

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SUŞLARININ
DİRENÇ PATERNİ**

Dr. Özlem BÜYÜKÇELİK

DOKTORA TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Akgün YAMAN**

ADANA 2011

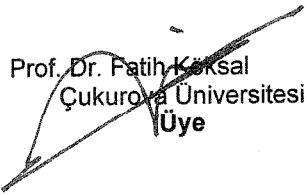
KABUL VE ONAY

Tıbbi Mikrobiyoloji Doktora Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan
“ Klinik örneklenden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının direnç paterni”
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 14/07/2011

TEZ SINAV JÜRİSİ


Prof. Dr. Akın Yaman
Çukurova Üniversitesi
Başkan


Prof. Dr. Fatih Kaksal
Çukurova Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Fügen Yarkin Yıldırım
Çukurova Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Emre Alhan
Çukurova Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Gönöl Aslan
Mersin Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun/...../..... tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Halil Kasap
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Mikrobiyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimim süresince destek ve ilgisini esirgemeyen yetişmemde büyük emekleri ve katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Fatih Köksal, Prof. Dr. Kadri Özcan, Prof. Dr. Fügen Yarkin, Prof. Dr. Akgün Yaman ve Prof. Dr. Macit İlkit'e;

Tez konumun belirlenmesinde ve yürütülmesinde destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım doktora eğitimim süresince yakın ilgisini ve anlayışını her zaman hissettiğim tez danışmanım sayın Prof. Dr. Akgün Yaman'a,

Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunduğum süre içerisinde ve sonrasında tezimin her aşamasındaki ilgisinden ve yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Filiz Kibar' a, her konuda beni hiç yalnız bırakmayan sevgili arkadaşlarım Mikrobiyoloji uzmanı Dr. Aygül Turaç Biçer ve doktora öğrencisi Ebru Öksün'e, değerli katkılarından dolayı doktora öğrencisi Pınar Etiz' e ve laborant Hatice Hanta'ya ayrıca mikrobiyoloji biriminde çalışan tüm laborant arkadaşlara;

Eğitim süresince her zaman yardımlarını gördüğüm bölüm sekreterimiz Suna Gökmen' e,

Değerli asistan, biyolog ve teknisyen arkadaşlara;

Desteklerini her zaman hissettiğim sevgili aileme, kızlarım Özge Nur ve Öykü Naz' a ve sevgili eşim Mithat'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Özlem Alkaç Büyükcelik

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tarihçe	3
2.2.Mikrobiyoloji	4
2.2.1.Mikroskopik ve Koloni Görünüşü	4
2.2.2.Fizyoloji	5
2.2.3.Patojenite	5
2.2.3.1.Adezyon.	6
2.2.3.1.1.Opasite	6
2.2.3.1.2.Yapışma ve Faz Değişiklikleri	6
2.2.3.1.3.Pnömonokok Yüzey Adezin A	7
2.2.3.1.4.Koloni Bağlayıcı Protein A	7
2.2.3.2.Yayılım	8
2.2.3.2.1.Hyaluronidaz	8
2.2.3.2.2.Nöraminidaz	8
2.2.3.2.3.Pnömonokok Yüzey Protein A	9
2.2.3.2.4.Pnömolizin	9
2.2.3.3.İnflamasyon ve Şok	10
2.2.3.3.1.Pnömolizin	10
2.2.3.3.2.Otolizin	11
2.2.3.3.3.Polisakkarid (Pnc)	11

2.2.3.4.Immunopatoloji	12
2.2.3.4.1.Pnömoni	12
2.2.3.4.2.Menenjit	13
2.3.Epidemiyoloji	14
2.3.1.Yüksek Risk Grupları	14
2.3.2.Serotip Dağılımı	15
2.4.Klinik Sendromlar	15
2.4.1.Pnömoni	15
2.4.2.Menenjit	16
2.4.3.Otitis Media	18
2.4.4.Sinüzit	18
2.4.5.Diğer Sendromlar	18
2.5.Laboratuvar Tanı	18
2.5.1.Mikroskopi	18
2.5.2.Kültür	18
2.5.3.Antijen Tespiti	19
2.5.4.Nükleik Asit Amplifikasyonu	19
2.5.5.Duyarlılık Testleri	20
2.5.5.1.Disk Duyarlılık Testi	20
2.5.5.2.MIC Belirlenmesi	20
2.5.5.3.Nükleik Asit Amplifikasyon Teknikleri	20
2.6.Pnömonokok ve Antibiyotik Direnci	20
2.6.1.Tanım.	20
2.6.1.1.SP'ler Arasında Penisilin Direncinin Tanımı	21
2.6.1.2.Antibiyotik Direnç Mekanizması	21
2.6.1.3.Direnç Gelişimi İçin Risk Faktörleri	22
2.6.1.4.Antibiyotik Dirençli SP'lerin Taşınma Şekli	24
2.6.2.Antibiyotik Dirençli SP'lerin Prevalansı ve Epidemiyolojisi	24
2.6.2.1.Penisilin Direnci	25
2.6.2.2.SP'ler Arasında Sefalosporin Direnci	25
2.6.2.3.Karbapenem Direnci	26
2.6.2.4.Makrolid Direnci	26

2.6.2.5.Trimetoprim/Sulfametoksazol Direnci	28
2.6.2.6.Tetrasiklin Direnci	28
2.6.2.7.Florokinolon Direnci	28
2.6.2.8.Diğer Antibiyotiklere Direnç	29
2.6.3.Penisilin Dirençli Pnömonoklara Bağlı Enfeksiyonlar	30
2.6.3.1.Klinik Virulans ve Prognoz	30
2.6.3.2.Çocuklarda Akut Otitis Media	30
2.6.3.3.PDSP'ye Bağlı Sistemik Enfeksiyonlar	31
2.6.3.4.Pnömonokok Menenjit	34
2.6.4.In Vitro Sonuçları İle in Vivo Etkinlik İçin Belirleyici Olabilir mi?	34
2.6.5.Tedavi Önerileri	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1.Besi Yerinin Hazırlanması	38
3.2.Antibiyotik Duyarlılık Testleri	38
3.2.1.Disk Difüzyon Yöntemi	38
3.2.2.E-Test	39
3.2.3.İstatistiksel Analiz	40
4.BULGULAR	41
4.1.Örneklerin Dağılımı	41
4.2.Çocuk ve Erişkin Örneklerine Göre Antibiyotik Dirençlerinin Karşılaştırılması	43
4.2.1.Penisilin	43
4.2.2.Seftriakson	44
4.2.3.Meropenem	45
4.2.4.Eritromisin	45
4.2.5.Levofloksasin	46
4.2.6.Klindamisin	46
4.2.7.Tetrasiklin	48
4.2.8.Trimetoprim	48
4.2.9.Rifampin	49
4.2.10.Kloramfenikol	49

4.2.11.Telitromisin	50
4.2.12.Vankomisin	51
4.3.Çocuk ve Erişkin Örneklerinde Penisilin Duyarlılığı İle Diğer Antibiyotik Duyarlılıklarının Karşılaştırılması	52
4.3.1.Çocuk Örnekleri	52
4.3.2.Erişkin Örnekleri	54
4.4.Çoklu Antibiyotik Direnç Oranları	56
4.4.1. Çocuklarda Çoklu Antibiyotik Direnç Oranları	56
4.4.2.Yetişkinlerde Çoklu Antibiyotik Direnç Oranları	57
5.TARTIŞMA	59
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	74
ÖZGEÇMİŞ.	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Örneklerin Yaş Grubuna Göre Dağılımları	42
Şekil 2.	Örneklerin Alım Yerine Göre Dağılımları	42
Şekil 3.	Penisilin Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	43
Şekil 4.	Seftriakson Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	44
Şekil 5.	Meropenem Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	45
Şekil 6.	Eritromisin Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	46
Şekil 7.	Levofloksasin Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	47
Şekil 8.	Klindamisin Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları.	47
Şekil 9.	Tetrasiklin Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	48
Şekil 10.	Trimetoprim Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	49
Şekil 11.	Rifampin Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	50
Şekil 12.	Kloramfenikol Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	51
Şekil 13.	Telitromisin Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	51
Şekil 14.	Vankomisin Duyarlılık oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Pnömonok Enfeksiyonlarına Yatkınlığın Arttığı durumlar	17
Tablo 2.	Pnömonoklarda Beta-Laktam Duyarlılıklarının Tanımlanması	22
Tablo 3.	Pnömonoklarda Antibiyotik Direnç Mekanizması	23
Tablo 4.	SP'de Antibiyotik Direnç Gelişimi İçin Risk Faktörleri	24
Tablo 5.	Streptococcus Pneumoniae İçin Zon Çapı Yorumlama Standartları ve Eşdeğer Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) Sınır Değerleri (NCLLS)	39
Tablo 6.	Streptococcus Pneumoniae İçin MİK Yorumlama Standartları	40
Tablo 7.	Örneklerin Alınma Yerine Göre Dağılımları	41
Tablo 8.	Çocuk ve Erişkin Örneklerde Antibiyotik Duyarlılıklarının Dağılımları	53
Tablo 9.	Penisiline Dirençli Çocuk ve Erişkin Örneklerinin Diğer Antibiyotik Duyarlılık Dağılımları	55
Tablo 10.	Çocuk Örneklerinde Çoklu Antibiyotik Direnç Dağılımları	57
Tablo 11.	Yetişkin Örneklerinde Çoklu Antibiyotik Direnç Dağılımları	58
Tablo 12.	Bakteriyel menenjit etkenlerine göre özgül antimikrobiyal Tedavi	67

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	: Clinical and Laboratory Standarts Institute
CbpA	: Kolin bağlayıcı protein
ÇİD	: Çoklu ilaç direnci
DNA	: Deoksi ribonükleik asit
EARSS	: European Antimicrobial Resistance Surveillance System
FQ	: Florokinolonlar
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
IL-10	: İnterlökin 10
ICAM	: İntrasellüler adazyon molekülü
MİK	: Minimum İnhibisyon konsantrasyonu
MHA	: Muller Hinton Agar
NAG	: N- asetil glukozamin
NAM	: N-asetil muramik asit
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards
NO	: Nitroz oksit
PBP	: Penisilin Bağlayan Protein
PDSP	: Penisilin dirençli <i>S. pneumoniae</i>
PIgR	: Polimerik immünglobulini
PnC	: C polisakkaridi
PAF	: Platelet aktive edici faktör
Pc	: Fosforilkolin
PspA	: Pnömonokok yüzey proteini A
Pbp2b	: Penisilin bağlayan protein 2b

Protekt	: Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
SC	: Sekretuar komponentler
SP	: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
TMP/SMX	: Trimetoprim sulfometaksazol
TNF	: Tümör nekroz faktör

ÖZET

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Streptococcus pneumoniae* Suşlarının Direnç Paterni

Hastanemizde izole edilen pnömokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumlarının belirlenmesi planlandı. Bu çalışmaya 2006 Mart -2007 Aralık tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi polikliniklerine başvuran veya çeşitli servislerde yatan hastalardan Merkez Laboratuvarına gönderilmiş olan klinik materyallerden izole edilen 92 adet *Streptococcus pneumoniae* suşu dahil edilmiştir. Bu suşların penisilin, seftriakson, meropenem, eritromisin, levofloksasin, klindamisin, tetrasiklin, trimetoprim, rifampin, kloramfenikol, telitromisin, vankomisine direnç durumları disk difüzyon ve E-test (AB Biodisk, Sweden) ile belirlendi. Sonuçların değerlendirilmesi NCCLS kriterlerine göre yapıldı.

Çalışma sonucunda 29 çocuk ve 63 yetişkin örneğinde direnç oranları sırasıyla penisiline % 17,2 ve % 12,7 seftriaksona çocuklarda direnç rastlanmazken yetişkinlerde seftriakson direnci %3,2'di. Meropenem, eritromisin, levofloksasin, klindamisin, tetrasiklin trimetoprim/ sülfametoksa-zole çocuk ve yetişkinlerde % 3,4 ve % 6,3, % 51,7 ve % 30,2, %10,3 ve %3,2, %31,0 ve % 15,9 % 34,5 ve % 27,0 % 62,1 ve % 36,5 direnç oranları vardı. Çocuklarda rifampine direnç görülmezken, yetişkinlerde bu oran %3,2'di. Çocuk ve yetişkinlerde kloramfenikole direnç sırasıyla %3,4 ve %6,3 bulundu. Vankomisin ve telitromisine çocuklarda ve yetişkinlerde direnç görülmedi.

Penisiline orta derecede ve yüksek derecede dirençli pnömokoklar tarafından oluşturulan ciddi pnömokok infeksiyonları için verilecek optimal tedavi tartışmalıdır. Heterojen hasta popülasyonunun varlığı, mortaliteyi etkileyen eş zamanlı risk faktörlerinin varlığı ve Penisilin direnci olan *Streptococcus pneumoniae* suşları arasında orta derecede direncin ağırlıkta olması verileri yorumlamakta zorluklara neden olmaktadır. Klinik deneyimlerin yetersizliğine rağmen çalışmacıların çoğu penisilinlerin duyarlı suşlarla oluşan pnömokok infeksiyonları için halen temel tedavi olduğuna inanırlar. Pnömokok suşlarındaki artan penisilin direnci, ciddi boyutlarda bir problemle karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir. Direnç gelişiminden dolayı tedavinin giderek zorlaşması, pnömokok enfeksiyonlarında aşı uygulamalarının biran önce hayata geçirilmesi gerekliliğini ortaya çıkartmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik direnci, *Streptococcus pneumoniae*

ABSTRACT

Resistance Patterns of *Streptococcus Pneumoniae* Strains Isolated From Clinical Samples

The determination of resistance to various antibiotics of Pneumococcal strains isolated in our hospital cases has been planned. In this study, 92 *Streptococcus Pneumoniae* strains isolated from clinical specimens that have been sent to the Central Laboratory between March 2006 and December 2007 at Cukurova University Medical Faculty Balcalı Hospital outpatient clinics or inpatients in a variety of services were included. Antimicrobial resistance of 92 *S. pneumoniae* strains penicillin, ceftriaxone, meropenem, erythromycin, levofloxacin, clindamycin, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole, rifampin, chloramphenicol, vancomycin and telitromycin were determined by disc diffusion and E-test method (AB-Biodisk, Sweden). Antibiotic resistance was investigated according to the NCLLS guidelines.

As a result of this study, in the cases of 29 children and 63 adults the rates of penicillin resistance were 17.2% and 12.7% respectively. Although in children there was no resistance strains to ceftriaxone, 3.2% of strains isolated from adults were resistance to ceftriaxone. The resistance rates to meropenem, erythromycin, levofloxacin, clindamycin, tetracycline, and trimethoprim/sulfamethoxazole in children and adults were 3.4% and 6.3%, 51.7% and 30.2%, 10.3% and 3.2%, 31.0% and 15.9 %, 34.5% and 27.0%, and 62.1% and 36.5% respectively. Although in children there were no resistances to rifampin, 3.2% of strains isolated from adults specimens were resistance to rifampin. In children and adults the resistance rate to chloramphenicol was 3.4% and 6.3% respectively. There were no resistances to vancomycin and telitromycin in both children and adults.

It is controversial the optimal treatment of serious pneumococcal infections caused by *Pneumococcus* that are intermediate and high level resistant to penicillin. The existence of heterogeneous patient population, the presence of risk factors that simultaneously affect mortality, and the majority of *Streptococcus pneumoniae* strains resistant to penicillin that are intermediate resistance are difficult to interpret causes. Despite the lack of clinical experiences, and the majority of investigators still believe that there is principle treatment of pneumococcal infections caused by penicillin-sensitive strains. It is appeared that we have over against a serious problem related to increasing rates of penicillin resistance isolates in pneumococcus strains. The difficulties in the treatment due to of development resistance necessitate immunization against pneumococcal infection.

Keywords: Antibiotic resistance, *Streptococcus pneumoniae*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Streptococcus pneumoniae ilk defa 1881 yılında klinik örneklerden izole edilen hücre dışı önemli bir bakteriyel patojendir. Nazofaringeal kolonizasyonu izleyerek bölgesel yayılım ile otitis media ve sinüzit, bakterinin aspirasyonu sonucunda pnömoni, kan yayılımı sonucunda ise sepsis, peritonit, artrit, osteomyelit ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Toplum kaynaklı pnömoni, menenjit, sinüzit ve otitis media pnömokokların en sık neden olduğu klinik tablolardır.

Pnömokok enfeksiyonları 1990 yılların başına kadar penisiline etkili bir şekilde tedavi edilebilmekteydi. Ancak daha sonra penisiline karşı antibiyotik direncinin gelişmesi ve diğer antibiyotiklere de bu direncin yayılması pnömokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşılmasına neden olmuştur. İlk defa 1960'lı yıllarda penisilin direncini ortaya çıkması ve yaygınlaşmasının ardından, penisiline dirençli pnömokok enfeksiyonları tüm dünyada sorun olmaya başlamıştır. 1990-2004 yılları arasında ülkemizde yapılan çalışmalarda pnömokokların penisiline direnç oranı % 40 olarak bildirilmektedir. Penisiline dirençli olan pnömokokların % 33'ü sefotaksime, %19.8'i kloramfenikole, %1.5' i ise rifampin ve siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Bu bulgular da gösterdiği gibi pnömokoklara bağlı enfeksiyonların tedavisinde son yıllarda ciddi güçlükler yaşanmaktadır.

Pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde uygun antibiyotiğin seçilebilmesi için hastada menenjit varsa penisilin, seftriakson, meropenem, rifampisin ve vankomisine karşı duyarlılık testi yapılmalıdır. Menenjit dışı enfeksiyonlarda ise penisilin, seftriakson, rifampisin, klindamisin, eritromisin, trimetoprim-sulfametoksazol, meropenem ve kloramfenikole karşı duyarlılık testi yapılmalıdır.

Pnömokok enfeksiyonları hem çocuk hem de erişkinlerde görülebilmektedir. Beş yaşından küçük olma, son 3 ay içerisinde kreşe gitme, son 1 ay içerisinde antibiyotik tedavisi alma ve toplumda antibiyotik kullanımının

yaygın olması dirençli pnömokok enfeksiyonlarının gelişmesi için risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bunun için pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde enfeksiyonun olduğu yaş grubu (çocuk, erişkin), enfeksiyon yeri ve antibiyotik duyarlılık testleri dikkate alınarak antimikrobiyal ajanın seçilmesi uygun olacaktır. Penisiline karşı dirençli olan pnömokokların aynı zamanda diğer antibiyotiklere karşı da dirençli olma olasılığı tedavi seçimini zorlaştırmaktadır. Özellikle henüz kültür ve antibiyotik duyarlılık paterni ortaya konulamamış enfeksiyonların ampirik tedavi seçiminde ciddi sıkıntılar yaşanmakta, bazen tedavi yetersizliği ve enfeksiyonun yayılması gibi sıkıntılar ortaya çıkabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatarak veya ayakta tedavi gören pnömokok enfeksiyonu tanısı almış çocuk ve erişkin hastalardan alınan çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumonia* suşlarının penisilin, seftriakson, eritromisin, kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, levofloksasin, meropenem, rifampisin, telitromisin ve vankomisine karşı duyarlılık oranlarını belirlemektir. Bu çalışma sonucunda ortaya çıkacak bulguların Çukurova Bölgesinde ortaya çıkabilecek olan pnömokok enfeksiyonların ampirik tedavisinde uygun antibiyotiğin seçimine katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Pnömonokok olarak da bilinen *Streptococcus pneumoniae* ilk defa 1881 yılında izole edilmiştir. Pasteur 1879 yılında pürülan sepsisli bir hastanın kanında elde edilen pnömokokları “*Microbe septice mique du salive*” olarak adlandırırken, Sternberg “*Micrococcus pasteurii*” terimini kullanmıştır¹. Lober pnömonilerin önemli bir kısmının sebebi olarak tanımlandığından, 1880 yılından itibaren “*pneumococcus*” terimi kullanılmaya başlanmıştır. Balgamdan yapılan gram boyamasındaki görüntüsünden dolayı tür ismi olan diplococcus tanımı 1926 yılında kullanılmaya başlanmış, 1974 yılında ise sıvı ortamdaki büyüme morfolojisine göre de *Streptococcus pneumoniae* olarak tekrar isimlendirilmiştir².

S.pneumoniae hücre dışı bakteriyel patojen olarak tanımlanan ilk mikroorganizmadır. Antikor yokluğunda fagositoza dayanıklı olup, memeli dokularında hücre dışı olarak çoğalabilirler. 1890'nın başlarında, Felix ve George Klemperer ölü pnömokoklarla yapılan aşılamanın hayvanları sonraki pnömokok enfeksiyonlarından koruduğunu göstermişlerdir. Benzer koruma aşılı hayvanın serumunun başka bir hayvana verilmesi ile koruyuculuğun aktarılması yoluyla sağlanmıştır. Bu bilgiler ışığında Neufeld ve Rimpau serumda lökositler tarafından mikroorganizmanın sindirilmesini kolaylaştıran bir faktörün olabileceğini ileri sürmüştür. Bu süreç Yunancada yemeklerin hazırlanması anlamına gelen *opsonizasyon* olarak isimlendirilmiştir. Bu gözlemler günümüzde hümmoral immünite diye adlandırılan sürecin temellerini oluşturmuştur².

