公司肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法）（不接触人体，用于蘸取已经采集好的尿液或脑

脊液)。不要使用其他拭子。

- ④ 阳性对照拭子 加热灭活的肺炎链球菌抗原干燥结合到拭子上
- ⑤ 阴性对照拭子 肺炎链球菌阴性拭子

### 【储存条件及有效期】

试剂盒储存于 2-30℃，有效期为 24 个月。

### 【样本要求】

在做华南生物工程有限公司肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法）前，将所有标本平衡至室温（15-30℃）。测试前，要将标本轻轻旋匀。

### 尿液（用于肺炎诊断）

将尿液收集在标准容器中。收集后，如果 24 小时内测定，室温保存（15-30℃）。此外，将尿液在 2-8℃ 保存或冷冻保存，可存放 14 天。硼酸可用作防腐剂。

必要时，可将尿液标本用防漏容器在 2-8℃ 或冷冻条件下运送。

### 脑脊液（用于脑膜炎诊断）

根据标准程序收集脑脊液，测试前脑脊液在室温（15-30℃）只能贮存 24 小时。冷藏（2-8℃）或冷冻（-20℃）可贮存至 1 周。

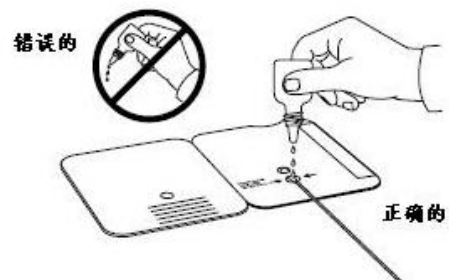
### 【检验方法】

检测肺炎球菌肺炎时用尿液标本，检测肺炎球菌性脑膜炎时用脑脊液标本。

注：测试液性标本时用 3 滴 A 试剂。

1. 将病人标本和/或液状对照品放至室温（15-30℃），轻轻混匀。测试前从包装袋中取出检测卡平放。
2. 将 1 根 Binax 样本拭子浸入要测试的标本中，完全浸没拭子头。如果拭子有滴水，将拭子靠在收集容器的边上，排去多余的液体。
3. 检测卡内部的右手边有两个孔，将拭子插入底部的孔中（拭子孔），稳步向前推，使整个拭子头在上部的孔中可见，不要取出拭子。
4. 垂直持放 A 试剂瓶，高出检测卡上方 1/2 到 1 英寸，慢慢向底部的孔中加入 3 滴 A 试剂。
5. 立即从检测卡的右缘揭去粘附衬，封闭检测卡，过 15 分钟在窗口判读结果。15 分钟后读取的结果可能不准确。然而，有些阳性病人不到 15 分钟就出现可见样品线。

注意：只能使用本试剂盒提供的样本拭子，不要使用其它拭子。为方便起见，在拭子柄上做了切痕，在闭合检测卡时可能会将拭子柄折断。操作时不要使拭子柄从孔中脱出。



### 质量控制

#### 日常质量控制：

华南生物工程有限公司肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法）中含有阳性和阴性过程对照品。作为日常质量控制，制造商的最低要求

是：每天的第 1 份样本都要记录过程对照结果。

### 阳性过程对照

对照位置的紫红色线可被看作是内部阳性过程对照，如果毛细管流动畅通，检测卡功能完整，这条线始终会出现。

### 阴性过程对照

结果窗口的清晰背景色是阴性背景对照。窗口的背景色在 15 分钟内应当是淡紫红色到白色，不应干扰结果的判读。

### 外在阴阳性对照：

良好试验室操作规范建议用阴阳性对照来保证试剂的功效和操作正确。监测整个反应的阴性拭子和阳性拭子试剂盒中都有提供，应当用对照拭子测定程序测定。每打开一个试剂盒都要做拭子对照，这也是你所在实验室的标准质量控制程序要求的。其他对照可根据地方、州和/或联邦法规或鉴定组织的要求进行。

如果没有获得预期对照结果，请不要报告病人结果。检查操作步骤，重做对照测试或与 Inverness Medical 联系。





### 对照拭子程序

#### 华南生物工程有限公司拭子对照

**注意：对照拭子用 6 滴 A 试剂**

1. 用前将检测卡从包装袋中取出，平放。
2. 在检测卡的右手边有 2 个孔，将拭子插入底部的孔中，平稳向前推使拭子头在上部的孔中完全可见，不要取出拭子。
3. 垂直持 A 试剂瓶，高于检测卡 1/2 到 1 英寸，慢慢加入 6 滴 A 试剂到底部的孔中。
4. 立即从检测卡的右缘揭去粘附衬，封闭检测卡，15 分钟时在窗口中读取结果。超过 15 分钟读取的结果可能不准确。然而，阳性对照拭子样本线 15 分钟内就可能看到。