Serotipler ise ölü organizmaların tavşana enjekte edildikten sonra oluşturdukları aglütinasyona neden olan antikora göre yapılmıştır². 20.yüzyılın başında 1, 2 ve 3 olmak üzere üç serotip tanımlanmış ve diğerleri ise grup 4 olarak isimlendirilmiştir. 20. yüzyılın ilk yarısında Maynard, Lister, Wright ve diğerleri her yıl Afrika'da çalışan her 10 erkekten birini etkileyen

epidemik lobar pnömoniye karşı hümmoral bağışıklık kazandırılması görüşünü uygulamaya koymuşlar ve ölü pnömokoklarla aşıl原因an bireylerde pnömoni sıklığının azaldığını göstermişlerdir². Heidelberg ve Avery 1920 yılında kapsüler polisakkarit yüzey antijenlerinin antikor oluşmasına neden olarak bağışıklık kazanılmasını sağladığını gösterdiler. Felton ilk defa 1938 yılında tip 1 polisakkaritleri kullanarak insanlarda aşıl原因a yapmak suretiyle epidemik pnömoni sıklığında ciddi azalmalar sağlamıştır. İkinci Dünya savaşı sırasında MacLeod ve arkadaşları askerlerde yaptıkları aşıl原因a sırasında dört serotip dışında diğere tiplerle bağışıklanmanın pnömoni insidansını azaltmadığını göstermişlerdir³.

2.2. Mikrobiyoloji

2.2.1. Mikroskopik ve Koloni Görünüşü

S. pneumoniae küçük (0,5-1,0 µm ölçülerinde) mızrak şeklinde gram pozitif koklardır. Hücreler kalın bir kapsülle çevrilidir. Sıvı ortamlarda zincir şeklinde çoğalırken katı ortamlarda uzun eksen boyunca eklenerek çift oluşturur. Katalaz negatif olup flavoenzim sistemi sayesinde hidrojen peroksit oluştururlar. Bu nedenle pnömokoklar katalaz içeren besi yerlerinde daha iyi çoğalır ve başlangıçta kubbe biçiminde, uzun süreli beklemeden sonra otoliz sonucu merkezi kısmı çökmüş klasik dama taşı şekline dönüşen küçük koloniler (0,5-2 mm ölçülerinde) oluşturur. Pnömokoklar pnömolizin üreterek hemoglobini parçalarlar. Bunun sonucu olarak kanlı agarın kolonin etrafını saran yeşilimsi renge dönüşmesine neden olur. Bu karakteristik özellik α-hemoliz olarak adlandırılır³.

Kanlı agarda kültür yapıldığında hemolitik koloniler oluşturur. Bu koloniler pürüzsüz parlak görünümde olup “S” formu olarak adlandırılır. Kapsülsüz mutantları ise “R” formu olarak da ifade edilen düzensiz yüzeyli koloniler oluşturur. Hemen hemen klinik örneklerden izole edilen pnömokokların tamamı kapsüllü olup, kapsülsüz formların çoğu konjoktivit epidemilerinden elde edilen örneklerden izole edilir⁴.

Kapsüller sitoplazmada sentez edilir, polimerize olur ve hücre membran transferazı aracılığıyla da bakterinin yüzeyine taşınır. Bu polisakkaritler hücre membranındaki peptidoglikanlara kovalan bağlarla bağlanır. Kapsül polisakkaritlerindeki antijen farklılıklarına göre 19 serotipe ayrılır. Pnömonokoklar başka bir pnömonoktan veya bakteriden DNA alabilirler ve bu sayede yeni fenotipik özellikler gösterebilirler (transformasyon)⁴.

2.2.2.Fizyoloji

S.pneumoniae fakültatif anaerob bir mikroorganizma olup %5-10 karbondioksit içeren ortamları tercih eder. Pnömonokoklar heksoz monofosfat yoluyla glikozu kullanan fermentatif metabolizmaya sahiptirler. Pnömonokokların dört özelliği özellikle laboratuvar ortamda ayırım yapmak için önemlidir³. Bunlar;

1. Katalaz negatif olmak
2. Etilen hiprokuprein ile (optokin) inhibe edilmek
3. Safrada çözünmek (safra tuzları otolitik aktiviteyi başlatarak hücre erimesine neden olur)
4. α -hemoliz

2.2.3. Patojenite

S.pneumoniae kolonilerinde çeşitli oyuklar oluşmasına olanak tanıyan karakteristik özelliklere sahiptir. Pnömonokokların çoğu transformasyonun kolaylıkla gerçekleşebileceği nazofarinkste bulunur. Bu yerleşim invazif hastalıkların gelişebileceği güvenli oyuklar olarak hizmet eder. Kolonize olan mikroorganizmanın enfeksiyon oluşturup oluşturmayacağı karmaşık mekanizmalarla belirlenir. Şiddetli pnömonokok enfeksiyonları ve bu enfeksiyonların komplikasyonları kısmen pnömonokok virulans faktörlerinin direk etkisi, kısmen de çeşitli pnömonokok komponentlerine verilen immun cevap sonucu ortaya çıkar. Pnömonokok virulans faktörleri ve bu faktörlere verilen immun cevap dört etki meydana getirir. Bunlar Adezyon, invazyon, inflamasyon ve şoktur³.

2.2.3.1. Adezyon

2.2.3.1.1. Opasite

Mukozal patojenlerin koloni opaklığında meydana gelen değişikliklerin patojenlerin mukoza yüzeyinde yerleşim yeteneklerini etkilediği gösterilmiştir⁵. Opasite varyantları katalazla zenginleştirilmiş triptoz soya agarlarında kültür işlemini takiben tarif edilmiştir. Transparan tiplerin infant sıçan modellerinde nozofarinkste opak tiplere göre çok daha kolay yerleşebilmektedirler. Bu tipler mukoza hücrelerine (örneğin insan bukkal epitelyum hücreleri, tip II pnömosit ve vasküler endotelyal hücreler gibi) daha fazla yapışma yeteneğine sahiptirler. Transparan tiplerin yapışması interlekin-1 (IL-1) ve tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) ile artırılır⁶.

Varyantlar peptidoglikan kök peptitlerinin fiziksel özelliklerini değiştirmezler. Ancak opak fenotipler transparanlar kadar hızlı otolize uğramazlar. Opak fenotiplerde kapsüler polisakkarit ve PspA üretimi artarken transparan tiplerde C-polisakkarit miktarı artar. Kolin bağlayıcı CbpA transparan tiplerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Sıçan modellerinde etkin yerleşim için bu proteine ihtiyaç duyulur. Sıçan intraperitoneal enfeksiyon modellerde opak fenotiplerin çok daha virülan olduğu gösterilmiştir⁷.

2.2.3.1.2. Yapışma ve Faz Değişiklikleri

S.pneumoniae oral epitelyal hücrelerine N-asetil galaktozamin- β 1-3-galaktoz aracılığıyla yapışır⁸. Pnömositler iki tip reseptör içerirler. N-asetil-D-galaktozamin β 1,3 ve β 1,4 reseptörlerinin her ikisiyle de galaktoza bağlanır. Transparan ve opak fenotipler bu reseptörlere eşit oranda bağlanırlar. Aktive edilmiş tip II pnömositler IL-1 gibi sitokinlerle uyarıldıklarında PAF reseptörü geliştirirler. Transparan tipler PC bağlayıcı aracılığıyla PAF reseptörlerine bağlanırlar⁶. Pnömokoklar epitelyal hücrelerin içine giremezler. Ancak aktive edilmiş hücrelere PAF reseptörü aracılığıyla hücre içerisine girebilirler. Hücre içerisinde parçalanmış pnömokok komponentleri sitokin üretimi için ilk uyarıyı oluştururlar^{9,10}.

2.2.3.1.3. Pnömonokok Yüzey Adezin A

Pnömonokok yüzey adezin A (PsaA) 37 k-Da ağırlığında bir yüzey proteini olup pnömonokok virülansı için temel faktörlerdendir. PsaA *psaA* geni tarafından kodlanır. Psa mutantlarda CbpA tamamen yoktur. Bu patojenlerin virülansı azalmıştır. Psa mutantlarında ayrıca penisiline tolerans vardır^{11,12}.

2.2.3.1.4. Kolin Bağlayıcı Protein A (CbpA, PspC, SpsA ve PbcA)

Kolin bağlayıcı protein A pnömonokoklarda ilk tanımlanan yüzey adezyon proteinidir. CbpA'nın pnömonokokların insan hücrelerine yapışmasında önemli rolü vardır. Varlığı transparan tiplerde artmıştır. Ayrıca CbpA'nın pnömonokokların kan beyin bariyerini geçmek için çok önemli olduğu düşünülmektedir^{5,13}. Pnömonokokların ilk önce hücre yüzeyinde bulunan glikokonjugatlarına yapışır. Hücrelerin sitokin aktivasyonu glikoprotein ligantların artmasına ve pnömonokokların daha da fazla yapışmasına neden olmaktadır. İkinci fazda yapışmadan invazyona geçiş vardır ve burada CbPA önemli role sahiptir. CbpA fosforilkolini(PC) PAF reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek maskeler. Adezyon/invazyon sürecinin CbpA ile PC arasındaki karışık ilişki ile belirlenmektedir³.

Sekretuar komponentler (SC) solunum sekresyonu, süt ve safra salgısında bulunur. Ayrıca insan salgısal IgA ile polimerik immunglobulin reseptör (plgR) birlikteliği dikkati çekmektedir. plgR 764 aminoasit içeren insan membran yapısal proteini olup epitelyal hücrelerinin bazolateral yüzeyinde yer alır. plgR en önemli fonksiyonu lamina propriadaki plazma hücreleri tarafından sentezlenen polimerik immunglobülinlerin sitozolden geçişine katkıda bulunmaktır. İmmunglobülinler SC'ye kovalan bağla bağlanır. SC plgR'nin N-terminal kısmında yer alan 550 amino asit içeren hücre dışı ligant bağlayıcı belirteçtir. İçeri alınma sinyalleri plgR'nin endositozuna ve bir seri endozomal kompartmanlar yoluyla bazolateral epiteliyal hücrelerinden mukozal yüzeye taşınmasına neden olur. Burada SC proteolitik yolla plgR'den ayrılır ve serbest ya da salgısal immunglobülin olarak da adlandırılan plg-SC kompleksi şeklinde mukozal salgıya karışır. Parçalanmamış plgR hücre içerisine alınır ve bazolateral yüzeye taşınır. CbpA ve plgR arasındaki etkileşmenin major

sonuçları yapışmanın gerçekleşmesi, böylece mukoza yüzeyi kolonizasyonu ve pnömokokların hücre içerisine penetrasyonudur^{14,15}.

2.2.3.2.Yayılım

Pnömokok enfeksiyonundaki en önemli olay alt solunum yolunda yayılımın gerçekleşmesidir. Pnömokok pnömonisi hayatı tehdit eden bir hastalık olup aynı zamanda kan dolaşımına yayılım için bir odak oluşturur. Paradoks olarak pnömokokların kan dolaşımına dağılım için her zaman odak olmasına gerek yoktur³.

Alveolar seviyede yaygın hastalığın oluşup oluşmayacağını belirleyen faktörler pnömositlere yapışma ve içeri alınma ile makrofajlar tarafından uzaklaştırması arasındaki dinamik dengelere bağlıdır³.

Tüm dünyada 90'dan fazla pnömokok serotipi vardır. Ancak insanlarda enfeksiyon/kolonizasyon olayı sadece birkaç tip ile gerçekleşmektedir. Bazı suşların yaygın hastalık oluşturma kapasitesinin çok yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu özellik bazı genler tarafından kodlanan proteinler tarafından sağlanmaktadır¹⁶.

2.2.3.2.1. Hiyaluronidaz

Bu enzim konnektif dokuyu parçalayarak pnömokokların yayılmasını kolaylaştırır. Bu enzimin önemi kan beyin bariyerini kıran ve çok daha yaygın enfeksiyona neden olan pnömokok suşlarında çok fazla miktarda bulunmasıyla anlaşılmıştır. Menenjit ve meningoensefalit hastalarından izole edilen pnömokok suşlarının pürülan otitis media sebep olan suşlardan önemli ölçüde yüksek hiyolurodinaz enzim sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu insan pnömokok menenjitinin patogeneğinde hiyolurodinaz önemine işaret etmektedir¹⁷.

2.2.3.2.2. Nöraminidaz

Bu enzim birçok molekül yapısında bulunana siyalik asit köklerini parçalayarak konak doku bütünlüğünü bozar. Bu etki pnömokok adezinlerin yapışması için gerekli reseptörleri açığa çıkarır. Böylece kolonizasyon ve

yayılmayı kolaylaştırır. Adezyondaki nöraminidaz rolü sinsisyal solunum yollarında gösterilmiştir. Trakeanın nöraminidaz ile muamele edildiğinde pnömokokların yapışmasının arttığı ve pnömokok reseptörlerinin önceden glukokonjugat analogları ile inkübasyonun adezyonu geri döndürdüğü gösterilmiştir. Pnömokok virülansındaki nöraminidaz aktivitesinin önemi pnömokok menenjitli hastalarda beyin omurilik sıvısında N-asetil nöraminik asit seviyelerinin yüksek çıkmasıyla anlaşılmıştır. Bu hastalıktaki bakteriyemi ve komadan sorumlu olduğu düşünülmektedir¹⁸.

2.2.3.2.3. Pnömokok Yüzey Protein A

Pnömokok yüzey proteini A (PspA) pnömokoldaki virülansın belirleyicilerinden birisi olduğu gösterilmiştir. Monoklonal anti- PspA antikoru pnömokoklara karşı pasif koruma sağlayabilmektedir¹⁹. Hammerschmidt ve arkadaşları PspA'nın laktoferin için özgün reseptör görevi yaptığını, N-terminal kısmının laktoferin bağlanmasından sorumlu olduğunu göstermiştir²⁰. PspA böylece pnömokokların demir sağlama yeteneğine katkıda bulunmaktadır. PspA'nı kaybetmiş mutant suşlar daha fazla kompleman fiksasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Kompleman aktivasyonunun engellenmesi pnömokokların daha uzun süre konakta canlı kalması ve yayılmasına katkıda bulunmaktadır³.

2.2.3.2.4. Pnömölizin

Bir virülans belirleyicisi olarak pnömölizinin önemi sıçanlardaki pasif ve aktif immünizasyon çalışmalarında ortaya konmuştur²¹. Buradaki bulgular pnömölizin sentezinden sorumlu geninin bulunmadığı izojenik *S. pneumoniae* mutantlarında önemli ölçüde virülans kaybının gösterildiği çalışmalarla da desteklenmektedir²². Pnömölizin hücre otolizisi sonucu salınan sitoplazmik bir toksindir. Tiyoil ile aktive edilebilen sitolizin ailesine ait olup etki mekanizmasının iki aşamalı olduğu düşünülmektedir. Birinci aşamada toksin hedef hücre membranına yapışır. İkinci aşamada yüksek molekül ağırlıklı transmembran porlar oluşturmak üzere monomerlerin oligomerizasyonu ve yana hareketi yer alır. Bunun sonucu hücre içi maddeler dışarı çıkarken su içeri girer. Hücre

osmotik lizise uğrar. Bu yolla pnömolizin birçok ökaryotik hücreleri hasara uğratabilir²³.

Pnömolizin diğer tiyol ile aktive edilen enzimlerin tümünde olduğu gibi sekiz adet histidin kökü içerir. Bu köklerdeki mutasyon ciddi anlamda oligomerizasyonu ve buna bağlı olarak da aktivite kaybı ile sonuçlanır. Ayrıca tüm benzer enzimlerde olduğu gibi pnömolizin sadece bir adet sistein kökü içerir. Bu kökün kaybolması oligomerizasyon ve bağlanmayı etkilemeksizin hücre lizisinde önemli ölçüde azalmaya neden olur. Bu sonuç da hücre parçalanmasındaki rolünü göstermektedir²⁴. Pnömolizin %36 oranında β -yaprağı ve %31 oranında α -heliks yapısından oluşur. Hemen hiç hidrofobik bölge içermez. Bu özellik oligomerizasyon ile kanalların oluşması için gereklidir²⁵.

Pnömolizinin proteolitik özelliği bronşial epitelyal hücreler, alveolar epitelyal hücreler ve pulmoner epitelyal hücrelerinde içinde olduğu çok sayıda ökaryotik hücreyi hasra uğratabilmesini sağlar. Bronşiyal epitelyum üzerindeki belirleyici etkisi silyer yapıların bozulmasından kaynaklanır. Böylece silyaların partikülleri dışarı atma özelliğini kaybetmesine neden olur. Pnömolizin ayrıca alveolar epitelin bağlantı noktalarını da ortadan kaldırır. Bu etkisi alveolar hücre bariyerine direk toksik etkiyi oluşturur. Pnömokokların kana ulaşmasını kolaylaştırır. Pnömolizin aynı zamanda 1 ng/mL dozunda nötrofil kemotaksisini ortadan kaldırarak pnömokokların yaşama süresinin uzamasını ve yayılmasını sağlar²⁶. Pnömolizin klasik kompleman yolunu aktive ederek sınırlı miktardaki alveolar komplemanın tükenmesine yol açar ve böylece yayılmayı kolaylaştırır²⁷.

2.2.3.3. İnflamasyon ve Şok

2.2.3.3.1. Pnömolizin

Pulmoner arter endotelindeki fosfolipaz A pnömolizin tarafında kuvvetli bir şekilde aktive edilir. Bir kez aktive olduğunda değişik hücrelerde membran fosfolipidlerini yıkar. Bunun sonucu direk sitotoksik olan serbest yağ asitleri ve lisofosfatidlerin salınmasıyla sonuçlanır. Fosfolipaz aktivitesi ile araşidonik asit

ve beraberinde aykosanoid metabolitleri de ortaya çıkar. Bunlar nötrofiller için kemotaksis görevi yaparlar. Nötrofillerin toplanması ve aktivasyonu inflamatuvar cevabı şiddetlendirdiği gibi akciğer harabiyetine neden olur. İnflamasyon özgün antikor gereksinimi olmaksızın pnömölizinin klasik kompleman yolunu aktive etme yeteneği ile şiddetlendirilir^{28,29}.

2.2.3.3.2. Otolizin

Hücre duvar döngüsünden sorumlu temel enzim *S. pneumoniae* nin otolizini olan N-asetil muramil amidazdır. Bu enzim pnömoktaki uzun fazın sonunda meydana gelen hücrel otolizden ve deoksikolat veya β -laktam antibiyotikle tedaviye cevap sırasında gelişen hücre lizisinden sorumludur. Otolizin pnömokok yüzeyinde bulunan bir düzine proteinden birisidir. Bu proteinler pnömokok hücre duvarındaki koline nonkovalan olarak bağlı bulunurlar³.

Otolizin birkaç yolla pnömokok virülansına katkıda bulunur. Otolizin aktivitesi güçlü inflamatuvar özelliğe sahip hücre duvar yıkım ürünlerinin oluşturulması anlamına gelen hücre duvar döngüsünde rolü vardır. Otolizinin hücre duvarı yıkma aktivitesi hücre dışı alana hücre içi toksinlerin (örneğin pnömölizin gibi) salınmasına olanak tanır. Otolizini kodlayan genlerde mutasyon olan suşların virülanslarının azalmış olduğu gösterilmiştir²².

2.2.3.3.3.C-Polisakkarid (PnC)

S.pneumoniae' nin hücre duvarı inflamatuvar medyatörlerin oluşmasında ve bunun sonucu olan patolojik değişikliklerin ortaya çıkmasında önemli role sahiptirler. Isı ile öldürülmemiş hücre duvar preparatlarının veya izole antijenlerin enjeksiyonun tavşanlarda ciddi inflamatuvar cevaba neden olduğu gösterilmiştir³⁰. Teikoik asit C-polisakkarit bu antijenlerin önemlilerindendir³¹. Pnc ile etkileşen kompleman kaskadının komponentleri alveollerde, meninkslerde ve orta kulakta inflamasyonun oluşması için gereklidir. PnC, PC komponentleri aracılığıyla alternatif kompleman yolunu aktive ederler. Yüksek hücre duvar döngüsüne sahip organizmalar daha fazla teikoik asit komponentleri salınmasına neden olarak daha şiddetli inflamasyona neden

olmaktadır³⁰. PC özellikle solunum sisteminde mukozal yüzeylerde kolonize olan organizmalarda dikkate değer fonksiyonel görevi vardır. PC'nin organizmanın uzaklaştırılmasını engellediği ve böylece solunum sisteminde devamlılığını sağladığı gösterilmiştir³².

2.2.3.4. İmmunopatoloji

2.2.3.4.1. Pnömoni

Pulmoner pnömokokal enfeksiyon beş aşamada meydana gelmektedir. İlk aşama (0-4 saat) enfeksiyonun oluşmasıdır³³. Bu aşamada alveolar makrofajlar tarafından etkin olmayan fagositoz bulguları ve sitokin salgılanması yer alır. En önemli antifagositik faktörler pnömokokun polisakkarid kapsülü ve pnömolizindir. Bölgeye göre değişmekle birlikte en önemli sitokinler TNF- α , IL-6 ve nitrik oksittir (NO). TNF, IL-6 ve IL-1 akciğer dokusunda yer alırken IL-6 serumda bulunur. İkinci aşama (4-24 saat) alveollerde pnömokokların çoğalması ve akciğer dokusuna nötrofillerin kemotaksisi ile karakterizedir. TNF, IL-6, IL-1 ve lökotrien B4 hem akciğer dokusunda hem de bronkoalveolar lavaj sıvısında bulunur. Serum IL-1 seviyelerinde geçici yükselme görülür. Nötrofil kemotaksisi hem pnömolizin ve C-polisakkarit ile aktive olan kompleman sistemi ile hem de yukarıdaki sitokinler ile gerçekleşir. Üçüncü aşamada (24-48 saat) akciğer harabiyeti gelişir. Pnömolizinle sitolitik etkilerin bir göstergesi olarak alveolar hasarlanma ve ödem gelişir. Tip II pnömositler tip I ve tip II hücrelere dönüşerek rejenerasyona katkıda bulunur. Bu fazda dokudaki mikroorganizma kana geçerek septisemiye neden olur. Dokudaki IL-1 ve TNF seviyeleri düşer. CbpA ve pnömolizin alveolar kapiller bariyerin bozulmasına neden olarak yayılmayı kolaylaştırırlar. Dördüncü aşama (48-72 saat) alveolar monosit ve lenfosit aktivitesinde ani artışla birlikte akciğer dokusuna ve alveolar alana NO salınımı ile karakterizedir. Pnömokok bakteriyeminin bulguları ortaya çıkar. Kanda TNF ve IL-6 artışı ile birlikte lökopeni ve trombositopeni görülür. Bakterilerin proliferasyonu artar, NO seviyeleri yükselir, yaygın doku harabiyeti gelişir, lipid peroksidasyonu ve ölüm gerçekleşir^{3,33}.

IL-1'in gram pozitif inflamasyondaki rolü gram negatiflerde olduğundan daha fazladır³⁴. TNF gram negatif sepsis sendromlarının patogeneğinde önemli rolü varken pnömokok pnömonisinde koruyucu etkiye sahiptirler. Bunu antikor yapımını uyarmak süretiyle bakteriyemiye baskılayarak, nötrofil toplanması ve endotelyal hücreler tarafından granüosit-makrofaj-koloni-sitimüle edici faktör üretilmesini sağlayarak yapar. Diğer taraftan IL-10 gram negatif sepsislerden koruyucu özelliğe sahiptirler. Ancak pnömokok pnömoni modellerinde akciğer seviyelerinin belirleyici olduğu gösterilmiştir. IL-6 pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretilmesinin kontrolünde önemli bir medyatör olarak rol alırlar. Net etkisi koruyucu yönde olmaktadır³⁵.

2.2.3.4.2. Menenjit

Meningeal yayılımın özgün bir hedef mi olduğu yoksa tamamen şans sonucu mu ortaya çıktığı anlaşılamamıştır. Bununla birlikte pnömokokların beyine yayılımı çevre epitelyuma yayılımının nerdeyse iki katı kadar etkindir. Transparan fenotipler daha az kapsül polisakkariti, daha fazla teikoik asit ve çok daha fazla CbpA sahip olduklarından hücre içerisinde kolayca öldürülen opak fenotiplerle karşılaştırıldığında serebral mikrovasküler endotel hücrelerine yayılımı üç ya da dört kat daha fazladır. Kan için bunun tersi doğrudur. Opak fenotipler daha yayılımcıdır. Transparan fenotipler PAF reseptör aracılığı ile endositoza uğrar ve PAF reseptör döngüsünü engellerler³⁶.

S.pneumoniae'nin direk sitotoksik etkisi yoktur. Doku hasarı daha çok inflamasyon ve onun sekelleri sonucu ortaya çıkar. İnflamatuvar cevap için kritik uyarı pnömokok hücre duvarındaki teikoik asit ve peptidoglikan ile pnömolizin tarafından gerçekleştirilir. Polisakkarid kapsül ise antikapsüler antikor yokluğunda pnömokokların fagositoza karşı korur. Otolitik aktivite sonucu salınan hücre duvar komponentleri ependimal hücreler, astrositler ve makrofaj/mikroglia gibi santral sinir sistemi içerisindeki mononükleer hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) salgılanmasını uyarır. Bu sitokinler kompleks inflamatuvar kaskad medyatörlerini tetikler³⁰.

Sitokin salınması beyin kapiler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağların açılmasına neden olur. Bu olay proteolitik aktivite ile kolaylaştırılır. Böylece

serum komponentlerinin özellikle de kemotaktik maddelerin içeri girişine izin verilmiş olur. Serebral vasküler endotelde bulunan intrasellüler adezyon kuvvet molekül-1'i (ICAM-1) artırır ve kan beyin bariyerinde nötrofillerin toplanmasına olanak sağlar. Bakteriyel inokülasyondan 8-12 saat sonra nötrofil infiltrasyonu gözlenir³⁷.

Santral sinir sistemindeki bu inflamasyonun en önemli sonucu intrakranial basıncın artmasıdır. Basınç artışından serebral ödem, serebral kan volmünün artması ve serebrospinal hidrodinamiğin değişmesi sorumlu tutulmaktadır. Pnömonok menenjitinde görülen intrakranial basınçtaki artışa serebral kan akımının otoregülasyonundaki bozukluk eklenince serebral kan akımı azalmakta, sonuç olarak da iskemik nekroz ve enerji yetersizliğine bağlı nöron kayıpları gelişmektedir. Artmış NO üretimine bağlı vazodilatasyon endotelin ve reaktif oksijen ürünlerinin vazokonstriktör etkileri ile ortadan kaldırılmakta, buna bağlı olarak da serebral iskemi daha da artmaktadır. Bu olaylar lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein oksidasyonuna yol açarlar^{3,37,38}.

Pnömolizin ve menenjit sürecinde ortaya çıkan diğer ajanlarla oluşan direk nörotoksisite diğer önemli bir olaydır. NO kendisi direk nörotoksiktir ve süreoksitle birleşmek suretiyle çok daha sitotoksik ajan olan peroksinitrite dönüşür³⁷.

2.3. Epidemiyoloji

2.3.1. Yüksek Risk Grupları

Hem nazofaringeal taşıyıcılık hem de pnömokokal enfeksiyon her yaşta oldukça yüksek oranlarda görülür. İki yaş altı çocuk ve infantlarda invazif pnömokok enfeksiyonu oldukça yaygındır (100.000'de 160). İnsidansı adölosanda ciddi oranda azalma gösterirken (100.000'de 5), 65 yaş üzerinde tekrar artış gösterir (100.000'de 70). Hem kolonizasyon hem de invazif enfeksiyon sezonal dağılım gösterir. Kış aylarında ciddi artış gösterir³⁹.

Pnömonoklar sağlıklı bireylerde enfeksiyon oluşturabilirken bazı anatomik (dural yırtık, kafa kaidesi kırıkları) ve fizyolojik (mukosiliyer disfonksiyon, sigara içimi ve viral enfeksiyon geçirme) anormallikler enfeksiyon için yatkınlık

oluşturur. Retiküloendoteliyal sistemdeki (hiposplenizim) ve humoral immün sistemdeki (hipogamaglobulinemi ve kompleman eksikliği) anormallikler ve AIDS enfeksiyona yatkınlığı önemli oranda artırır³.

Uzun süreli yakın temasta konaklar arası geçiş olabilmektedir. Gündüz bakım evlerine gitmek ve kalabalık ortamlarda yaşam (hapishane, bakım evleri ve yurtlar gibi) enfeksiyon yayılmasını artırır. IgG2 pnömokok enfeksiyonuna karşı dirençten sorumludur. İnvazif pnömokok enfeksiyonu olan hastalarda homozigot FcγRIIa-R131 mutasyonu olduğu gösterilmiştir. FcγRIIa IgG2'ye bağlanması savunmada önemli bulunmuştur⁴⁰.

2.3.2. Serotip Dağılımı

Tüm dünyada 90 tane serotip tanımlanmıştır. Yedi tane serotip (6A, +6B, 7F,14, 18C, 19F ve 23F) Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da çocuklar arasında beyin omurilik sıvısı ve kandan izole edilen suşların %70'den sorumludur. Bu serotiplerle birlikte tip 3 çocuklardaki otitis medianın önemli nedenlerindendir⁴².

2.4.Klinik sendromlar

Streptococcus pneumoniae nazofaringeal kolonizasyon yerinden direk yayılımla bronşlar, akciğerler, sinüsler ve orta kulakta enfeksiyona, hematogen yolla yayılımla da merkezi sinir sistemi, periton kavitesi, kemikler, eklemler ve kalp kapaklarında enfeksiyona neden olurlar. Dural bütünlüğü bozulmuş hastalarda direk yayılımla da santral sinir sisteminde tekrarlayan menenjitte neden olurlar. Primer bakteriyemi (bir kaynak olmaksızın yayılım olmasıdır) özellikle 4-24 aylık çocuklarda yaygındır. Bu hastalar orta derecede hasta olduklarından kendiliğinden düzelme olabilir. Pnömokok enfeksiyonlarına yatkınlığı arttıran durumlar Tablo 1'de verilmiştir³.

2.4.1. Pnömoni

Streptococcus pneumoniae bütün dünyada pnömonin en önemli nedenlerinden birisidir. Pnömokok enfeksiyonları arasında da en sık (% 68) görülen formudur. Pnömokok pnömonisinin sıklığı her yıl 1000 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir. Vücut savunma mekanizmasının bozulduğu durumlarda

pnömokoklar alveollerde toplanıp çoğalmaya başladığında hastalık ortaya çıkar³⁹.

En sık karşılaşılan klinik bulgular ani başlayan ateş ve göğüs ağrısı olup baş ağrısı, kusma, ishal gibi diğer bulgular da tabloya eşlik eder. Daha sonra başlangıçta kuru olan sonra da hemoptizinin eşlik ettiği öksürük ortaya çıkar. Hastalar daha çok yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerdir³⁹.

Fizik muayenede daha çok konsolidasyonla ilgili bulgular vardır. Akciğer grafisinde lobun tamamı veya bir kısmında konsolidasyonla ilgili bulgular vardır. *S. pneumoniae* normalde apse oluşturan bir organizma olmadığından apse şüphesi varsa bronşial tıkanma ve akciğer infarktı gibi diğer durumlar değerlendirilmelidir. Hastaların çoğunda lökositoz vardır. Düşük lökosit seviyeleri kötü prognozu işaret eder. Karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmasına sıklıkla rastlanır^{3,39}.

Balgamda bol miktarda nötrofillerle birlikte gram-pozitif diplokokların varlığı tanı koydurucudur. Balgam ve kan kültüründeki üreme tanısı kesinleştirir. Pnömokok pnömonisinin mortalitesi yaklaşık %5-10 olarak tahmin edilirken, bakteriyemi varlığında %20 'lere ulaşır. Kan dolaşımı yanında infeksiyon nadiren perikardiyal ve plevral alana yayılarak ampiyeme neden olabilir³.

2.4.2. Menenjit

S. pneumoniae bütün yaş gruplarında menenjite neden olabilir ve orta yaş grubu, yaşlılar ve dural bütünlüğü bozulmuş hastalarda en sık menenjit nedenidir. İnvazif pnömokok infeksiyonlarının %10'unu menenjit oluşturur. İnsidansı her yıl 100,000'de 1,5 olarak tahmin edilmesine karşın 5 yaşının altında oran 8'e kadar çıkmaktadır⁴³.

Başlangıç genelde 1-2 gün sürer. Meningeal iritasyon bulguları temel bulguları oluşturur. Nadiren pnömokok sepsisi sırasında peteşial döküntüler ortaya çıkabilir. Bazen de pnömokok infeksiyon odağı vardır. Lökositoz (>20.000/mm³) beklenen bir bulgu iken lökopeni kötü prognoz işaretidir. BOS' da lökosit miktarı artmıştır. Yine BOS' da protein artarken şeker düşmüştür. BOS gram ile boyandığında bakteriler görülebilir. Hastalardan alınan BOS ve

kan kültürlerinde %75-90 oranında bakteri üremesi olur ve tanı kesinleştirilir. Ayrıca BOS'ta pnömokok antijeninin tespiti hızlı tanı için oldukça yararlıdır^{3,39}.

Pnömokok menenjitinin komplikasyonları subdural ampiyem, sinir paralizileri ve hidrosetfalidir. Konvülsyonlar hastaların %30'unda görülür ve kötü prognoza işaret eder. Vakaların %15'de arterlerin veya kortikal yapıların tromboflebiti beyin infarktına neden olabilir³.

Tablo 1 Pnömokok İnfeksiyonlarına Yatkınlığın Arttığı Durumlar⁴³

-
- Antikor üretimindeki bozukluk
 - o Primer Polimorfonükleer lenfositlerin
 - § Konjenital agammaglobülinemi, yaygın değişken hipogammaglobülinemi ve selektif IG eksiliği
 - o Sekonder
 - § Multiple miyelom, kronik lenfositik lösemi, lenfoma, HIV enfeksiyonu
 - Komplemanda bozukluk (primer veya sekonder)
 - o C1, C2, C3, C4'de azalma veya tamamen yokluğu
 - Polimorfonükleer lenfositlerin yetersiz olması
 - o Primer
 - § siklik nötropeni
 - o Sekonder
 - § İlaça bağlı nötropeni, aplastik anemi
 - Polimorfonükleer lenfositlerin fonksiyonlarında yetersizlik
 - o Alkolizm, siroz, steroid tedavisi ve böbrek yetmezliği
 - Pnömokokların temizlenmesindeki bozukluk
 - o Primer
 - § Konjenital aspleni, hipospleni
 - o Sekonder
 - § Splenektomi, orak hücreli anemi
 - Multifaktöriyel
 - o 2 yaş altı ve 65 yaş üstü, malnütrisyon, diabetes mellitus, yorgunluk, stres, soğuğa maruz kalma
 - Geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu
 - o İnflüenza, diğer viral enfeksiyonlar
 - İnflamatuvar durumlar
 - o Sigara kullanımı, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı
 - Toplu yaşama alanları
 - o Kreş ve gündüz bakım evleri, askeri eğitim kampları, cezaevleri
-

2.4.3.Otitis Media

S.pneumoniae otitis medianın en sık sebebi olarak görülmektedir (%30-40).Pnömonoksik otitis media dünyada oldukça yaygın olup 5 yaşının altındaki çocuklar mutlaka en az bir atak geçirirler. Otit genellikle bir üst solunum yolu infeksiyonunu takip eder. Otitten sorumlu serotipler 6, 14, 19F ve 23F'dir³.

2.4.4.Sinüzit

S. pneumoniae sinüzit nedenlerinden birisidir. Pnömonoklara bağlı sinüzit viral infeksiyon veya allerji sonucu oluşan mukozal konjesyona ikincil gelişir. Mukozal konjesyon bakteriyel temizlenmeyi engellediğinden infeksiyona zemin hazırlar³.

2.4.5. Diğer Sendromlar

S. pneumoniae prepübertal kız çocuklarda primer bakteriyel peritonitin en sık nedenlerinden birisidir. Pnömonoklara bağlı endokardit ve osteomyelit nadiren gelişir. Vertebralar daha çok tercih edilen bölgedir. Pnömonoksik septik artrit iyi bilinen hastalıklardandır³.

2.5.Laboratuvar tanı

2.5.1. Mikroskopi

S. pneumoniae farklı görünüşü sayesinde klinik örneklerde kolayca tanınabilir. Gram-pozitif mızrak şeklinde (bazen kısa zincirler yapabilir) diplokokların varlığı pnömokok infeksiyonun tanısı için yeterlidir. Tanı püy hücrelerinin varlığı ile desteklenir³.

2.5.2. Kültür

Her ne kadar üretmesi kolay olmayan bir organizma olsa da klinik örnekler bir gece 37°C'de bekletildikten sonra kanlı ve çikolatalı agarda kolayca üreyebilir. Bu organizmalar anaerobik ve kapnofilik (%5 CO₂) ortamda aerobik ortamda olduğundan çok daha iyi ürerler. Tipik dama taşı şeklindeki koloni görünüşü tanı koydurucudur. Kesinleştirmek için bir gecelik beklemeden sonra

optokin disk etrafında 5 µg büyümenin inhibe olduğu alanın olması veya safra çözünürlüğünün gösterilmesi gereklidir³.

2.5.3. Antijen Tespiti

Vücut sıvılarında antijen tespiti pnömokok infeksiyonlarının hızlı tanısını sağlar. Özellikle kültür almadan önce antibiyotik tedavisi almış olanlarda önemli avantaj sağlar. İlk başlarda Counter-immunoelektroferaz ile antijen araştırılmıştır. Ancak günümüzde antijen tespit etme işi lateks aglutinasyon ve immünokromatografi ile gerçekleştirilmektedir³.

Lateks aglutinasyonu ve koaglutinasyonu ile polivalan antiserumla kaplanmış lateks partikülleri kullanarak eriyebilen pnömokok kapsül polisakkaritinin varlığı araştırılır. Bu teknik özgün donanım ve deneyim gerektirmediği gibi Counter-immunoelektroferazdan daha hızlı ve duyarlıdır. Beyin omurilik sıvısında lateks aglutinasyonu %90-100 duyarlı, %98 spesifiktir. Ancak balgam, idrar ve plevral sıvıda aynı oranlardan bahsetmek mümkün değildir. Balgamdaki sensitivitesi % 90'ın üzerinde iken, spesifikliğı % 80-85 civarında kalmaktadır³.

Pnömokok infeksiyonlarının hızlı tanısı idrar ve BOS'ta C-polisakkarit varlığını belirleyen immunokromatografik çalışma ile büyük oranda kolaylaştırılmıştır. Bu test 15 dakika içerisinde özel ekipmana ihtiyaç duyulmadan yapılabilmektedir. İdrarda sensitivitesi %82 spesifitesi %97, BOS'ta sensitivitesi %97 ve spesifitesi %99'dur⁴⁴.

2.5.4. Nükleik Asit Amplifikasyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılarak özgün nükleik asit sıralanmasının ortaya konması kemoterapi ile etkilenmemiş pnömokok infeksiyonunun tanısını koymada hızlı ve güvenilir bir tekniktir. Bu teknik balgam, kan ve BOS gibi çeşitli klinik örneklerde uygulanabilmektedir. Otolizin genlerini kullanarak yapılan amplifikasyon balgam örneklerinde %95 sensitivite ve %100 spesifite sağlamaktadır. Pnömolizin geni kullanılarak yapılan PCR ise BOS'ta %97, kanda ise %100 spesifite sağlamaktadır^{45,46}.

2.5.5.Duyarlılık Testleri

2.5.5.1.Disk Duyarlılık Testi

Test % 5 defibrine edilmiş at kanı ile zenginleştirilmiş Isosensitest agarında gerçekleştirilir. 35-37°C'de %4-6 CO₂ içeren ortamda 10-20 saat bekletilir. Kullanılan inokulum 0.5 McFarland standart dansitesine uygun olmalıdır. Penisilin diski kullanılarak yapılan duyarlılık testi direnç için güvenilir bir belirleyici değildir. Penisilin direncinin 1µg oksasilin diski kullanılarak test edilmesi tercih edilmelidir⁴⁷.

2.5.5.2. MİK Belirlenmesi

37°C'de 18-20 saat inkübasyon yapılır. Agar dilüsyonu veya broth önerilmektedir. Klinik olarak en hızlı MİK tayini E-test ile gerçekleştirilir. İnoküle edilmiş plak yüzeyine kalibre edilmiş antibiyotik yerleştirilmiş plastik stripler uygulanarak gerçekleştirilir⁴⁸.

2.5.5.3. Nükleik Asit Amplifikasyon Teknikleri

Duyarlılık testi için moleküler yöntemler geliştirilmiştir. PCR testi ile penisiline dirençli pnömokokları göstermek için *pbp2b* geninin varlığı araştırılır. Özellikle kültür negatif menenjit gibi ciddi infeksiyonlarda hızlı duyarlılık testi yapılmasına olanak tanır⁴⁹.

2.6. Pnömokok Ve Antibiyotik Direnci

2.6.1.Tanım

Tarihsel açıdan bakıldığında penisilinin pnömokoklara karşı en etkili ilaç olduğu görülmektedir. Son 40 yıldan daha fazla bir süre penisilin G (veya amoksisilin) pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde temel ilaç olmuştur⁵⁰. Fakat son dekatta antibiyotiklere karşı dirençte büyük artışlar olmuştur. Günümüzde ABD'de pnömokokların % 30-44'ü penisilinlere orta veya yüksek derecede direnç göstermektedir. Daha da önemlisi penisilin dirençli pnömokoklar (PDSP) sıklıkla aynı zamanda makrolidler, tetrasiklinler, kloramfenikol ve trimetoprim-

sulfametoksazol gibi beta laktam grubuna dahil olmayan antibiyotiklere de dirençli olmaktadırlar^{50,51}.

Üç veya daha fazla grup antibiyotiğe (örneğin penisilinler, makrolidler ve tetrasiklinler) direnç çoklu ilaç direnci (ÇİD) olarak tanımlanmaktadır⁵². *Streptococcus pneumoniae* (SP) ait ÇİD ilk defa Güney Afrika'da tanımlanmış olup, şu anda birçok bölgede endemik olarak bulunmaktadır^{50,52}. ABD'de SP'in % 9-25'nin ÇİD' ye sahip olduğu tahmin edilmektedir⁵⁰. ÇİD gelişimi için risk faktörleri daha önce antibiyotik kullanımı, hastaların çok genç veya çok yaşlı olması ve hastaneye yatış olarak tanımlanmaktadır. Bunun yanında ÇİD sahip pnömokok izolatlarının büyük bir kısmı yeni kullanıma giren florokinolonlara (levofloksasin, sparfloksasin, trovafloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin), karbapenemlere (imipemen/silastatin, meropenem) ve vankomisine duyarlıdır^{53,54}.