### 【检验结果的解释】

 <p>紫红色对照线 紫红色样本线</p>	在窗口的上半部分将出现一条紫红色对照线，表示结果阴性。对照线表示试验的检测过程是正确的，只是未检测到肺炎链球菌抗原。	<b>尿液阴性：</b> 肺炎球菌推定为阴性，提示无现行或新近肺炎球菌感染。由于标本中存在的抗原可能在检测限以下，不能排除肺炎链球菌引起的感染。 <b>脑脊液阴性：</b> 脑膜炎球菌推定为阴性。由于标本中的抗原可能在检测限以下，由肺炎链球菌引起的感染不能被排除。
 <p>紫红色对照线 紫红色样本线</p>	将出现两条紫红色线，表示检测到抗原。抗原水平低的标本可能出现一条暗淡的线。任何可见线都表示阳性。	<b>尿液阳性：</b> 肺炎球菌阳性 <b>脑脊液阳性：</b> 脑膜炎球菌阳性
 <p>没有线条出现</p>  <p>仅有样本线</p>	如果没有线条出现，或仅出现样本线，测定是无效的。	无效试验应当重做。

### 【检验方法的局限性】

华南生物工程有限公司肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法）仅用尿液和脑脊液标本验证过，其他可能含有肺炎链球菌抗原的标本（例如血浆或其他体液）尚未进行过评价。

华南生物工程有限公司试验阴性不能排除肺炎链球菌感染，因此，该项结果，还有培养结果，血清学或其他抗原检测方法学应当结合临床结果作出准确诊断。

未对服用抗生素超过 24 小时的病人或新近完成一个抗菌治疗的病人用华南生物工程有限公司肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法）

进行过评价，也未对非处方药对肺炎球菌性脑膜炎病人的影响进行确定。

使用肺炎链球菌疫苗后 48 小时内可能对尿液中 华南生物工程有限公司肺炎链球菌抗原检测试剂盒（胶体金法）造成假阳性结果。疫苗对肺炎球菌脑膜炎患者的影响未做确定。因此，建议使用肺炎链球菌疫苗后 5 天内不要进行华南生物工程有限公司肺炎链球菌检测。华南生物工程有限公司试验对小儿尿液的准确性还未得到证实，另一方面，对小儿脑脊液的性能已得到了证实（见脑脊液-性能数据）。

**【产品性能指标】**

**性能数据-尿液  
分析敏感性**

**血清型评估**

代表 23 个肺炎链球菌血清型的 44 株分离菌株引起了美国乃至全世界 90%以上肺炎球菌感染。他们都在培养基上生长且在 10<sup>5</sup> 细胞/ml 时华南生物工程有限公司试验阳性。

**检测限**

NOW 试验的检测限(LOD)定义为 95%的次数出现阳性结果的阳性尿液的稀释度，是通过将已知病人阳性尿液标本做多倍稀释并用 NOW 试验进行检测而确定的。

每个稀释度共做 100-200 次测定，5 个操作者对每个稀释度的 20-40 个检测卡进行解释。下列结果把 1:250 稀释度作为 NOW 试验的检测限。

尿稀释度	每次测定阳性结果	总检测
1:200	100/100	100%
1:250	95/100	95%
1:300	160/200	80%
1:400	44/100	44%
1:600	8/100	8%

**临床敏感性和特异性（回顾性研究）**

作为回顾性研究的一部分，在 3 家机构中，收集了 35 份血培养阳性肺炎球菌肺炎病人和 338 份血培养阴性肺炎球菌肺炎病人的尿标本（共 373 个病人），用华南生物工程有限公司试验进行评估。用标准方法推算华南生物工程有限公司试验性能。敏感性是 86%，特异性为 94%，总准确度是 93%，95%可信区间如下所示。

	血 培养					
	+    -					
NOW +		<table border="1"> <tr> <td>30</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>317</td> </tr> </table>	30	21	5	317
30	21					
5	317					
结果 -						

敏感性=86%      (71%-94%)  
特异性=94%      (91%-96%)  
准确度=93%      (90%-95%)