2.6.1.1.SP'ler Arasında Penisilin Direncinin Tanımı

Penisiline pnömokok duyarlılığı penisilinin minimal inhibitör konsantrasyonları göz önüne alınarak tanımlanır (Tablo 2)⁵⁵. Yakın zamanda Natinal Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) amoksisilin duyarlılığını 2 µcg/mL'ye eşit veya daha az olarak değiştirmiştir. 4 µcg/mL'den az ise orta, 8 µcg/mL ve fazlası direnç olarak tanımlanmıştır⁵⁶.

2.6.1.2.Antibiyotik Direnç Mekanizması

Penisilin direnci penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) değişikliğe yol açan gen mutasyonları sonucu meydana gelir (Tablo 3)⁵⁷. PBP'de meydana gelen değişiklik penisilinin ve diğer beta laktam antibiyotiklerin (sefalosporinler) bakteriye bağlanmasını azaltır. Direnç beta laktamazlardan bağımsız olduğundan beta laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonu (amoksisilin/klavulanat) tek başına beta laktam kullanımından daha etkili olmamaktadır⁵⁸.

Tablo 2.Pnömonoklarda Beta- laktam Duyarlılıklarının Tanımlanması⁵⁵

Duyarlılık	MİK
Penisilin	
Duyarlı	$\leq 0.06 \mu\text{cg/ml}$
Orta düzey dirençli	$0.1-1.0 \mu\text{cg/ml}$
Dirençli	$\geq 2 \mu\text{cg/ml}$
Seftriakson /Sefotaksim	
Duyarlı	$\leq 0.25 \mu\text{cg/ml}$
Orta düzey dirençli	$0.5-1.0 \mu\text{cg/ml}$
Dirençli	$\geq 2 \mu\text{cg/ml}$

Direnç mekanizmaları farklı olmasına karşın beta laktam grubuna dahil olmayan antibiyotiklere direnç penisilin direnci olanlarda daha fazladır. Beta laktam grubuna dahil olmayan antibiyotiklere karşı olan direnç diğer streptokoklardan (viridans grubu streptokoklar), transpozonlar veya ters mutasyonlar sonucu oluşan spontan mutasyonlardan DNA'nın transformasyonu sonucu kazanılabilir^{57,58}.

2.6.1.3.Direnç Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Önceden antibiyotik kullanılması pnömokokların antibiyotiklere direnç geliştirmesi ile ilgili en belirleyici risk faktörüdür. Dirençli pnömokokların kolonizasyonu ile ilgili risk faktörleri önceden antibiyotik kullanılması, 5 yaşından küçük olma, gündüz bakım evlerine (kreş gibi) gidiyor olma, etken olarak ortakulak ve sinüslerden kaynaklanan pnömokoklar olması olarak sıralanabilir (Tablo 4)^{59, 60}.

İnvazif infeksiyonlar için ise risk faktörleri daha önceden beta-laktam kullanımı, bakım evlerinde çalışıyor olmak veya yakın zamanda hastanede yatarak tedavi görmek, hematolojik malignansiler veya eş zamanlı ciddi hastalıkların bulunması, HIV enfeksiyonunun da dahil olduğu altta yatan immun yetmezlik sebebi olabilecek faktörlerin varlığı olarak sıralanabilir⁶¹. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda 65 yaşının üzerinde olmanın sefalosporinler ve

siprofloksasine karşı artmış direnç gelişimiyle birlikte olduğu bulunmuştur⁶². Daha önceden kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) kullanılması da penisilin dirençli pnömokok taşıyıcıları için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır⁶².

Tablo 3. Pnömonoklarda Antibiyotik Direnç Mekanizması^{57,58}

Penisilinler

- Penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) değişiklik

Sefalosporinler

- PBP2x ve PBP1a'da değişiklik

Makrolidler

- Efflux pompa değişiklikleri (*mef E*)
- Ribozomal metilaz (*erm AM*)
- Spontan mutasyonlar

Florokinolonlar

- DNA girazda değişiklikler (*gyr A* ve *gyr B*)
 - Topoisomeras IV de değişiklikler (*par C* ve *par E*)
-

Bazı spesifik serotipler antibiyotik direnci ile yakından ilişkilidir. Serotip 6 (6A, 6B), 9, 14, 19F ve 23F tüm dirençli izolatların %80'ni oluşturur. Bütün bu serotipler günümüzde kullanılan pnömokok aşılarında yer alır. Serotip 1, 3, 4, 5, 7, 11, 15 ve 18 nadiren antibiyotik direnç geni taşır⁵⁹.

Tablo 4. Pnömonoklarda Antibiyotik Direnç Gelişimi İçin Risk Faktörleri^{59,60}

-
- Daha önceden antibiyotik kullanımı
 - Beş yaştan küçük, 65 yaştan büyük olma
 - Gündüz bakım evlerine gidiyor olma
 - Ortakulak ve sinüsün kaynak olması
 - Yakın zamanda hastaneye yatmış olmak
 - Hematolojik malignansiler veya beraber ciddi hastalık varlığı
 - Altta yatan immünyetmezlik hastalık varlığı
 - HIV enfeksiyonu
 - Serotipler (6A, 6B, 9, 14, 19F, 23F)
 - Yüksek prevalanslı coğrafi bölgede yaşamak
 - Klonal yayılım (bakım evleri, hastaneler)
-

2.6.1.4. Antibiyotik Dirençli SP'in Taşınma Şekli

Penisilin dirençli pnömonoklar 1960'lı yılların sonlarında birkaç coğrafi bölgede (Güney Afrika ve Avustralya) bulunan birkaç klondan kaynaklanırken, şimdi tüm dünyada yaygındır⁶⁴. Farklı coğrafi bölgelerde dirence neden olan çoklu genetik mutasyonlar birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkmıştır⁶⁵. Endemik odaklar ve penisilin dirençli klonların insandan insan taşınması gündüz bakım evlerinde, hastanelerde ve evsizler barınağında tanımlanmıştır⁶⁶.

2.6.2. Antibiyotik Dirençli SP'in Prevalansı ve Epidemiyolojisi

Penisilin dirençli suşların coğrafik prevalansı çok büyük değişkenlik gösterir. Penisilin direnç oranı bazı bölgelerde (İspanya, Doğu Avrupa, Fransa, İsrail, Güney Afrika ve bazı Asya ülkeleri) oldukça yüksek olup %25-86 arasında değişiklik gösterir⁶⁷. Bazı bölgelerde ise penisilin dirençli suşlar nadir görülür (İsviçre'de, Finlandiya, Hollanda ve diğer bazı bölgelerde % 5'in altında)^{68, 69, 70}. Yakın zamanlı çalışmalar Avrupa, ABD, Güney Amerika ve Asya'daki penisilin dirençli suşların çoğunluğunun Fransa ve İspanya'dan kaynaklanan üç serotipten (23F, 6B, 14) oluştuğunu göstermiştir. Bir defa dirençli suş coğrafik bir bölgede ortaya çıktığında daha sonra seçim basıncıyla hızla yayılır. Bazı

bölgelerde (Kore, Doğu Avrupa, İspanya) dirençteki dramatik artışın nedeni muhtemelen kontrolsüz antibiyotik kullanımı gibi görülmektedir.^{71,72,73}

2.6.2.1.Penisilin Direnci

Amerika'da penisin direncinin ortaya çıkışı yakın zamanda meydana gelmiştir. ABD'de penisilin direnci 1992'den önce çok nadir olarak bilinmekteydi. 1979-1986 yılları arasında Disease Control and Prevention (CDC) için çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada 5000'den fazla pnömokok izolatının tüm ülkede yaygın bir şekilde bulunduğunu, bunlar içerisinde % 5,1 oranında orta dereceli direnç bulunurken sadece % 1 (prevalans % 0.02) oranında yüksek derecede dirençli suşlar bulunduğu gösterilmiştir. Ardından 1996-1998 yılları arasında yapılan ulusal tarama çalışmalarında % 34-44 arasında değişen çok daha yüksek penisilin direnci bildirilmiştir. Penisilin direnç oranları farklı coğrafik bölgelerde, şehirlerde ve aynı alandaki hastanelerde bile farklılık göstermektedir^{74,75}.

Kanada'da penisilin direnci Amerika'ya göre daha azdır. 1990'dan önce penisilin dirençli pnömokok oranı (% 2'den daha az orta dereceli direnç ve yüksek düzey direnç) nadirdi. 1993 ve 1994 yıllarında güney Ontario'da ÇİD klonlardan (serotip 9V) kaynaklanan penisilin dirençli infeksiyon salgını ortaya çıkmıştır^{76,77}. Daha sonra yapılan Kanada ulusal tarama çalışmalarında PDSP infeksiyonlarında ciddi artışlar gözlenmiştir. Aralık 1997 ile Kasım 1998 yılları arasında Kanada'nın 10 vilayetinin dokuzundaki 18 tıp merkezinden elde edilen 1180 SP solunum yolu izolatlarında gerçekleştirilen en son çalışmada orta dereceli ve yüksek dereceli direnç oranı sırasıyla % 14.8 ve % 6.4 olarak bildirilmiştir. Eritromisin, tetrasiklin ve trimetoprim/sulfamethoksazol direnci sırasıyla % 8.1, % 9.4 ve % 10.6 olarak bulunmuştur^{77,78}.

2.6.2.2.SP'ler Arasında Sefalosporin Direnci

Diğer beta-laktam antibiyotiklere direnç penisilin direncine paralel olarak artış göstermiştir. PBP2x ve PBP1a'daki değişiklikler sefalosporinlere afiniteyi azaltmakta ve böylece bu grup antibiyotiklere direnç gelişmesine neden olmaktadır. PBP2b sefalosporinler için hedef değildir. Birinci kuşak

sefalosporinler, sefaklor, lorakarbef ve sefiksim orta ve yüksek dereceli dirençli pnömokoklara karşı zayıf aktiviteye sahiptirler^{75,79}.

Sefuroksim penisilin duyarlı suşlara karşı yüksek derecede aktiviteye sahipken, orta derecede penisilin direncine sahip pnömokokların üçte ikisi sefuroksime dirençlidir. Yüksek derecede dirençli olanların ise tamamına yakını ise (%99 üzeri) aynı zamanda sefuroksime de dirençlidir⁵⁰.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson ve sefotaksime penisiline duyarlı pnömokoklar değişmez şekilde duyarlı iken, çok büyük oranda dirençli suşlara karşı da etkilidir (orta dereceli dirençli suşların % 99'dan fazlasına ve yüksek dirençli suşların ise % 68-78'e etkilidir). Sefotaksim ve seftriaksona karşı direnç nispeten düşüktür (%10'un altında). Ancak yinede bazı bölgelerde yüksek olabilir^{50,79,80}.

1996-1998 arasındaki ABD'deki çalışmada sefotaksime ve seftriaksona karşı sırasıyla % 4 ve % 6.5 oranında yüksek direnç saptanırken, %10 ve %14 oranında orta derecede direnç saptanmıştır. Yüksek derecede penisilin direnci olan suşlar arasında sefotaksim ve seftriaksona karşı direnç daha yüksek bulunmaktadır (%19-%32). Sefotaksime karşı direnç sergileyen suşlar genellikle ÇİD olan suşlar olduğundan dikkat çekici olup gelecekte beta-laktam antibiyotiklerin yaygın kullanımının bir sonucu olarak sefotaksime dirençli suşların artabileceği şeklinde yorumlanmaktadır^{51,79}.

2.6.2.3.Karbapenem Direnci

Antibiyotik duyarlılığı ile ilgili yapılan çoğu taramada spesifik olarak karbapenemler değerlendirilmemiştir. Fakat bu ajanların yüksek derecede dirençli SP suşları da dahil SP karşı yüksek afiniteye (%90'dan fazla) sahip oldukları bilinmektedir. Her ne kadar klinik veriler sınırlı ise de karbapenemler PDSP dirençli suşlar dikkate alındığında dahi ciddi infeksiyonların tedavisinde önemli role sahip oldukları kabul edilmektedir^{55,75}.

2.6.2.4.Makrolid Direnci

Makrolid antibiyotiklere karşı pnömokok direnci çeşitli mekanizmalarla gelişir. Bu mekanizmalar ribozomal metilaz (*erm AM* tarafından kodlanan) ve

makrolidin dışarı atılmasında görevli (efflux) pompadaki (*mef E* tarafından kodlanan) değişikliklerdir. ABD’de efflux mekanizması (*mef E*) makrolid dirençlerinin % 61’den sorumlu iken, ribozomal değişiklikler (*erm AM*) % 32’den sorumludur. Bunun tersine İspanya’daki bazı bölgelerde ve İtalya’da *erm AM* makrolid dirençli suşların %80’den sorumludur^{81,82}.

NCCLS tarafından tarif edilen direnç için kırılma noktası eritromisin ve klaritromisin için 1 mcg/ml veya daha yüksek, azitromisin için ise 2 mcg/ml veya daha yüksektir. Eritromisin dirençli suşların klaritromisin, azitromisin ve roksitromisine de dirençli olduğu tahmin edilmektedir ve bu suşlar genellikle penisilin ve bazı diğer antibiyotiklere de dirençli olmaktadır. *mef E* içeren suşlar makrolidlere sadece orta derecede (MİK değeri 1-16 mcg/ml) direnç gösterir ve klindamisin, linkozamidler ve streptogramin B’ye duyarlı olmaya devam ederler. Bunun tersine *erm AM* pozitif suşlar makrolidlere çok daha yüksek MİK değerleri (tipik olarak ≥ 128 mcg/ml) ile karakterize olup, aynı zamanda klindamisin, linkozamidler ve streptogramin B’ye dirençlidir^{83,84,85}.

Makrolid direnci için dominant risk faktörü daha önceki antibiyotik kullanımından kaynaklanan seçim baskısıdır. İlave risk faktörleri ise 5 yaşından küçük olmak, nazokomiyal kazanım ve penisilin direncidir⁸⁶.

Pnömonokoklar arasında makrolid direnci tüm dünyada frekans bazında artmıştır. Ancak prevalans oranları oldukça değişkendir. Makrolid direnci Fransa, Belçika, İtalya, Uruguay, Yunanistan, Macaristan ve Kore’de %15 ila % 49 arasında değişiklik gösterir^{82,83}. Bunun aksine makrolid direnci Güney Afrika ve İsrail’de yüksek penisilin direncine (>%20) rağmen daha nadirdir (<%3)⁵². ABD’de Makrolid direnci son dekat içerisinde kademeli şekilde artış göstermiştir. 1979-1986 arasında Centers for Disease Control and Prevention araştırmalarında 5000 pnömonokok izolatlarında sadece % 0.3 kadarında makrolidlere direnç saptanmıştır⁷⁴. Oysa 1997-1998 arasında çok daha yüksek direnç oranları (klaritromisine %18 oranında yüksek derecede direnç, eritromisine %14 ve eritromisin, klaritromisin veya azitromisine % 22-23 oranında direnç) bulunmuştur. Yüksek dirençli suşlar arasında makrolid direnç oranları da daha yüksek (% 49-69) bulunmuştur⁵¹.

2.6.2.5.Trimetoprim/sulfametoksazol Direnci

Trimetoprim/sulfametoksazole (TMP/SMX) direnci tüm dünyada penisilin direncine göre iki kat artış göstermektedir. ABD’de pnömokok izolatlarının %18-60 oranında TMP/SMX direnci saptanmıştır. Yüksek dirençli pnömokokların çoğunluğu (>%80) TMP/SMX’e dirençlidir. Bu yüksek direnç oranları göz önüne alındığında TMP/SMX pnömokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde verilmemelidir^{53,75}.

2.6.2.6.Tetrasiklin Direnci

Tüm dünyada tetrasiklin direnci giderek artmaktadır. Ancak prevalans çok değişkendir (% 3-82). 1979-1994 arasında ABD’de tetrasiklin direnci düşük (% 2-6) kalmıştır.1994-1998 arasında yapılan üç araştırmada direnç oranları % 7.5, % 10.2 ve %16.1 olarak artış göstermiştir. Yüksek derecede dirençli suşlar arasında % 42-55 oranında tetrasiklin direnci bulunmuştur^{50,51,75}.

2.6.2.7.Florokinolon Direnci

Birinci kuşak florokinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin) marjinal MİK değerlerinden (1.0-2.0 mcg/ml) dolayı ciddi pnömokok enfeksiyonları için suboptimal bir seçenek olmaktadırlar⁸⁷. Yeni FQ’lar (sparfloksasin, levofloksasin, trovafloksasin, grepafloksasin) SP karşı daha düzgün aktiviteye sahiptir⁸⁸. Grepafloksasin kardiyak toksik etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır. Dahası trovafloksasinin potansiyel hepatotoksik etkisinden dolayı ve sparfloksasinin fotofobi yapıcı etkisinden dolayı bu ajanlar toplumdan kazanılmış pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde nadiren kullanılır. ABD’de yeni FQ’ın (moksifloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin) SP karşı mükemmel aktivitelerinden dolayı kullanımlarının onaylanması beklenmektedir. Levofloksasin ve daha yeni FQ’ların yüksek derecede ve ÇİD’e sahip SP bağlı enfeksiyonların tedavisinde önemli rol alacağına inanılmaktadır. Yüksek derecede ve çoklu ilaç direncine sahip suşlarda bile yeni FQ direnç oldukça nadirdir (<%1)^{87,88,89,90}.

Toplum kökenli pnömokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde son konsensus durumu en yeni FQ’ların uygun bir seçenek olması akla yatkın gibi

görülmektedir. Bununla birlikte bu ilaçların kontrolsüz aşırı kullanılması direnç gelişimini artırabileceği için bu ilaçların etkinliğinin azalması gibi bir engel vardır⁹¹.

FQ kullanımı çocuklarda (ilaç direnç gelişimi için en büyük rezervuar) kullanımı onaylanmadığından FQ'a karşı direnç diğer antibiyotiklere oranla daha yavaş gelişmektedir. Bununla birlikte Canadian Bacterial Surveillance Network FQ'ların SP duyarlılığının 1993'de % 0' dan 1997-1998 arasında %1.7'ye çıkarak arttığını göstermiştir. Siprofloksasin direnç gelişimi için risk faktörleri solunum kaynaklı olma, 65 yaşın üzerinde olma ve Kanada'nın Ontario bölgesinde yaşıyor olmaktır. Siprofloksasin MIK değerlerindeki artış diğer FQ MIK değerlerinde artışla paralellik gösterir^{62,92}.

2.6.2.8.Diğer Antibiyotiklere Direnç

Amerika ve çoğu Avrupa ülkelerinde kloramfenikole direnç oldukça azdır (<%6)⁸⁰. Fakat bazı bölgelerde (Güney Afrika, Macaristan, Kore, Hong Kong, Pakistan) ise oldukça yüksektir (>%25)⁵⁴. Bununla birlikte kloramfenikol beta-laktam antibiyotikler için antagonistik olabilir ve pnömokok menenjitinin tedavisinde kloramfenikol eklendiğinde yüksek oranda klinik yetersizlik saptanmıştır^{52,55}.

Yüksek dirençli bölgeler de dahil birçok ülkede klindamisine direnç nadirdir (<%6). Rifampin in vitro pnömokoklara karşı aktiftir (>%99), fakat pnömokok infeksiyonlarının tedavisi için mono tedavi olarak uygun değildir⁵⁴. Gerçekten bütün pnömokoklar (>%98) quinopristin-dalflopristin'e duyarlıdır^{50,75}. Ek olarak bütün SP türleri penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli olsa da vankomisine duyarlıdır⁵¹. Şimdiye kadar üç tane klinik SP izolatının vankomisine tolerans gösterdiği, bunların da aynı zamanda penisiline dirençli olduğu saptandı. Toleranslı suşların tamamen vankomisine dirençli olabilmeleri için ilave mutasyonlar gerekir⁹³.

2.6.3.Penisilin-Dirençli Pnömonoklara Bağlı İnfeksiyonlar

2.6.3.1.Klinik Virulans ve Prognoz

Virülans, klinik özellikler ve hastalığın ortaya çıkışı penisilin duyarlı ve dirençli infeksiyonlarda aynıdır. Bununla birlikte antibiyotik direnci ile ilgili olan bazı faktörler (ileri yaşta veya çok küçük yaşta olmak, hastaneye yatmış olmak ve daha önce antibiyotik kullanmış olmak) bağımsız olarak prognozu kötüleştirebilir. Veriler sınırlı olmasına karşın çeşitli çalışmalarda penisilin duyarlı veya penisilin dirençli pnömokoklara bağlı yaygın infeksiyonlarda penisilin veya sefalosporinler kullanıldığında bile benzer mortalite oranları saptanmıştır⁹⁴.

2.6.3.2.Çocuklarda Akut Otitis Media

Antibiyotik direnci konusundaki verilerin çoğu, çocuklar PDSP infeksiyonları için büyük risk taşıdıklarından pediatrik literatürden elde edilmektedir. Akut veya tekrarlayan otitis medialis 246 tane ayaktan tedavi gören çocukta yapılan çalışmada %18 oranında PDSP isolatı (orta-yüksek derecede dirençli) tanımlanmıştır⁹⁵. PDSP suşları beta laktam antibiyotiklerin çoğuna dirençli bulunmuş [üçte biri seftriaksona yüksek derecede (MIC $\geq$ 2mcg/ml) dirençli. Ancak in vitro dirence rağmen vakaların %70'den fazlasında beta-laktam antibiyotiklerle istenilen cevaplar alınabilmiştir⁹⁶. Diğer kayıtlar ise otitis medialis çocuklarda rezistan suşlar bile söz konusu olsa da amoksisilin veya oral beta-laktam antibiyotiklerle yüksek cevap oranları (>%60) bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar yüksek direnç oranlarına sahip suşlarla oluşan akut otitis medialis çocuklarda daha yüksek başarısızlık oranları bildirmişlerdir. Bazı vakalarda yüksek doz amoksisilin (80-90 mg/kg/gün) önerilmektedir⁹⁷.Yakın zamanda yapılan timpanosentez çalışmasında akut otitis media için verilen antibiyotik tedavisi başarısız olan çocukların %90'nın PDSP ile infekte olduklarının göstermiştir. Tersine tedavi edilmemiş akut otitis medialis çocukların ise sadece % 50'sinde PDSP saptanmıştır. İntravenöz seftriakson, oral klindamisin, veya makrolid antibiyotikler amoksisilin tedavisine cevap vermeyen PDSP ile oluşan akut otitis media vakalarında etkili olabilir⁹⁵.

2.6.3.3.PDSP'ye Bağlı Sistemik İnfeksiyonlar

Retrospektif bir çalışmada orta derecede dirençli suşlara bağlı sistemik pnömokok enfeksiyonlu 19 çocuk başlangıçta beta-laktam antibiyotiklerle (çoğunlukla amoksisilin veya parenteral sefalosporinler) tedavi edilmiş, 13 çocuk bakteriyemi ve üçünde menenjit olmasına rağmen biri dışındaki hepsinden istenilen cevap alınmıştır. Bununla birlikte yüksek dereceli dirençli suşlar görülmemiştir. 207 tane toplumdan kazanılmış pnömokok enfeksiyonlu Güney Afrikalı çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada PDSP enfeksiyonu %40 oranında saptanmıştır. Sadece 3 suş (%1,4) yüksek derecede dirençli bulunmuştur. Menenjit dışı enfeksiyonların vaka ölümleri duyarlı ve PDSP suşlarında benzer (sırasıyla %11 ve %14) gösterilmiştir^{98,99}.

Yaygın pnömokok enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatırılan 6 yaşından küçük çocukların dahil olduğu yakın zamanlı retrospektif bir çalışmada 274 isolatın 99'da (%36) PDSP saptanmıştır. Bunlardan 46'sı orta derecede, 53'ü ise yüksek derecede dirençli iken, hiçbir isolatın MİK değeri 4 mcg/ml değerinin üzerinde bulunamamış. Menenjit dışı enfeksiyonlu çocukların 92'si tek başına penisilin veya ampisilinle tedavi edilmiş olup cevap oranları penisilin direnci ile ilişkisiz olarak benzer (% 67 ile %79 arasında) olduğu gösterilmiştir¹⁰⁰.

Penisilin direnci artmış komplikasyonlar ve ölüm oranları ile ilişkisiz bulunmuştur. Pnömokok pnömonisi 254 çocuğun yer aldığı 3 yıllık prospektif bir çalışmada duyarlı ve dirençli suşlarda benzer mortalite oranları saptanmıştır. 257 isolatın 22'si (% 9) orta derecede dirençli, 14'ü (% 6) ise yüksek derecede dirençli saptanmıştır. 13 izolat seftriaksona dirençli [7'si (%3) orta derecede, 5'i (%2) yüksek derecede] bulunmuştur. Ayaktan tedavi edilen hastaların % 8'i ve yatırılanların % 48'i bir oral tedavi küründen sonra parenteral olarak ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinlerle tedavi edilmiştir. Düzeltme zamanı, oksijen gereksinim süresi ve mortalite, duyarlı ve dirençli suşlarda aynı bulunmuştur. Altı (% 2.4) hasta kaybedilmiştir (sadece 1 tanesinde PDSP vardı). Bütün ölümler enfeksiyon dışı altta yatan birincil hastalığa bağlı iken sadece bir ölüm pnömokok enfeksiyonuna bağlanmıştır¹⁰⁰.

ABD'de 8 çocuk hastanesinde gerçekleştirilen çok merkezli prospektif bir çalışmada 3 yıl boyunca 1291 sistemik pnömokok infeksiyon atağı değerlendirilmiştir. Mortalite oranları duyarlı ve dirençli izolatlarla oluşmuş infeksiyonlarda benzer bulunmuştur (sırasıyla %1.4-% 1.8)¹⁰¹.

Benzer sonuçlar 1995 ile 1996 yılları arasında Güney Kore'de yapılan 106 yaygın pnömokok infeksiyonlu çocuğun dahil olduğu retrospektif bir çalışmada bildirilmiştir. Penisilin direnci ilk defa 1989 yılında saptanmış ve dramatik olarak artarak 1995 yılında % 89 oranlarına çıkarak pik yapmıştır. Menenjit dışı infeksiyonu olan 72 hasta arasında beta laktam antibiyotiklere cevap oranları arzulanan oranlarda bulunmuştur. Duyarlılarda % 83, orta derece dirençlilerde % 86 ve yüksek dirençli olanlarda ise % 67 oranında saptanmıştır¹⁰².

Güney Afrika'da pnömokoksik pnömoniye bağlı bakteriyemi olguları gözden geçirildiğinde beta-laktam antibiyotiklerle tedavi edildiğinde mortalite oranlarının duyarlı grupta [59 vakanın 5'i (% 8)] dirençli gruba göre (14 vakanın 7'si) daha düşük saptanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada altta yatan hastalığın şiddeti geleceğin belirlenmesinde antibiyotik tedavisinden daha kritik olmuştur⁵².

Pallars ve arkadaşları İspanya'da yürütülen iki çalışmada benzer sonuçlar bulmuşlardır. Birincisinde PDSP ile oluşan bakteriyemik pnömonili 24 yetişkin hasta duyarlı suşlarla oluşan bakteriyemik pnömonili 48 kontrol hastası ile karşılaştırılmıştır. Mortalite oranları duyarlı gruba göre dirençli grupta daha yüksek bulunmuştur (% 54'e %25; p<0.03). Orta derecede dirençli suşlarla oluşan 9 tane kritik olmayan hastanın tamamı beta-laktam antibiyotiğe cevap vermiştir. 10 tane kritik hastanın ise sadece 2 tanesi düzelmiştir⁹⁴.

Daha sonra yapılan 10 yıllık prospektif bir çalışmada aynı araştırmacılar 412'si bakteriyemik olan 504 yetişkin hastada tedavinin akıbetini değerlendirmişlerdir⁹⁴. PDSP suşları 145 (%29) vakada tanımlanmıştır. 31 tanesi (%6) sefotaksime dirençli bulunmuştur. Hastaların çoğu yalnız tek bir beta-laktam antibiyotikle (penisilin 4 saatte bir 2 milyon ünite, ampisilin 6 saatte bir 2 gram, seftriakson 1-2 gram 24 saatte bir veya sefotaksim 1-2 gr her 6 saatte bir) tedavi edilmiş. Mortalite oranı PDSP'de %38, duyarlı grupta % 24

($p < 0.001$) oranında bulunmuştur. Mortalite oranları sefalosporin duyarlı ve dirençli grupta aynı bulunmuştur (sırasıyla % 28, % 28). Araştırmacılar orta derece dirençli suşlarla oluşan pnömoni tedavisinde yüksek doz penisilinin (150.00-200.000 Ü/kg/gün) yeterliliği konusunu tartışmışlardır. Yüksek ölüm riski taşıyan veya yüksek derecede dirençli suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde sefotaksim veya seftriaksonu (sefalosporin MİK değeri ≤ 2 mcg/ml) önermişlerdir. İmipenem veya vankomisin sadece çok yüksek derecede penisilin ve sefalosporin direnci olanlarda kullanılması tavsiye edilmiştir⁹⁴.

Adalarda yapılan bir çalışmada PDSP ile infekte 36 pnömonili hasta (28 orta derecede 8 yüksek derecede dirençli) ile tamamen duyarlı SP ile oluşan pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan yaş grubu uygun 26 hastanın sonuçları karşılaştırılmıştır. PDSP'li hastalar arasında klinik olarak hastalık durumu daha hafif bulunmuş. Bakteriyemi PDSP'li hastaların sadece % 8'de bulunurken duyarlı SP'li hastaların % 29'da saptanmıştır. Mortalite oranları her iki grupta da aynı bulunurken, hastanede kalış süresi PDSP'li grupta daha uzun bulunmuştur¹⁰².

Yine yakın zamanlı prospektif bir çalışmada pnömokok pnömonisi nedeni ile hastaneye yatırılan 101 hasta (% 47'si pozitif kan kültürüne sahip) değerlendirilmiştir. % 49'da PDSP, % 31'de sefalosporin direnci ve % 27'de makrolid direnci saptanmış. Hastanede kalış süresi, pnömoninin şiddeti ve komplikasyonlar ilaç direncinden ciddi oranda etkilenmediği bildirilmiştir. Herhangi bir antibiyotiğe direnci olanlarda mortalite oranı %15 (52'de 8) iken duyarlı grupta bu oran % 6 (49'da 3) olarak saptanmıştır. Yüksek mortalite oranlarına kayma yüksek derecede penisilin direnci olanlara (%18), sefalosporin direnci olanlara (%22) veya her ikisine direnç olanlara (%22) doğru olmuştur¹⁰³.

Pnömokok bakteriyemili 462 hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada ise PDSP'nin prognozu etkileyebileceği (toplam ölüm %17) ileri sürülmüştür. Multivaryant analizde yüksek dereceli penisilin direnci mortalite artışıyla birlikte olan birkaç risk faktöründen birisi olarak ortaya çıkmıştır¹⁰⁴.

2.6.3.4.Pnömonokok Menenjit

Pnömonokok menenjit yüksek mortalite oranlarına sahip olduğundan penisiline orta derecede dirençli, fakat sefalosporinlere duyarlı suşların tedavisinde sefotaksim veya seftriakson kullanılmalıdır. Eğer sefalosporinlere orta veya yüksek derecede direnç varsa vankomisin kullanılmalıdır. Menenjitli ve 0,5-2,0 mcg/ml MİK sefalosporin değerine sahip çocuklarda sefalosporinlere arzulanan klinik cevaplar alınsa dahi klinik yetersizlikler bildirilmiştir. PDSP tarafından oluşturulan şiddetli menenjit vakalarında rifampin yardımcı tedavi olarak eklenebilir. Kloramfenikol pnömonokok menenjitli vakalarda (duyarlı veya dirençli olsa da) beklenmedik yetersizliklerle sonuçlandığında pnömonokok menenjit tedavisinde kullanılmamalıdır^{52,99}.

2.6.4.In Vitro Sonuçlar in Vivo Etkinlik İçin Belirleyici Olabilir mi?

In vitro duyarlılık ve klinik prognoz arasında uyumsuzluk nadir değildir. Bu serumda ulaşılan antibiyotik seviyelerinin tersine infekte dokularda antibiyotiklerin toplanma ve penetrasyon derecesiyle açıklanabilir. Örneğin beta-laktam ve klasik bir makrolid antibiyotiğin etkinliği zamana bağlıdır. Optimal aktivite doz aralarının % 40'dan daha fazla süresi içerisinde MİK değerlerinin üzerinde ilaç konsantrasyonları elde edildiğinde gerçekleşir. Beta-laktam ve makrolid antibiyotiklerin doku seviyeleri NCCLS tarafından tanımlanan direnç kırılma noktalarının üzerinde daha iyi olabilir^{56,105}.

Son olarak in vitro ve klinik çalışmalar FQ antibiyotiklerin kendi etkilerini konsantrasyon bağımlı mekanizmalarla gösterdiğini işaret etmektedir. Spesifik farmakokinetik/farmakodinamik parametreler antibiyotik ajanların in vitro etkinliğinin en önemli belirleyicisidir¹⁰⁶.

2.6.5.Tedavi Önerileri

Penisiline orta derecede ve yüksek derecede dirençli pnömonokoklar tarafından oluşturulan ciddi pnömonokok infeksiyonları için verilecek optimal tedavi tartışmalıdır. Klinik deneyimlerin yetersizliğine rağmen çalışmacıların çoğu penisilinlerin duyarlı suşlarla oluşan pnömonokok infeksiyonları için halen temel tedavi olduğuna inanırlar⁹⁴. Oral beta-laktam antibiyotikler (amoksisilin,

sefuroksim asetil veya sefpodoksime) duyarlı suşlar tarafından oluşturulan hafif-orta dereceli infeksiyonların tedavisi için yeterli olmaktadır. Diğer oral sefalosporinler çok daha az etkiye sahiptirler⁷⁵. Oral ajanlar ciddi infeksiyonlarda veya yüksek derecede penisilin direncinden şüphelenilen durumlarda kullanılmamalıdır. Şiddetli pnömokok infeksiyonlarında yüksek doz intravenöz penisilin G (duyarlı suşlar için günde 16-24 milyon ünite) veya üçüncü kuşak sefalosporinler (sefotaksim veya seftriakson) kullanılmalıdır. Orta veya şiddetli derecede penisilin dirençli suşlar tarafından oluşturulan şiddetli pnömokok infeksiyonları için sefotaksim veya seftriakson (bu ajanlara karşı daha az direnç olduğunda ve sefotaksim ile seftriaksonun yüksek derecede dirençli suşlarda bile infekte edici ajan için gerekli olan MİK değerlerinin üzerinde kan konsantrasyonları sağlayabildiklerinden) kullanılmalıdır⁵². Buna rağmen yüksek derecede dirençli suşlarla oluşturulan pnömokok menenjitlerinin tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler tek başına kullanım için yeterli olmayacaktır^{52,55}.

Seftriakson, dirençli pnömokoklarla oluşan menenjitin tedavisinde vankomisin veya rifampinle kombine edilmelidir. İmipenem/silastatin hem penisilin duyarlı hem de penisilin dirençli suşlarda yüksek derecede etkilidir (bu ajanlara direnç %2'nin altındadır). Fakat ciddi pnömokok infeksiyonların bu ajanlarla tedavisine ilişkin yeterli veri yoktur⁵⁵.

Makrolid antibiyotikler duyarlı pnömokokların tedavisinde uygun bir seçenektir. Makrolid direncinin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde şiddetli pnömokok infeksiyonların ampirik tedavisinde diğer alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Klindamisin PDSP'in çoğu ve efflukstaki (eg, *mefE*) değişikliğe bağlı makrolid dirençli suşlar için mükemmel bir seçenektir. Tetrasiklin ve trimetoprim/sulfametoksazol yüksek derecede dirençli veya çoklu ilaç direnci olan suşların tedavisinde uygun bir seçenek değildir¹⁰⁷.

Yeni kuşak FQ penisilin ve makrolid dirençli suşların tedavisinde umut verici ajanlardır. Toplumdan kazanılan pnömonilerin tedavisinde etken SP olsada % 90'ın üzerinde yüksek kür oranları elde edilmiştir. Günümüzde FQ direnci oldukça az oranda gözlemlenmektedir (<%1). Ancak bu antibiyotiklerin aşırı kullanımı uzun vadeli etkinliği hakkında bazı şüpheler doğurmaktadır^{52,55,76}.

Yüksek derecede dirençli pnömokokların tedavisinde vankomisin kullanılabilir. Bütün pnömokoklar (penisiline duyarlı veya yüksek derecede dirençli) vankomisine duyarlıdır. Yinede menenjit tedavisinde vankomisin tek başına yetersiz olabilir. Bu açıdan vankomisin seftriaksonla kombine edilmelidir. Rifampin beta-laktam dirençli suşlar tarafından oluşturulan ciddi infeksiyonların adjuvan tedavisinde beta-laktam antibiyotiklerle kombine olarak kullanılabilir^{55,76}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2006 Mart -2007 Aralık tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi polikliniklerine başvuran veya çeşitli servislerde yatan hastalardan Merkez Laboratuvarına gönderilmiş olan klinik materyallerden izole edilen 92 adet *Streptococcus pneumoniae* suşu üzerinde gerçekleştirildi.

Laboratuvara gönderilen materyallerden alınan örneklerden balgam ve pürülan materyaller doğrudan, beyin omurilik sıvısı santrifüje edildikten sonra dipte kalan çökeltiden hazırlanan preparatlara gram boyama yapılarak incelendi. Gram boyamada boya almamış, kapsülle çevrilmiş mum alevi biçiminde diplokoklar ve polimorf nüveli lökositler bulunmasına dayanarak pnömokok suşun varlığı doğrulandı¹⁰⁸.

Kültür için pnömokokların en iyi üreyebildikleri kanlı agar besiyerlerine ekim yapıldı. Suşların koloni morfolojisi, hemolizi, optokine duyarlılığı ve safrada erime özellikleri değerlendirildi. Ekim yapılmış besi yerleri 37° C de % 5 konsantrasyonda CO₂ içeren etüvde 24 saat bekletildikten sonra değerlendirmeye alındı. Kanlı agarda α- hemoliz yapan pnömokok şüpheli kolonileri diğer α- hemolitik streptokoklardan ayırt etmek için saf kültür elde edildikten sonra optokin duyarlılık testi yapıldı. Bu besi yerlerinde alfa hemolizli, mukoid ve morfolojisi pnömokok kolonisi ile uyumlu görülen kolonilerden öze ile alınarak yeni bir kanlı plağın yarısının yüzeyine yaygın ekim yapıldı ve ortasına 5 µg optokin içeren 6 mm çapında kuru disk konuldu¹⁰⁹.

37°C de ve %5 lik CO₂ lik atmosfer ortamında 24 saat bekletilip, optokinden etkilenen bakterilerde diskin etrafında üreme önlenim bölgesi değerlendirildi. Yapılan ölçümde 14 mm veya daha fazla zon oluşturanlar optokine duyarlı olarak kabul edilip pnömokok olarak tanımlandı¹⁰⁹. Sınırdaki bakterilerin pnömokok oldukları konusunda karara varmak için ek olarak safrada erime deneyi yapıldı. Bunun için kanlı agardaki koloniler üzerine % 2 sodium deoksikolat damlatıldı. Plak çevrilmeden 35°C de 15 dakika beklendikten sonra

kolonilerin erimesi kontrol edilmiş ve erimiş olan kültürler *S. pneumoniae* olarak tanımlandı¹⁰⁸.

3.1.Besi Yerinin Hazırlanması

Besi yeri olarak *S. pneumoniae* suşlarının üremesi için uygun olan %5 koyun kanlı Mueller Hinton Agar (MHA) kullanıldı.

Mueller Hinton Agar	38 g
Distile su	950 ml
Heparinize koyun kanı	50 ml

Distile suya toz halindeki MHA eklenerek otoklavda 121°C de 15 dakika bekletilip sterilize edildikten sonra su banyosunda 55°C ye kadar soğutulup, heparinize koyun kanı eklendi. Besi yeri 150 mm çaplarında petri kutularına 4 mm kalınlığında dökülerek hazırlandı. Hazırlanan plaklar soğutulup otoklavda sterilize edildikten sonra antibiyotik duyarlılık testleri için kullanıma hazır hale getirildi.

Mueller Hinton Agar besiyerine ekilmek üzere bakterinin 24 saatlik buvyon kültüründen 10⁶ /ml süspansiyonu hazırlandı. Plak yüzeyine bu süspansiyon döküldü ve yayıldıktan sonra petri kutusu yana eğilerek artan süspansiyonun fazlası alınıp plak yüzeyinin kuruması bekledi.

3.2.Antibiyotik Duyarlılık Testleri

3.2.1.Disk Difüzyon Yöntemi

NCCLS kriterlerine uyularak % 5 koyun kanlı Mueller- Hinton agarda yapıldı. Tüm *S. pneumoniae* suşlarının penisilin, levofloksasin, trimetoprim /sulfometaksazol, tetrasiklin, rifampin, kloramfenikol, klindamisin, telitromisin, vankomisin duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı.

S.pneumoniae suşları için penisilin direnci National Committee for Clinical Laboratory Standards tarafından önerilen standartlar doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile 1 mg oksasilin içeren (Oxoid) diskler kullanılarak araştırıldı. Oksasilin diski kullanılarak yapılan disk difüzyon yönteminde inhibisyon zonu 20 mm ye eşit ve daha büyük olan suşlar penisiline duyarlı olarak değerlendirildi¹¹⁰.

Levofloksasin için inhibisyon zonu 17 mm ve üzeri, tetrasiklin için 23 mm ve üzeri Trimetoprim/sulfometaksazol ve rifampin için 19 mm ve üzeri, kloramfenikol için 21 mm ve üzeri, klindamisin ve telitromisin için 19 mm ve üzeri, vankomisin için ise 17 mm ve daha büyük inhibisyon zonları NCCLS standartları doğrultusunda duyarlı olarak kabul edildi(Tablo 5)^{110,111}.