**临床敏感性和特异性（前瞻性研究）**

分别在 7 个中心进行的前瞻性研究中，从有下呼吸道症状或脓毒症的住院和门诊病人以及其他可疑肺炎球菌肺炎病人中收集了 215 份尿标本，对华南生物工程有限公司试验进行了评估。血培养阳性的病人被视为有肺炎球菌肺炎。

用华南生物工程有限公司试验对住院病人和门诊病人进行了同等测试。95%可信区间如下。

门诊性能	
血 培养	
+    -	

NOW +

19	25
2	90

结果 -

敏感性=90% (70%-97%)  
 特异性=78% (70%-85%)  
 准确度=80% (72%-86%)

住院病人性能  
 血 培养  
 + -

NOW +

9	20
1	49

结果 -

敏感性=90% (60%-98%)  
 特异性=71% (59%-80%)  
 准确度=73% (62%-82%)

### 交叉反应性

#### 尿液检测

在上面的回顾性研究中，从 338 位阴性病人中分离出 270 种微生物。165 种分离自尿道感染病人的微生物中，15 种（9%）产生了阳性结果：2/2 阴沟肠杆菌，1/2 金黄色葡萄球菌，1/1 链球菌（非 A 非 B 群），1/1 链球菌（非 D 群），1/17 链球菌（D 群），1/3 斯氏普罗威登斯菌，5/78 大肠埃希氏菌，3 例未鉴定菌。从肺炎病人分离出的 59 株细菌中，3 株（5%）是阳性的，包括 1/3 堪萨斯分枝杆菌和 2/15 结核分枝杆菌。从菌血症病人分离的 41 例微生物中 1 例（2%）奇异变形杆菌产生的结果是阳性的。与 5 例脓胸分离菌无交叉反应性。最后，从不明原因感染病人收集的尿标本中 4/100 是阳性的。

由于本研究是回顾性的，进行测试的各种感染病人的数量是有限的，且各人的病史不祥，因此，不能排除存在肺炎链球菌混合感染的情况。当用纯培养进行测试时（资料如下），这些微生物在 NOW 试验中均未产生交叉反应性。

#### 全微生物检测

为了确定华南生物工程有限公司试验的分析特异性，收集了 144 份交叉反应物，包括与肺炎有关的微生物和那些可能作为正常菌群在泌尿生殖道发现的微生物，以及引起尿道感染的微生物。所有微生物都在 10<sup>6</sup> 到 10<sup>9</sup>CFU/ml 用华南生物工程有限公司试验进行了评估，在 144 例微生物中有 143 例无交叉反应性，唯一阳性的微生物是缓和链球菌，由于它和华南生物工程有限公司试验有共同抗原，交叉反应是可预期的。缓和链球菌与心内膜炎有关，而非肺炎，不可能频繁出现在 NOW 试验测试人群中<sup>8</sup>。下列生物经过测试且结果为阴性。当检测出不止一株时，用数字列在括号内。

- 不动杆菌 (4) 荚膜组织胞浆菌\* (2) 普通变形杆菌 (2)
- 腺病毒\* 产酸克雷白菌 (2) 斯氏普罗威登斯菌 粪产碱杆菌
- 肺炎克雷白菌 (3) 假单胞菌属 (7) 乳酸杆菌 (5)
- 呼吸道合胞病毒\* 皮炎芽生菌\* 嗜肺军团菌 鼻病毒\*
- 百日咳鲍特菌 产单核细胞李斯特菌 沙门菌 (4) 卡他布兰汉菌
- Luteus 细球菌 (2) 黏质沙雷氏菌 白色假丝酵母菌 (3) 奥斯陆莫拉菌
- 鞘胺醇杆菌属 multivorum 星形假丝酵母菌 摩根菌 金黄色葡萄球菌
- 厌氧孢子菌\* 堪萨斯分枝杆菌 葡萄球菌 (8) 棒状杆菌属 (3)
- 结核分枝杆菌 寡养单胞菌属 阴沟肠杆菌 (4)
- 支原体\* (3) 咽颊链球菌 ◊ ● avium 肠球菌 ◊ 灰色奈瑟氏菌
- 牛链球菌 ◊ durans 肠球菌 ◊ 淋病奈瑟氏菌
- A 群链球菌 ● 粪肠球菌 ◊ lactamica 奈瑟氏菌 B 群链球菌 ◊ ●
- (8) 大肠埃希氏菌 (8) 脑膜炎奈瑟氏菌 C 群链球菌 ◊ ●
- Escherichia hemannii (2) 多糖奈瑟菌 F 群链球菌 ◊ ● 黄杆菌属