Tablo 5. *Streptococcus Pneumoniae* İçin Zon Çapı Yorumlama Standartları ve Eşdeğer Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) Sınır Değerleri (NCLLS)^{110,111}

	Antimikrobik İlaç	Disk İçeriği	Zon çapı Yaklaşık mm			Eşdeğer MİK Sınır Değerleri (µg/ml)	
			D	OH	H	D	H
Penisilin	Penisilin	1µg oksasilin			≥ 20		≥ 0,06
Florokinolonlar	Levofloksasin	5 µg	≥ 13	14-16	≥ 17	≥ 8	2
Tetrasiklinler	Tetrasiklin	30 µg	≥ 18	19-22	≥ 23	≥ 8	≥2
Folat yolu inhibitörleri	TMP/SMX	1.25/23.75µg	≥ 15	16-18	≥ 19	≥ 4/76	≤ 0.5/9.5
Ansamisinler	Rifampin	5 µg	≥ 16	17-18	≥ 19	≥ 4	≤ 1
Fenikoller	Kloramfenikol	30 µg	≤ 20	-	≥ 21	≥ 8	≤ 4
Linkozamidler	Klindamisin	2 µg	≤ 15	16-18	≥ 19	≥ 1	≤ 0.25
Ketolidler	Telitromisin	15 µg	≤ 15	16-18	≥ 19	≥ 4	≤ 1
Glikopeptidler	Vankomisin	30 µg	-	-	≥ 17	-	≥ 1

3.2.2.E-Test

Bakterilerin 24 saatlik saf kültürlerinin Mueller Hinton buyyonda 0.5 Mc Farland bulanıklığına eşdeğer süspansiyonları hazırlandı. Bu süspansiyonlardan steril eküvyonlar aracılığı ile 4mm kalınlığında dökülen % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar besiyerine sürüldü ve 10 -15 dakika sonra besiyerleri üzerine penisilin, seftriakson, meropenem, eritromisin, levofloksasin, klindamisin içeren E test şeritleri plak yüzeyine belirli aralıklarla ve ışınsal tarzda sıralandı. Plaklar % 5 CO₂' li ortamda 35°C de 24 saatlik inkübasyona bırakıldı. E-testler okuma sırasında üretici firmanın önerileri doğrultusunda inhibisyon zonunun antibiyotikli şeridi kestiği noktadaki antibiyotik konsantrasyonu minimal

inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak kabul edilerek sonuçlar değerlendirildi. Bu değerlerin uluslararası standart rehberlerle karşılaştırılmalarıyla *S. pneumoniae* 'nın kullanılan antibiyotiğe duyarlı veya dirençli olduğu belirlendi (Tablo 6)^{110,111,112}.

Tablo 6. *Streptococcus pneumoniae* için MİK Yorumlama Standartları (µg/ml) (NCLLS)^{110,111,112}

Antibiyotik grupları		MİK (µg/ml)Yorumlama Standartları		
		H	OH	D
Penisilinler	Penisilin	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
Sefemler	Seftriakson	≤ 1	2	≥ 4
Karbapenemler	Meropenem	≤ 0.25	0.5	≥ 1
Makrolidler	Eritromisin	≤ 0.25	0.5	≥ 1
Florokinolonlar	Levofloksasin	≤ 2	4	≥ 8
Linkozamidler	Klindamisin	≤ 0.25	0.5	≥ 1

3.2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında istatistiksel hesaplamalar için kullanılan dört gözlü tablo yapıldı. Gruplardaki antibiyotik duyarlılıkları yüzde değerler olarak verildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

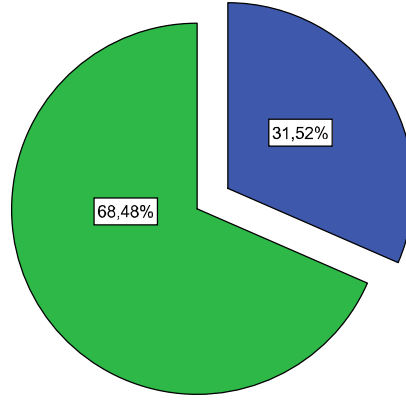
4.1.Örneklerin Dağılımı

Çalışmaya alınan 92 örneğin 29'u (%31,52) çocuklardan, 63'ü (%68,48) ise yetişkinlerden alınmıştır (Şekil 1). Örneklerin alınış yerine göre dağılımlarına bakıldığında; 92 örneğin 40 tanesi (%43,5) balgam, 18'i (%19,6) kan, 11',(%12,0), 5'si (%5,4) BOS, 5 tanesi (%5,4 BAL), 4 tanesi (%4,3) idrar, 3 tanesi (%3,3) kulak, 2 şer tanesi (%2,2) yara ve asit, Birer tane de (%1,1) Plevra ve kornea örneklerinden oluşmaktaydı (Tablo 7, Şekil 2).

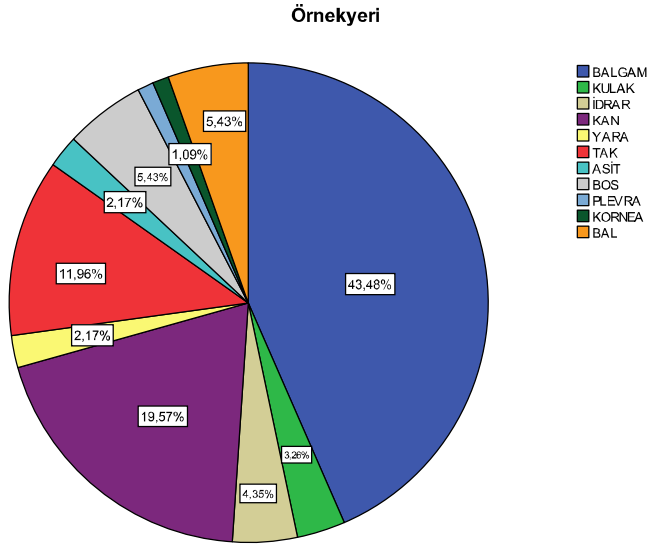
Tablo 7- Örneklerin Alınma Yerine Göre Dağılımları

Örnek Yeri	Sayı	Yüzde
BALGAM	40	43,5
KULAK	3	3,3
İDRAR	4	4,3
KAN	18	19,6
YARA	2	2,2
TAK	11	12,0
ASİT	2	2,2
BOS	5	5,4
PLEVRA	1	1,1
KORNEA	1	1,1
BAL	5	5,4
TOPLAM	92	100,0

■ ÇOCUK
■ ERİŞKİN



Şekil 1; Örneklerin Yaş Grubuna Göre Dağılımı

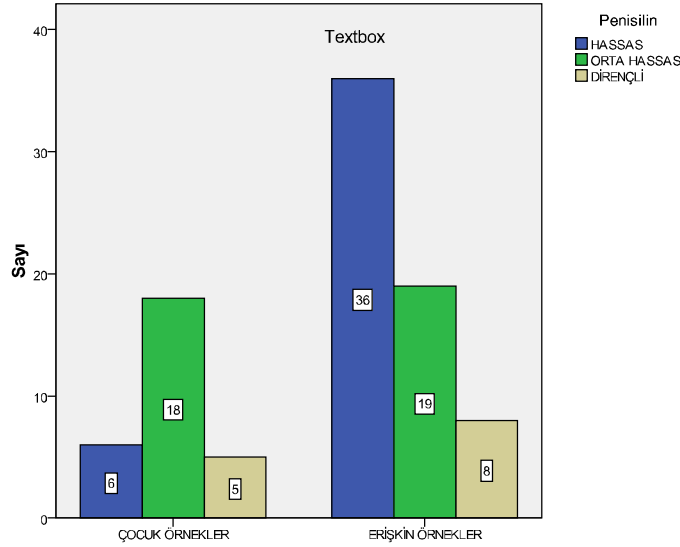


Şekil 2; Örneklerin Alım Yerine Göre Dağılımı

4.2. Çocuk ve Erişkin Örneklerine Göre Antibiyotik Dirençlerinin Karşılaştırılması

4.2.1. Penisilin

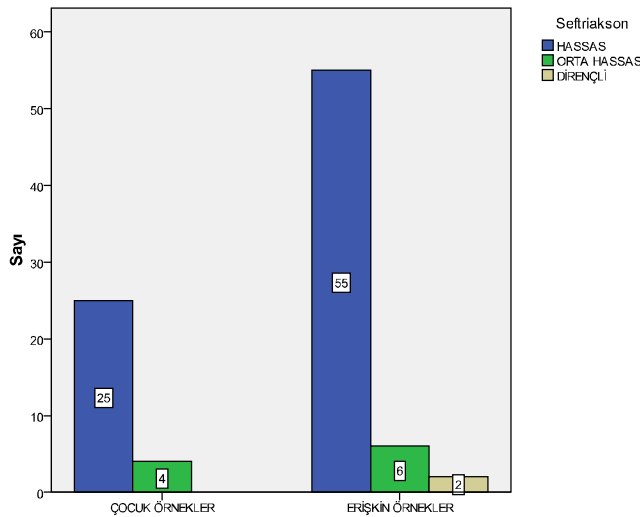
Çocuk örneklerinin (29 hastanın 6 sı) % 20,7 si penisiline hassas iken bu oran yetişkinlerde (63 hastanın 36 ı) % 57,1 idi ve aralarında duyarlılık açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0.004$). Orta hassasiyet açısından karşılaştırıldığında çocuk örneklerinin (29 örneğin 18 i) % 62,1, erişkin örneklerinin ise (63 hastanın 19'u) % 30,2'si orta hassas bulundu ve aralarında orta hassasiyet açısından anlamlı fark vardı ($p=0.004$). Direnç açısından bakıldığında 29 çocuk örneğinin 5'i (% 17,2), 63 erişkin örneklerinin 8'i (% 12,7) penisiline dirençli idi (Şekil 3). Direnç açısından çocuk ve erişkin örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Her iki grupta da penisiline direnç anlamlı oranda düşük bulunurken, erişkinlerde hassas örnekler, çocuklarda ise orta hassas örnekler ön planda idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 8).



Şekil 3; Penisilin Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

4.2.2. Seftriakson

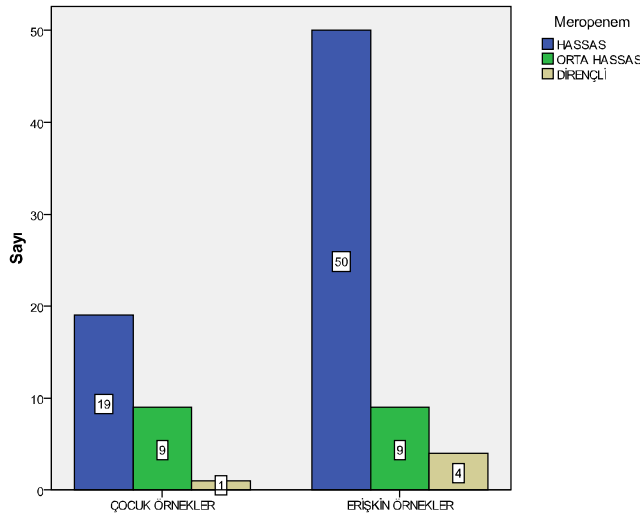
Çocuk ve erişkin vakalardan alınan örneklerden üretilen pnömokokların seftiriakson direnci değerlendirildiğinde gruplar arasında hassasiyet, orta hassasiyet ve duyarlılık açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.534$). 29 çocuk örneğinin 25'i (% 86,7), 63 erişkin örneğinin 55'i (% 87,3) penisiline duyarlı, 29 çocuk örneğinin 4'ü (%13,8), 63 erişkin örneğinin 6'ı (% 9,5) orta hassas ve 29 çocuk örneğinin hiç birisinde seftiriakson direnci saptanmazken, 63 erişkin örneklerinden sadece ikisinde (% 3,2) seftiriakson direnci bulundu. Ancak direnç açısından gruplar arasında farklılık yoktu. ($p=0.534$). Çocuk ve erişkin grubu beraber değerlendirildiğinde toplam 92 vakanın 80'i (% 87,0) seftriaksona hassas, 10'u (% 10,9) orta hassas ve 2'i ise dirençli (% 2,2) bulundu. Her iki grupta da seftiriaksona duyarlılık anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0.001$). Diğer bir deyişle pnömokokların seftiriaksona dirençli olmadıkları veya direnç oranlarının daha az olduğu ortaya çıkmaktadır (Şekil 4) (Tablo 8).



Şekil 4; Seftriakson Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

4.2.3. Meropenem

Yaş gruplarına göre meropenem hassasiyetleri karşılaştırıldığında; 29 çocuk örneğinin 19 tanesi (% 65,5) hassas, 9 tanesi (% 31,0) orta hassas ve 1 tanesi (%3,4) dirençli bulundu. 63 erişkin vakadan alınan örneğin 50 tanesi (%79, 4) hassas, 9 tanesi orta hassas (% 14,3) ve 4 tanesi (%6,3) ise dirençli bulundu. Her iki grupta da meropenem duyarlılığı anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,0001$). Buna karşın hassasiyet, orta duyarlılık ve dirençlilik oranları açısından çocuk ve erişkin grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.160$) (Şekil 5) (Tablo 8).

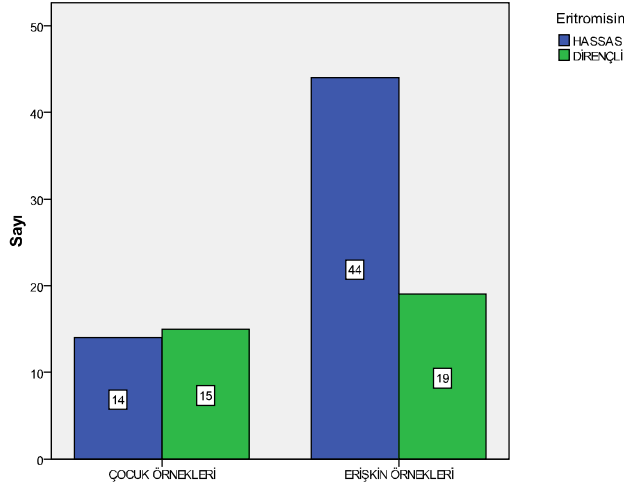


Şekil 5; Meropenem Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

4.2.4. Eritromisin

Yaş grupları eritromisine duyarlılık açısından karşılaştırıldığında; 29 çocuk örneğin 14'ü (% 48,3) eritromisine hassas iken, 15'i (% 51,7) dirençli bulundu. 63 erişkin örneğin 44'ü (% 69,8) eritromisine hassas iken, 19'u (% 30,2) dirençli bulundu. Gruplar arasında eritromisine duyarlılık ve direnç açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,04$). Yetişkin grupta duyarlılık, çocuklarda ise direnç anlamlı olarak yüksek oranda bulundu. Gruplar kendi içerisinde karşılaştırıldığında çocuk örneklerinde eritromisine duyarlılık ve

direnç açısından anlamlı farklılık bulunmazken, erişkin grupta eritromisine duyarlılık anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,0001$) (Şekil 6) (Tablo 8).



Şekil 6; Eritromisin Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

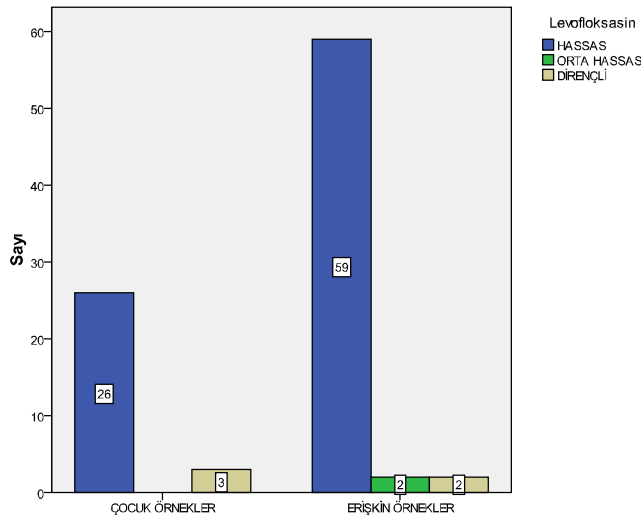
4.2.5. Levofloksasin

Yaş gruplarına göre levofloksasine duyarlılık karşılaştırıldığında; 29 çocuk örneğinin önemli bir kısmı (29 örneğin 26'sı, % 89, 7) hassas bulunurken, üç örnekte (%10,3) direnç bulundu. Çocuk örneklerinde levofloksasine orta hassasiyet görülmedi. Yetişkin örneklerde ise 63 örneğin 59'u (% 93,6) hassas iken, 2 örnekte (% 3,2) orta hassasiyet, yine iki örnekte direnç gözlemlendi (% 3,2). Gruplar levofloksasine karşı hassasiyet, orta hassasiyet ve direnç açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,242$). Ancak her iki grupta da hassasiyet oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Levofloksasine karşı direnç oldukça azdı ($p<0,001$) (Şekil 7) (Tablo 8).

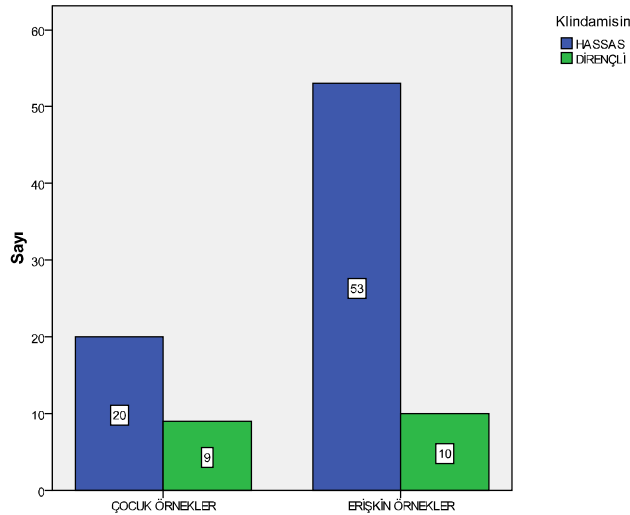
4.2.6. Klindamisin

Klindamisene duyarlılık açısından örnekler yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında; 29 çocuk örneğin 20'i (% 69,0) hassas, 9'u (% 31,0) dirençli bulundu. Yetişkin örneklerde ise 63 hastanın 53'ü (% 84,1) hassas, 10'u (%

15,9) dirençli bulundu. Gruplar kendi aralarında hassasiyet ve direnç açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,095$). Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde hem çocuk örneklerinde hem de erişkin örneklerinde klindamisine karşı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek hassasiyet gözlemlendi ($p<0,001$) (Şekil 8) (Tablo 8).



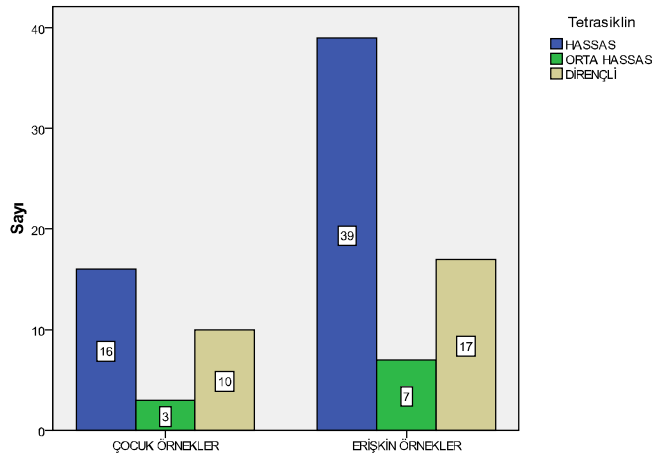
Şekil 7; Levofloksasin Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları



Şekil 8; Klindamisin Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

4.2.7.Tetrasiklin

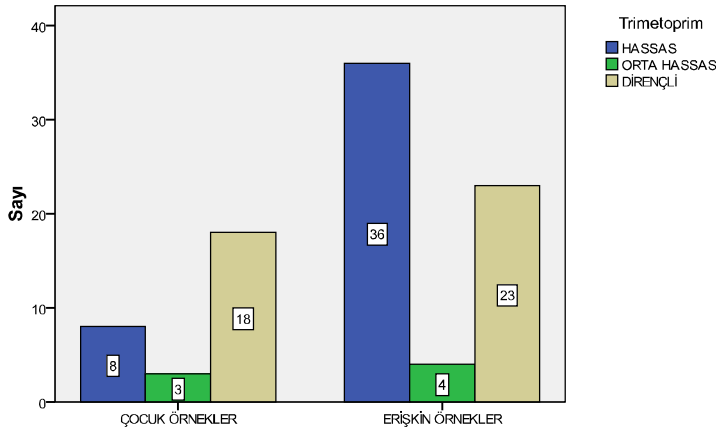
Gruplar tetrasikline karşı duyarlılık açısından karşılaştırıldığında; 29 çocuk örneğin 16'sı (% 55,2) hassas, 3'ü (% 10,3) orta hassas ve 10'u (% 34,5) dirençli bulundu. Erişkin örneklerinde ise 63 örneğin 39'u (% 61,9) hassas, 7'si (% 11,1) orta hassas ve 17'si (% 27,0) dirençli bulundu. Gruplar hassasiyet, orta hassasiyet ve direnç açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,763$). Gruplar kendi içerisinde karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı oranda hassasiyet yüksek bulundu ($p<0,001$). Ancak tetrasikline olan direnç oranlarında artış olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 9). (Tablo 8).



Şekil 9; Tetrasiklin Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

4.2.8. Trimetoprim

Çocuk ve yetişkin örnekleri trimetoprime duyarlılık açısından karşılaştırıldığında; 29 çocuk örneğin 8'i (% 27,6) hassas, 3'ü (%10,3) orta hassas ve 18'i (% 62,1) dirençli bulundu. Erişkin örnekler değerlendirildiğinde 63 örneğin 36'sı (% 57,1) hassas, 4'ü (% 6,3) orta hassas ve 23'ü (% 36,5) dirençli bulundu. Gruplar arasında trimetoprime duyarlılık ve direnç açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,031$), orta hassasiyet benzer bulundu. Erişkin örnekte hassasiyet, yetişkinde ise direnç anlamlı derecede yüksek bulundu (Şekil 10) (Tablo 8).



Şekil 10; Trimetoprim Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

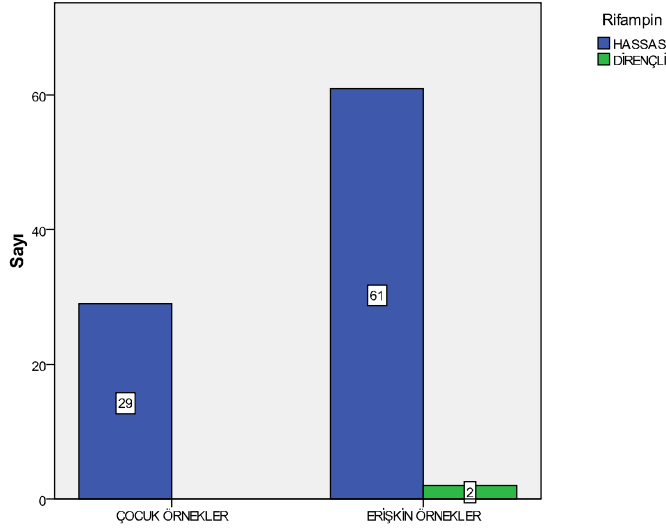
4.2.9.Rifampin

Çocuk ve erişkin örneklerinin rifampine olan duyarlılıkları karşılaştırıldığında; Çocuk örneklerde 29 örneğin tamamının (%100) rifampine duyarlı olduğun, direnç olgusuna ise hiç rastlanmadığı gözlemlendi ($p<0.001$). Yetişkin örneklerinde de rifampine duyarlılık anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0.001$). Ancak yetişkin örneklerinde 63 örneğin 61'i (% 96,8) duyarlı iken, çocuk örneklerinden farklı olarak 63 örneğin 2'de (% 3,2) rifampisine direnç saptandı. Her iki grupta da rifampisine duyarlılık ve direnç oranları benzer bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p=0.332$) (Şekil 11) (Tablo 8).

4.2.10.Kloramfenikol

Çocuk örnekleri ve erişkin örnekleri kloramfenikol duyarlılıkları açısından karşılaştırıldığında; 29 çocuk örneğin 28'i (%96,6) kloramfenikole duyarlı iken sadece bir örnekte (%3,4) direnç görüldü. Duyarlılık anlamlı oranda daha yüksekti ($p<0,001$). Diğer bir deyişle çocuk örneklerinde pnömokok direnci oldukça düşüktü ($p<0,001$). Erişkin örneklerinde de benzer durum söz konusu idi. 63 erişkin örneğin 59'u (%93,7) kloramfenikole duyarlı iken 4 örnekte (%6,3) pnömokok direnci gözlemlendi. Erişkin örneklerde de pnömokokların kloramfenikole duyarlılığı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p>0,001$). Yine diğer bir bakışla erişkin örneklerde de kloramfenikole direnç istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0,001$). Kloramfenikole

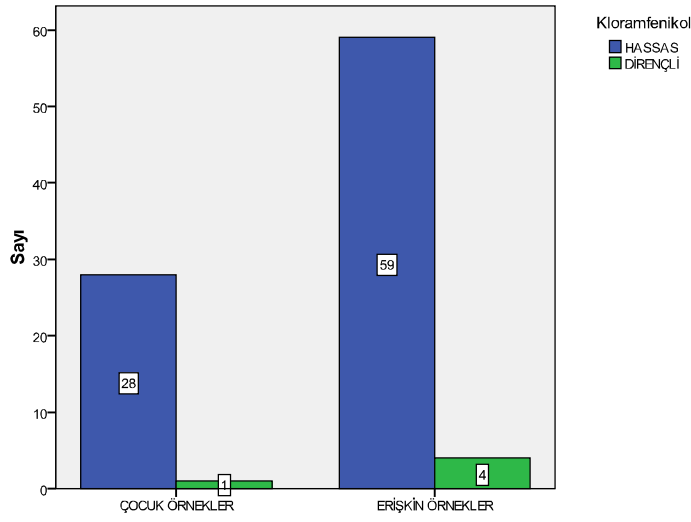
direnç ve duyarlılık açısından bakıldığında gruptaki oran dağılımları benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,569$) (Şekil 12) (Tablo 8).



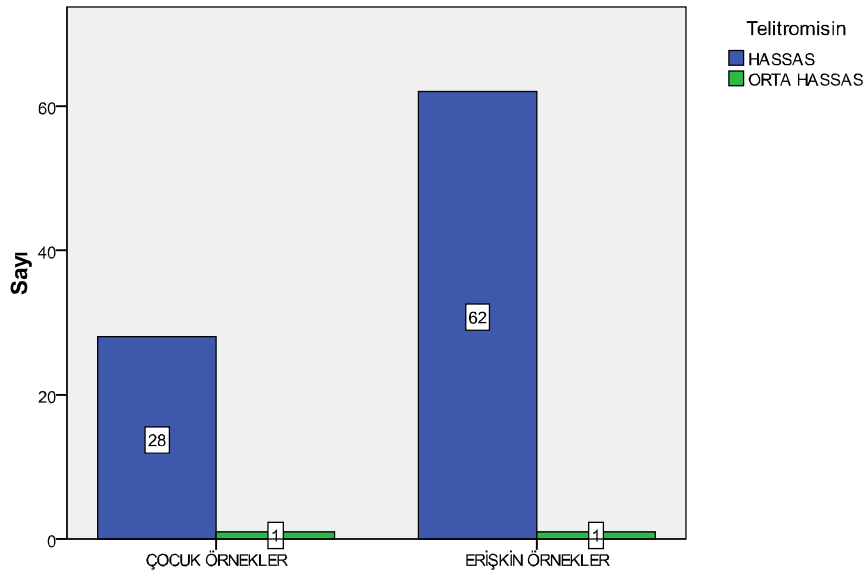
Şekil 11; Rifampin Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımlar

4.2.11.Telitromisin

Telitromisine duyarlılık açısından çocuk ve erişkin örnekleri karşılaştırıldığında; 29 çocuk örneğin 28'i (%96,6) telitromisine duyarlı iken 1 örnek (%3,4) orta hassas bulundu. 63 erişkin örneğinin ise 62'i (%98,4) duyarlı iken yine bu grupta da 1 örnek (%1,6) telitromisine orta hassas bulundu. Erişkin grubunda da tıpkı çocuk örneklerinde olduğu gibi telitromisine duyarlılık istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek iken direnç te istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0,001$) (Şekil 13) (Tablo 8).



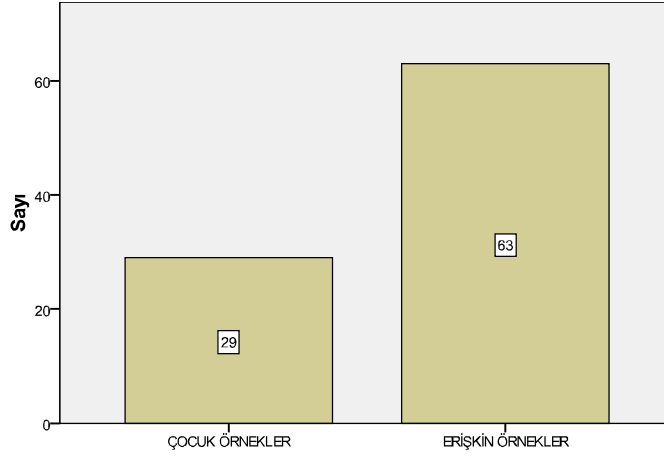
Şekil 12; Kloramfenikol Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımlar



Şekil 13; Telitromisin Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımlar

4.2.12.Vankomisin

Vankomisine duyarlılık açısından gruplara incelendiğinde yetişkin örneklerin tamamı ve çocuk örneklerinin tamamı vankomisine duyarlı bulundu. Her iki grupta da vankomisine direnç saptanmadı (Şekil 14)(Tablo 8).



Şekil 14; Vankomisin Duyarlılık Oranlarının Örnek Yaş Gruplarına Göre Dağılımlar

4.3.Çocuk ve Erişkin Örneklerinde Penisilin Duyarlılığı İle Diğer Antibiyotik Duyarlılıklarının Karşılaştırması

4.3.1.Çocuk Örnekleri

Yirmi dokuz çocuk örneğinin 5 tanesi penisiline dirençli bulundu. Penisiline dirençli olan 5 örneğin 3 tanesi seftriaksona dirençli iken 2 örnek duyarlı bulundu. Penisiline dirençli 5 örneğin meropenem duyarlılıklarına bakıldığında 4 örnek orta derecede duyarlı iken 1 örnek meropeneme dirençli idi ($p=0.005$). Eritromisin açısından duyarlılık değerlendirildiğinde penisiline benzer sonuçlar elde edildi. Penisiline dirençli 5 örneğin 4 tanesi aynı zamanda eritromisine dirençli bulundu. Bunlardan sadece 1 tanesi eritromisine duyarlı idi ($p=0.097$). Levofloksasin duyarlılığı penisilinle karşılaştırıldığında penisiline dirençli olan 5 örneğin dördünün levofloksasine duyarlı, birinin ise dirençli olduğu görüldü.

Tablo 8 Çocuk ve Erişkin Örneklerde Antibiyotik Duyarlılıklarının Dağılımı

Örnekler	Çocuk Örnekler (n=29)			Erişkin Örnekler(n=63)			
Antibiyotikler	H	O H	D	H	O H	D	p
Penisilin	6 (% 20.7)	18 (% 62.1)	5 (% 17.2)	36(% 57.1)	19(% 30.2)	8(%12.7)	0.004
Seftriakson	25(%86.2)	4 (%13.8)	0(% 0.0)	55(% 87,3)	6(% 9,5)	2(% 3,2)	0.534
Meropenem	19(%65.5)	9(%31.0)	1(%3.4)	50(%79.4)	9(%14.3)	4(%6.3)	0.160
Eritromisin	14(%48,3)	0(%0.0)	15(%51.7)	44(%69.8)	0(%0.0)	19(%30.2)	0.046
Levofloksasin	26(%89.7)	0(%0.0)	3(%10.3)	59(%93.7)	2(%3.2)	2(%3.2)	0.242
Klindamisin	20(%69.0)	0(%0.0)	9(%31.0)	53(%84.1)	0(%0.0)	10(%15.9)	0.095
Tetrasiklin	16(%55.2)	3(%10.3)	10(%34.5)	39(%61.9)	7(%11.1)	17(%27.0)	0.763
Trimetoprim	8(%27.6)	3(%10.3)	18(%62.1)	36(%57.1)	4(%6.3)	23(%36.5)	0.031
Rifampin	29(%100)	0(%0.0)	0(%0.0)	61(%96.8)	0(%0.0)	2(%3.2)	0.332
Kloramfenikol	28(%96.6)	0(%0.0)	1(%3.4)	59(%93.7)	0(%0.0)	4(%6.3)	0.569
Telitromisin	28(%96.6)	1(%3.4)	0(%0.0)	62(%98.4)	1(%1.6)	0(%0.0)	0.570
Vankomisin	29(%100)	0(%0.0)	0(%0.0)	63(%100)	0(%0.0)	0(%0.0)	

Çocuk örneklerinde üretilen pnömokokların penisilin duyarlılıkları ile klindamisin karşılaştırıldığında penisiline dirençli 5 örneğin 3'nün aynı zamanda klindamisine de dirençli olduğu ikisinin ise duyarlı olduğu görüldü ($p=0.95$). Penisiline dirençli örneklerin tetrasiklin duyarlılıklarına bakıldığında 2 örneğin dirençli, bir örneğin orta derecede duyarlı ve iki örneğin ise duyarlı olduğu gözlemlendi ($p=0.166$).

Penisilin dirençli çocuk örneklerden izole edilen pnömokokların 4'ün aynı zamanda trimetoprim de dirençli oldukları, birinin ise duyarlı olduğu gözlemlendi. Trimetoprim duyarlılık eritromisinde olduğu gibi penisilinle benzer özellikler göstermekteydi ($p=0.515$). Rifampisin ile karşılaştırıldığında ise penisiline dirençli 5 örneğin tamamının rifampine duyarlı olduğu gösterildi ($p=0.001$).

Kloramfenikol duyarlılığı değerlendirildiğinde penisiline dirençli 5 çocuk örneğinin birisi kloramfenikole de dirençli iken 4'ü kloramfenikole duyarlı idi. Telitromisinin duyarlılıkları değerlendirildiğinde 4 örnek duyarlı iken bir örnek orta hassas saptandı. Vankomisin duyarlılıkları değerlendirildiğinde penisiline dirençli 5 örneğin tamamı vankomisine duyarlı bulundu.

4.3.2.Erişkin Örnekleri

Erişkin 63 örneğin 8 tanesi penisiline dirençli bulundu. 8 tane dirençli örneğin 4 tanesi seftiriaksona duyarlı, 2 tanesi orta hassas ve 2 tanesi de seftiriaksona dirençli idi. Çocuk örnekleri ile kıyaslandığında penisiline dirençli örneklerin yetiikimlerde seftiriaksona daha duyarlı oldukları ortaya çıkmıştır ($p=0.001$). Penisiline dirençli 8 erişkin örneğin meropeneme duyarlılıkları açısından değerlendirildiğinde 4 örneğin orta hassas, 4 örneğin ise dirençli oldukları bulundu. Erişkinlerde penisiline dirençli örneklerin meropeneme de dirençli oldukları görüldü ($p<0.001$). Çocuk örneklerde olduğu gibi penisiline dirençli örnekler aynı zamanda meropeneme de direnç göstermekteydi.

Penisiline dirençli olan 8 örneğin tamamı eritromisine de dirençliydi. Hem çocuk örneklerinde hem de erişkin örneklerinde penisilin duyarlılıkları paralellik göstermektedir. Penisiline dirençli 8 olgunun levofloksasine duyarlılıkları karşılaştırıldığında çocuklardakine benzer bir dağılım elde edildi. Dirençli 8 örneğin 6'sı levafloksasine duyarlı iken 2 tanesi dirençli bulundu.

Klindamisin duyarlılıkları açısından bakıldığında 8 örneğin 3 hassas bulunurken 5'dirençli bulunmuştur. Çocuk ve erişkinlerde penisiline dirençli örneklerin klindamisine duyarlılığı azdı ($p<0.001$). Tetrasikline olan duyarlılık değerlendirildiğinde, penisiline dirençli 8 örneğin sadece bir tanesi tetrasikline duyarlı iken geri kalan 7 tanesi dirençli bulundu ($p<0.001$). Çocuklarda penisiline dirençli örneklerin duyarlılık dağılımı erişkinlerle benzerlik göstermesine karşın çocuklarda tetrasikline olan duyarlılık erişkinlere göre biraz daha fazla bulundu.

Trimetoprim karşı duyarlılıkta tetrasikline olan duyarlılığa benzer bulundu. Penisilien dirençli örenklerden sadece 1 tanesi trimetoprim duyarlı, tanesi de orta hassas bulunurken 6 örnek altı tanesi ise trimetoprim dirençli bulundu. Penisiline dirençli örneklerin trimetoprim duyarlılık dağılımları çocuklarla benzerlik gösterdi ve direnç oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Rifampine duyarlılık oranları tetrasiklin ve trimetoprimden daha iyi bulundu. Penisiline dirençli 8 erişkin örneğin 6 tanesi rifampine duyarlı iken sadece 2 tanesi dirençli idi ($p=0.001$). Hem çocuk örneklerinde hem de erişkin

penisiline dirençli örneklerin rifampine duyarlılıkları oldukça yüksek bulundu ($p=0.001$).

Tablo 9. Penisiline Dirençli Çocuk ve Erişkin Örneklerinin Diğer Antibiyotik Duyarlılık Dağılımları

Örnekler	Penisiline Dirençli Çocuk Örnekler (n=5)			Penisiline Dirençli Erişkin Örnekler(n=8)		
	H	OH	D	H	OH	D
Seftriakson	2	3	0	4	2	2
Meropenem	0	4	1	0	4	4
Eritromisin	1	0	4	0	0	8
Levofloksasin	4	0	1	6	0	0
Klindamisin	2	0	3	3	0	5
Tetrasiklin	2	1	2	1	0	7
Trimetoprim	1	0	4	1	1	6
Rifampin	5	0	0	6	0	2
Kloramfenikol	4	0	1	7	0	1
Telitromisin	4	1	0	7	1	0
Vankomisin	5	0	0	8	0	0

Çocuk örneklerde olduğu gibi erişkin örneklerde de penisiline dirençli örneklerin önemli bir kısmı (8 örneğin 7'si) kloramfenikole duyarlı bulundu. Sadece bir örnek hem penisilin hem de kloramfenikole dirençli idi. Kloramfenikole duyarlılık anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Telitromisinin duyarlılık oranı erişkin örneklerde kloramfenikolle bire bir benzerlik gösterdi. Penisiline dirençli 8 örneğin 7 tanesi telitromisine duyarlı iken 1 tanesi orta hassas bulundu. Bu duyarlılık oranları çocuk örneklerinde de benzer bulundu. Vankomisine direnç açısından değerlendirildiğinde ise tıpkı çocuk örneklerinde olduğu gibi erişkin penisiline dirençli örneklerin tamamı vankomisine duyarlı idi.

4.4.Çoklu Antibiyotik Direnç Oranları

4.4.1.Çocuklarda Çoklu Antibiyotik Direnç Oranları

29 çocuk örneğin 10 tanesinde (%34,48) tekli antibiyotik direnci vardı. Tekli antibiyotik direnç dağılımları 6 tanesinde trimetoprim, 2 tanesinde eritromisin, bir tanesinde tetrasiklin ve bir tanesinde de levofloksasine direnç saptandı. Aynı anda iki antibiyotiğe direnç gösteren örnek yoktu. 29 örnekten 6 tanesinde (%20,6) üç antibiyotiğe birden direnç vardı. Üçlü antibiyotik direnç dağılımı iki örnekte eritromisin, tetrasiklin ve trimetoprim, bir örnekte penisilin, meropenem ve trimetoprim, iki örnekte eritromisin, klindamisin ve trimetoprim, bir örnekte de eritromisin, klindamisin ve tetrasiklin şeklinde bulundu. 29 çocuk örneğinin 5 tanesinde (%17,2) dört antibiyotiğe aynı anda direnç vardı. 4 antibiyotiğe olan direnç dağılımı 3 örnekte eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve trimetoprim, bir örnekte penisilin, eritromisin, klindamisin ve trimetoprim, bir örnekte de eritromisin, levofloksasin, tetrasiklin ve trimetoprim şeklinde bulundu. 29 çocuk örneğinin 2 tanesinde (%6,8) 5 antibiyotiğe birden direnç olduğu görüldü. 5 antibiyotiğe olan direnç dağılımı bir örnekte penisilin, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve trimetoprim, bir örnekte de penisilin, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve kolramfenikol şeklinde bulundu. 29 çocuk örneğinin 6 tanesinde (%20,6) antibiyotik direnci gösterilemedi (Tablo 10).