(2)浅黄色奈瑟氏菌 G 群链球菌◇● 阴道加德纳氏菌 诺卡菌属\*  
 变异链球菌 ◇● 流感嗜血杆菌 (10)巴西副球孢子菌\*  
 副血链球菌 ◇● 副流感病毒 \* (2)  
 血链球菌◇● 副流感嗜血杆菌(2)  
 阴道毛滴虫(2)  
 \*来自 CDC 的纯培养, 据认定为高浓度。  
 ◇非 A 非 B 链球菌(总株数是 16)  
 ●非 D 群链球菌(总株数是 17)

### 干扰物质

用华南生物工程有限公司肺炎链球菌试验对白细胞数 (每低倍镜视野的数量)、红细胞数(每低倍镜视野的数量)\*、蛋白 (500mg/dl)、糖 (>2000 mg/dl)、混浊度升高的尿液标本进行了评估, 发现对试验性能没有造成影响。

\*注: 一份含有较多红细胞的尿液由于检测膜的过度显色掩盖了线条的出现产生了无效结果。

### 重复性研究

分别在 3 家床边护理机构用一组含阴性、弱阳性、阳性、强阳性的单盲编码标本对华南生物工程有限公司肺炎链球菌抗原检测试剂盒 (胶体金法) 进行单盲研究。含有硼酸和不含硼酸的样本都进行了测试。参与者在 3 天内对每一标本进行多次测试。359 份测试标本中有 357 份 (99.4%) 产生了预期结果。

## 脑脊液性能资料

### 分析敏感性

#### 检测限

NOW 试验的检测限 (LOD) 通过 NOW 试验中多次测定肺炎链球菌稀释液而确立。

对每个稀释度做 100 次测定, 由 10 个操作者对每个稀释度的 10 个检测卡进行解释。下面的结果把  $5 \times 10^4$  细胞/ml 作为 NOW 试验的检测限。

肺炎链球菌浓度	每次测定阳性结果	总检测
$7.5 \times 10^4$ 细胞/ml	100/100	100%
<b><math>5 \times 10^4</math> 细胞/ml</b>	<b>100/100</b>	<b>100%</b>
$3 \times 10^4$ 细胞/ml	91/100	91%
$1.5 \times 10^4$ 细胞/ml	44/100	44%
0 细胞/ml	0/100	0%

### 血清学评价

将在培养基上生长的与肺侵袭性疾病相关的最常见的 4 个血清型 (6, 14, 19, 23) 用脑脊液稀释至  $5 \times 10^4$  细胞/ml, 并用华南生物工程有限公司试验测试。14 个操作者每人对每个血清型的 10 个检测卡结果进行解释, 共计解释 140 个检测卡, 所有这 4 个血清型在检测限 ( $5 \times 10^4$  细胞/ml) 100% 被检测了出来。

### 临床敏感性和特异性

在一个多中心 (4) 的前瞻性研究中, 用华南生物工程有限公司试验对 590 例有脑膜炎症状或打算做腰穿刺的住院和门诊病人的脑脊液标本进行评估。脑脊液培养阳性的病人视为有肺炎球菌性脑膜炎。

用标准方法对华南生物工程有限公司的试验性能进行推算, 特异性是 99% (557/560), 95% 可信区间是 98%-100%, 敏感性是 97% (29/30), 95% 可信区间是 84%-100%。华南生物工程有限公司试验未检测出来的唯一培养阳性标本据报道只产生了 2 个菌落。

脑脊液 培养

+ -

NOWR +

29	3
1	557

结果 -

敏感性=97% (84%-100%)

特异性=99% (98%-100%)

准确度=99% (98%-100%)

### 交叉反应性

### 脑脊液检测

在上面的前瞻性研究中，肺炎链球菌阴性脑脊液标本中的 61 份分离出了肠病毒或细菌，其中 60 份用 华南生物工程有限公司B试验检测阴性，特异性是 98%，唯一阳性标本含有肠球菌。然而，另一份含肠球菌的脑脊液用华南生物工程有限公司试验测试结果为阴性，同全微生物培养结果一致（全微生物检测参下）

从脑脊液中分离的细菌/病毒	测试样本数	特异性
肠病毒	24	100%
不动杆菌	3	100%
新型隐球菌	1	100%
白喉棒状杆菌	1	100%
肠杆菌	2	100%

肠球菌	2	50%
大肠埃希菌	2	100%
B 群流感嗜血杆菌	1	100%
肺炎克雷伯菌	2	100%
摩根菌	1	100%
脑膜炎奈瑟氏菌	3	100%
凝固酶阴性葡萄球菌	9	100%
凝固酶阳性葡萄球菌	2	100%
表皮葡萄球菌	2	100%
A 群链球菌	1	100%
B 群链球菌	1	100%
Viridans 链球菌	4	100%
总特异性	61	98%

### 全微生物检测

除了在前瞻性研究中遇室的细菌和病毒感染， Binax 搜集了一组潜在交叉反应物，包括最常见的细菌性和病毒性脑膜炎致病因子，在 华南生物工程有限公司试验中对浓度范围从  $10^7$  到  $10^8$ CFU/ml 的所有细菌进行了评估，对病毒在大于或等于  $10^5$ I.U./ml 水平进行了测试。华南生物工程有限公司试验显示的特异性是 100%，所有参加测试的病毒和细菌产生的结果均为阴性。

Burkitt's 淋巴瘤(Epstein Barr)	嗜血杆菌
柯萨奇 A7 病毒	非典型 (35891)
柯萨奇 B3 病毒	单纯疱疹病毒 1 型
埃可病毒、	单纯疱疹病毒 2 型
粪肠球菌	产单核细胞李斯特菌 (19115)
A 群流感嗜血杆菌	产单核细胞李斯特菌 (19424)
B 群流感嗜血杆菌	脑膜炎奈瑟氏菌 A 血清型
C 群流感嗜血杆菌	0 脑膜炎奈瑟氏菌 B 血清型
D 群流感嗜血杆菌	脑膜炎奈瑟氏菌 C 血清型
E 群流感嗜血杆菌	脑膜炎奈瑟氏菌 D 血清型

F 群流感嗜血杆菌  
流感嗜血杆菌  
非典型（51997）

脑膜炎奈瑟氏菌 L 血清型  
口腔链球菌（35037）

### 干扰物质

有较高白细胞（ $1 \times 10^4$  细胞/ml），红细胞（30 细胞/ $\mu$ l）蛋白（3g/dl），胆红素（100 $\mu$ g/ml）的脑脊液标本用华南生物工程有限公司肺炎链球菌检测试验进行评价，未发现对试验性能有影响。

### 重复性研究

分别在 3 家实验室对一组包括阴性、弱阳性、阳性样本的标本单盲编号，用 华南生物工程有限公司肺炎链球菌检测试验进行单盲研究。3 天中对每一样本进行多次测定。270 份样本 100%得到了预期结果。

### 【注意事项】

对照拭子需要加 6 滴 A 液，病人标本需要加 3 滴 A 液。

1. 无效结果，无对照线出现，A 液加量不足时会出现。一定要加入足够量液体，将小瓶垂直持于拭子孔上方 1/2-1 英寸处，慢慢滴加，使液体自由落下。
2. 仅供体外诊断用。
3. 检测卡密封在包装袋中，如果包装破损或开封，请不要使用。用前从包中取出检测卡，不要触摸检测卡的反应区。
4. 不要使用过期试剂。
5. 不要将不同批号试剂混合使用。
6. 使用试剂盒中提供的拭子。不要使用其他拭子。
7. 尽管制备对照拭子的溶液用标准方法进行了灭活，病人样本、对照品和检测卡仍应视为能传播疾病的物质，遵照已建立的预防微生物危害的措施做适当处理。
8. 此试验所用尿液标本不要求必须是清洁的，因此，用于该试验的标本可能不适于做细菌培养。
9. 一旦拭子浸入脑脊液标本中，样本不再是无菌的，可能不再适于做细菌培养。如果脑脊液标本要做培养，要么先做培养，要么将脑脊液标本分开。

### 【参考文献】

- 1) Plouffe, J., S. Moore, R. Davis, R. Facklam. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* blood culture isolates from adults in Franklin County, Ohio. J. Clin. Microbiology 1994; 32:16061607.
- 2) A. RuizGonzalez, MD, M. Falguera, MD, A. Nogues, MD, M. RubioCaballero, MD. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with communityacquired pneumonia. Am. J. of Med. 1999; 106:385390.
- 3) Holmberg, H., A. Krook, A. Sjogren. Determination of antibodies to pneumococcal C polysaccharide in patients with community-acquired pneumonia. J. Clin. Microbiology 1985; 22:808814.
- 4) Johnston, Jr., R. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia. Rev. of Infect. Diseases 1991; 13(Suppl 6):S509S517.