Tablo 10 Çocuk Örneklerinde Çoklu Antibiyotik Direnç Dağılımları

Tekli	Üçlü	Dörtlü	Beşli
Trimetoprim (n=6)	Eritromisin Trimetoprim Tetrasiklin (n=2)	Eritromisin Klindamisin Tetrasiklin Trimetoprim (n=3)	Penisilin Eritromisin Klindamisin Tetrasiklin Trimetoprim (n=1)
Eritromisin (n=2)	Eritromisin Klindamisin Trimetoprim (n=2)	Penisilin Eritromisin Klindamisin Trimetoprim (n=1)	
Tetrasiklin (n=1)	Eritromisin Klindamisin Tetrasiklin (n=1)	Penisilin Eritromisin Levofloksasin Trimetoprim (n=1)	Penisilin Eritromisin Klindamisin Tetrasiklin Kloramfenikol (n=1)
Levofloksasin (n=1)	Penisilin Meropenem Trimetoprim (n=1)		
n=10	n=6	n=5	n=2

4.4.2.Yetişkinlerde Çoklu Antibiyotik Direnç Oranları

63 yetişkin örneğin 15 tanesinde (%23,8) tek bir antibiyotiğe direnç saptandı. Tekli antibiyotik direncinin dağılımı Çocuk örnektekilere benzer bulundu. Burada da ağırlıklı trimetoprime direnç saptandı (12 örnekte). İki örnekte tetrasiline, bir örnekte eritromisine ve bir örnekte de eritromisine direnç vardı. 63 yetişkin örneğin 6 tanesinde (%6,5) iki antibiyotiğe aynı anda direnç vardı. İkili antibiyotik direnç dağılımı bir örnekte klindamisin ve eritromisin, iki örnekte eritromisin ve tetrasiklin, bir örnekte de tetrasiklin ve kloramfenikol, bir örnekte trimetoprim ve kloramfenikol, bir örnekte ise eritromisin ve trimetoprim şeklinde bulunuldu. 6 örnekte (%6,5) üçlü antibiyotik direnci gözlemlendi. 3 örnekte eritromisin, trimetoprim ve tetrasiklin, bir örnekte penisilin, tetrasiklin ve eritromisin, bir örnekte penisilin, meropenem ve eritromisin, bir örnekte de eritromisin, klindamisin ve tetrasikline direnç vardı. 63 örneğin ikisinde (%3,17) dörtlü antibiyotik direnci bulundu. Bir örnekte eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve trimetoprime, diğer örnekte penisilin, eritromisin, tetrasiklin ve trimetoprime direnç vardı. Yine iki örnekte (%3,17) beşli antibiyotik direnci vardı. İki örnekte

de penisilin, eritromisin, tetrasiklin, klindamisin ve trimetoprim direnç gözlemlendi. 63 örnekten birisinde (%1.58) altılı antibiyotik direnci (penisilin, eritromisin, meropenem, tetrasiklin, klindamisin ve trimetoprim) ve birisinde (%1.58) de sekizli antibiyotik direnci (penisilin, seftiriakson, eritromisin, meropenem, levofloksasin, klindamisin, tetrasiklin ve trimetoprim) vardı. Bir örnekte de (% 1.58) on antibiyotiğe (penisilin, seftiriakson, meropenem, eritromisin, levofloksasin, klindamisin, tetrasiklin, trimetoprim, klindamisin ve kloramfenikol) aynı zamanda direnç vardı.

Tablo 11 Yetişkin Örneklerinde Çoklu Antibiyotik Direnç Dağılımları

Tekli	İkili	Üçlü	Dörtlü	Beşli	Altılı	Sekizli	Onlu
Trimetopri m (n=12)	Eritromisin Tetrasiklin (n=2)	Eritromisin Trimetopri m Tetrasiklin (n=3)	Eritromisin Klindamisin Tetrasiklin Trimetopri m (n=1)	Penisilin Eritromisin Tetrasiklin Klindamisin Trimetopri m (n=2)	Penisilin Eritromisin Meropene m Tetrasiklin Klindamisin Trimetopri m (n=1)	Penisilin Seftriakson Eritromisin Meropenem Levofloksasi n Klindamisin Tetrasiklin Trimetoprim (n=1)	Penisilin Seftriakson Meropenem Eritromisin Levofloksin Klindamisin Tetrasiklin Trimetoprim Rifampin Kloramfeniko l (n=1)
Tetrasiklin (n=2)	Eritromisin Klindamisin (n=2)	Penisilin Eritromisin Tetrasiklin (n=1)					
Eritromisin (n=1)	Tetrasiklin Kloramfeniko l (n=1)	Eritromisin Klindamisin Tetrasiklin (n=1)	Penisilin Eritromisin Tetrasiklin Trimetopri m (n=1)				
	Trimetoprim Kloramfeniko l (n=1)	Penisilin Meropene m Eritromisin (n=1)					
N=15	n=6	n=6	n=2	n=2	N=1	n=1	n=1

5. TARTIŞMA

Penisilin, tedavide ilk tercih edilen antibiyotik olduğundan, ülkemizde yapılan ilk çalışmalarda daha çok penisilin direnci araştırılmış olup, diğer antibiyotiklere karşı direnç değerlendirilmemiştir. Bu nedenle ülkemiz suşlarının çoğul direnç oranları hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır¹¹³.

İstanbul'da 1987-1996 yılları arasında 10 yıllık sürede çeşitli örneklerden izole edilen 143 *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç özellikleri retrospektif olarak araştırıldığı bir çalışmada 59 suşun % 4.8'i penisilin G' ye, 84 suşun % 13'ü oksasilin (1 µg), dirençli bulunmuştur¹¹⁴. Ülkemizde *S. pneumoniae* suşlarında penisilin direnci, özellikle yüksek düzey direnç çok büyük bir sorun oluşturmamakta ancak dirençli suş sayısı giderek artmaktadır. Penisiline dirençli ilk pnömokok suşu 1992 yılında Tunçkanat ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada penisiline direnç % 26.3 orta düzeyde; % 7.3 yüksek düzey penisilin direnci bildirilmiştir¹¹⁵.

Özellikle son yıllara (2000-2005) ait Türkiye sonuçları taranarak değerlendirildiğinde direnç oranlarının penisilin için yüksek düzey direnç % 0-23, düşük düzey direnç % 0-72.7 olduğu görülmektedir¹¹³. Yüksek düzey penisilin direnci artık birçok bölgemizde ortaya çıkmış ve belli oranlara ulaşmıştır¹¹⁶. 2002-2006 yılları arasında yurtiçi ve yurt dışı hakemli dergilerde yayınlanmış olan çalışmaların incelendiği bir çalışmada 1238 pnömokok suşunda penisiline orta düzey direnç % 27.7, yüksek düzey direnç % 6.8 oranında bulunmuştur¹¹⁷. 2004-2005 yıllarını kapsayan Ankara' da yapılan bir çalışmada ise 78 pnömokok suşunda orta düzey direnç %21.8, yüksek düzey direnç %7.7 olarak bulunmuştur. Yine 2007 yılında Ankara' daki bir çalışmada 78 adet *S. pneumoniae* suşunun penisiline orta dirençli ve dirençli suşların oranı sırasıyla %21.8 ve %7.7 olarak bulunmuştur¹¹⁸.

Eyigör ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Aydın'da çeşitli klinik örneklerden izole edilen 83 *Streptococcus pneumoniae* kökeninin antibiyotik direnci araştırılmış, suşların % 64'ü penisiline duyarlı, % 35'i düşük düzeyde

dirençli, % 1'i yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur. Pnömonokok suşlarında penisiline düşük düzeyde dirençli olanların oranı yüksek bulunmuştur¹¹⁹.

Steril bölge materyallerinden elde edilen 28 *Streptococcus pneumoniae* suşunda %14.3 orta düzeyde penisilin direnci, %7 eritromisin direnci bulunmuş penisiline yüksek düzey direnç saptanmamıştır¹²⁰.

EARSS'nin 2005 yılı verilerine göre penisilin direnci Hollanda'da % 1, Fransa'da % 36, Romanya'da % 39 olarak bildirilmiştir. Yıllar için de bazı ülkelerde direncin artmasının yanı sıra azalan ülkeler de dikkati çekmektedir. İrlanda'da 2000 yılında % 19,5 iken 2005'de % 11.1'e İspanya'da 1999'da % 32,5 iken 2005'de % 25.6, Belçika'da 1999'da % 13.5 iken 2005'de % 11.8'e düştüğü bildirilmiştir¹¹⁵.

Bulgaristan'da 2002'de % 8'iken 2005'de % 32,6, İsveç'te 1999'de % 1,5 iken 2005'de % 3.6, İrlanda 'da 1999'da % 2,1 olan direnç 2005'de % 8.11'e çıkmıştır. Bazı ülkelerde ise penisilin direnci endişe verici düzeyde artmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde direncin % 40'lar civarında olduğu bölgeler bulunmaktadır. PROTEKT projesinde direnç için % 4-27 oranları bildirilmektedir. Kanada'da % 10-20, Uzak Doğuda ise % 80'lere ulaşmıştır, Avrupa'da yapılan diğer çalışmalarda ise % 60'lar civarında rakamlar bildirilmektedir¹¹⁵.

Bizim çalışmamızda ise çocuk ve yetişkin örneklerde ayrı ayrı penisiline direnç değerlendirilmiş olup, çocuk örneklerinde direnç oranı % 17.2 iken, bu oran erişkin örneklerinde %12.7 düzeyindeydi. Duyarlılık oranları değerlendirildiğinde ise çocuk örneklerinin % 20.7'si penisiline duyarlı iken, erişkin örneklerinde duyarlılık oranı % 57.1 olarak bulundu. Orta derecede duyarlılık ise çocuk örneklerinde % 62.1, erişkin örneklerinde %30.2 olarak gerçekleşti. Bizim bulgularımızdan çocukluk çağında ortaya çıkan pnömonokok enfeksiyonlarının yetişkinlere göre penisiline daha dirençli oldukları sonucu çıkmaktadır. Hem erişkin hem de çocuk örneklerinden izole edilen pnömonokok direnci Türkiye'de yapılan çalışmalardan daha yüksek oranda bulunmuştur. Bunun nedenin pnömonokok antibiyotik dirençlerinin bölgesel farklılıklar göstermesi ve yaygın gereksiz antibiyotik kullanımı olabilir. Yine çocuklarda penisiline direncin erişkinlerden daha yüksek çıkması da çocukluk çağındaki her

ateşli enfeksiyon bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirilip antibiyotikle, özellikle de penisilin türevi antibiyotiklerle tedavi ediliyor olmasının bir sonucu olabilir.

Seftriakson 3.kuşak sefalosporin antibiyotik olup, yapısında beta-aktam içermesine karşın pnömokok direnç oranları penisiline göre oldukça az olarak bildirilmektedir. Balaban ve arkadaşlarının¹²¹ 1993 yılında Ankara'da yaptığı bir çalışmada balgam, kan, BOS, orta kulak sıvısı, bronkoalveolar lavaj, vitre sıvısı, kornea sürüntüsü ve yara örneklerinden alınmış toplam 78 pnömokok suşunda seftriakson direnci bildirmemişlerdir. Sadece bir suş orta derecede duyarlı iken geri kalan 77 suş seftriaksona duyarlı bulunmuş. Akgün ve arkadaşlarının¹²² 2004 yılında Adana'da yaptıkları 61 pnömokok suşunu kapsayan bir çalışmada seftriakson direncini % 8 olarak bildirmişlerdir. Fırat ve arkadaşlarının¹²³ 2005 yılında Kayseri, Malatya ve Trabzon illerinden elde edilen 72 pnömokok suşunda seftriakson direncine rastlamamışlardır. Sürücüoğlu ve arkadaşlarının¹²⁴ 1999-2003 yılları arasında Manisa'da yapılan 145 suşun yer aldığı bir çalışmada seftriakson direncini % 0.7 olarak bulmuşlardır. İlki ve arkadaşlarının¹²⁵ İstanbulda 2000-2001 yılları arasında 92 suşun yer aldığı bir çalışmada ise seftriakson direncini % 1 olarak bildirmektedirler.

Aslan ve arkadaşlarının¹²⁶ 2003-2004 yılları arasında kreş çocuklarında (110) ve huzur evinde kalan yaşlılarda (155) orofaringeal streptococcus pneumoniae taşıyıcılığı araştırılmış ve izole edilen 14 suшта seftriakson direncine rastlanmamıştır. Tanır ve arkadaşlarının¹²⁷ 1999-2001 yılları arasında Ankara'da yaptıkları ve 51 pnömokok suşunun yer aldığı antibiyotik duyarlılık çalışmasında seftriakson direncini %1.96 olarak bildirmektedirler. Ertek ve arkadaşlarının¹²⁸ 1997-2000 yılı arasında menjitli olgulardan izole edilen 21 suшта seftriaksona karşı direnç gözlemlenmemişlerdir. Bu konuda en çok suşun içerildiği, Yurdakul ve arkadaşlarının¹²⁹ Ankara'da yaptıkları 1997-1998 yılları arasında izole edilen 548 pnömokok suşunun yer aldığı bir çalışmada seftriakson direnci % 3.9 olarak bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda çocuklardan izole edilen pnömokoklarda seftriakson direncine rastlanmazken, erişkin örneklerde direnç oranı %3.9 olarak saptandı. Duyarlılık oranları hem çocuk (%86.7) hem de yetişkin (%87.3) örneklerden

izole edilen pnömokok suşlarında oldukça yüksek bulundu. Orta derece de duyarlılık çocuklarda (%13.8), erişkinlerde ise (%9.5) olarak bulundu. Bizim bulgularımız daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Penisiline çocuk örneklerinde belirgin direnç varken, seftriaksona direnç olmaması dikkat çekici idi. Bu açıdan bakıldığında özellikle çocuklarda oluşan ve penisiline dirençli olan pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde seftriakson iyi bir alternatifi oluşturmaktadır.

Eritromisin üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde uzun zamandan beri kullanılmakta olan makrolit grubu bir antimikrobiale ajandır. Özellikle penisiline karşı alerjik yan etkiler gösteren hastaların tedavisinde ilk seçeneği oluşturmuştur. Son zamanlarda klaritromisin gibi yeni jenerasyon makrolitlerin kullanıma girmesi ile önemini kaybetse de halen tercih edilmektedir.

Yenişehirli ve arkadaşlarının¹³⁰ 1997-2001 yılları arasında Ankara'da 212 pnömokok suşunun dahil edildiği bir çalışmada eritromisin direncini %13.7 olarak bildirmektedir. Şener ve arkadaşlarının¹³¹ 1996-2002 yılları arasında yine Ankara'da yaptıkları 190 tane penisilin duyarlı pnömokok suşunun yer aldığı bir çalışmada eritromisin direncini %5.7 olarak bildirmişlerdir. Gür ve arkadaşlarının¹³² 2002-2003 yılları arasında solunum yollarından izole edilen 260 pnömokok suşunun dahil olduğu bir çalışmada ise eritromisin direncini %17.3 olarak belirlemişlerdir. 1994-2000 yılları arasında İstanbul'da yapılan ve 200 pnömokok suşunun dahil edildiği bir çalışmada ise Mamal-Torun ve arkadaşları¹³³ eritromisin direncini %20 olarak bulmuşlardır. İkili ve arkadaşları¹²⁵ yine İstanbul kökenli 92 suşun dahil edildiği bir çalışmada eritromisin direncini %9.4 olarak bildirirken, İzmir kökenli 2001-2002 yılları arasında yapılan 71 pnömokok suşunun dahil edildiği bir çalışmada ise bu oran %23.9 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir. Bursad'an Özakın ve arkadaşları¹³⁴ 115 penisiline dirençli suшта eritromisine direnç oranının %17.4 olarak bulurken, Konya'dan Tuncer ve arkadaşları¹³⁵ 89 suшта eritromisin direncini %16 ve Sürücüoğlu ve arkadaşları¹²⁴ ise bu oranı 145 suшта %17.2 olarak bildirmişlerdir. Bayram ve arkadaşlarının¹³⁶ 2004-2005 yılları arasında

Gaziantep'te yaptıkları bir çalışmada ise 104 suшта orta duyarlılarında dahil edildiği eritromisin direncini %39.4 olarak hesaplamışlardır.

Pnömonokların eritromisin direnci açısından literatür incelendiğinde bölgesel farklılıkların olduğu ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda ise çocuk örneklerden izole edilen pnömonok suşlarının eritromisine direnç oranları daha önceki çalışmalarla kıyaslandığında oldukça yüksek oranlarda bulundu (%51.7). Yetişkin hastalardan izole edilen suşlarda ise bu direnç oranı % 30.2 olarak hesaplandı. Bu bulgular önceki çalışmalarla kıyaslandığında bölgesel farklılıkların etkisinin olması yanında günümüzde pnömonok suşlarının neredeyse yarısının eritromisine direnç gösterdiğini ve eritromisine dirençte artış eğiliminin olduğunu düşündürmektedir. Bu yükseliş özellikle sık antibiyotik kullanımının olduğu çocuk hastalardan izole edilen suşlarda daha belirgindi. Eritromisine direncin böyle yüksek oranlara ulaşması artık penisilin hipersensitivitesi olan olgularda eritromisinin iyi bir alternatif olmayacağını düşündürmektedir.

Levofloksasin kinolon türevi bir antibiyotik olup, yakın zamanda kullanıma girdiğinden daha önce yaygın olarak kullanılan diğer antibiyotikler göz önüne alındığında direnç oranları oldukça düşük olarak bildirilmektedir. Ertuğrul ve arkadaşlarının¹³⁷ Ankara'da yaptıkları ve 102 adet penisiline dirençli pnömonok suşunda levofloksasin direncine rastlamamışlardır. Benzer bir sonuç 2004 yılında Gür ve arkadaşlarının¹³⁸ yaptığı ve 260 tane solunum yolundan izole edilen pnömonok suşlarının dahil edildiğı çalışmada ortaya konmuştur. Aynı şekilde Zarakolu ve arkadaşlarının¹³⁹ İstanbul ve Ankara'da 1999-2000 yılları arasında 142 pnömonok suşunun dahil edildiğı bir çalışmada ve Özakin ve arkadaşlarının¹³⁴ 2000-2003 yılları arasında Bursa'da yaptıkları 115 pnömonok suşunun dahil edildiğı çalışmada levofloksasine direnç bildirilmemiştir.

Direnç olmadığını bildiren çalışmalar yanında direnç olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır. Fırat ve arkadaşlarının¹²³ Malatya, Kayseri ve Trabzonu içerisine alan çok merkezli, 2005 yılında yapılmış ve 72 menenjitli hastadan izole edilen pnömonok suşlarında levofloksasin direncini % 2.8 olarak bildirmişlerdir. Eşel ve arkadaşlarının¹⁴⁰ 1998-2003 yılları arasında makrolid direnci olan 17 pnömonok suşu üzerinde yaptıkları çalışmada levofloksasin

direncini % 1 olarak bildirmişlerdir. En yüksek direnç oranı (%4) ise 2001-2003 yılları arasında Konya'da yapılan 89 pnömokok suşunun yer aldığı Tuncer ve arkadaşlarının¹³⁵ çalışmasında bildirilmiştir.

Daha önceki çalışmalar incelendiğinde levofloksasine karşı pnömokok direncinin önemli oranda düşük olması dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda ise çocuk hastalardan izole edilen pnömokokların direnç oranları önceki çalışmalarla kıyaslandığında belirgin derecede yüksek (%10.3) bulundu. Erişkin örneklerden izole edilen pnömokok direnç oranları (%3.2) ise literatürle uyumluydu. Çocuklarda diğer antibiyotiklerde olduğu gibi levofloksasine karşı ortaya çıkmış olan yüksek direnç oranları çocukluk çağındaki her enfeksiyon için endikasyon dışı yaygın antibiyotik kullanımına bağlanabilir. Bu anlamda levofloksasine olan direncin çocuklarda gösterdiği artış etkili tedavi olma şansını azalttığı sonu çıkmaktadır.

Klindamisine karşı pnömokok direnci ile ilgili daha önceki çalışmalarda değişik sonuçlar ortaya çıkmıştır. Tuncer ve arkadaşlarının¹³⁵ Konya'da yaptıkları çalışmada 89 pnömokok suşunda direnç oranını % 8 olarak bildirmişlerdir. Yaman ve arkadaşlarının¹²² Adana'da 2004 yılında yaptıkları ve 61 pnömokok suşunun yer aldığı çalışmada ise direnç oranları hayli yüksek (%21) bildirilmektedir. Bayraktar ve arkadaşlarının¹⁴¹ Malatya'da yaptıkları 45 taşıyıcı pnömokok suşunda klindamisin direncini %4 olarak bildirmektedirler. Köseoğlu ve arkadaşlarının¹⁴² 2002 yılında Ankara'da yaptıkları bir çalışmada ise orta dirençli olguları da kattıklarında 42 makrolid dirençli pnömokok suşunda klindamisin direncini % 27 olarak bildirmişlerdir.

Klindamisin direnci açısından bizim sonuçlarımız önceki verilerle karşılaştırıldığında çocuk örneklerden izole edilen pnömokoklardaki direnç oranları oldukça yüksek (%31) bulundu. Yetişkin örneklerde de yine daha önceki çalışmalara yakın direnç oranları (%15.1) tespit edildi. Çocuk örneklerinde içerisinde klindamisinin de dahil olduğu bir çok antibiyotiğe erişkinlerden daha fazla direnç oranlarının ortaya çıkması oldukça önemli ve ciddidir. Antibiyotik direncinin ortaya çıkmasından sorumlu mekanizmaların başında gelen yaygın antibiyotik kullanımının bu yüksek direnç oranlarından sorumlu olması büyük olasılıktır. Eğer antibiyotik kullanma endikasyonumuzu

tekrar gözden geçirmez isek yakın bir gelecekte pnömokokların da dahil olduğu bir çok bakterial enfeksiyonun tedavisinde etkili antibiyotik bulma sıkıntısı başgösterebilir.

Tetrasiklin pnömokok direncinin yüksek olduğu antibiyotiklerden ön sırada gelenlerden birtanesini oluşturmaktadır. Yenişehirli ve arkadaşlarının¹³⁰ 1995-2001 yıllarını kapsayan ve 212 pnömokok suşunun yer aldığı bir çalışmada tetrasiklin direnci %18.9 olarak bildirilirken, bu oran Gür ve arkadaşlarının¹³⁸ 2002-2003 yılları arasında Ankara'da yaptıkları ve 260 solunum yolundan izole edilen pnömokok suşunun dahil edildiği çalışmada % 21.5 olarak verilmektedir. Bu konuda yapılan ve en yüksek direnç oranlarının verildiği çalışma ise Biçmen ve arkadaşlarının¹⁴³ 2001-2002 yılları arasında İzmir'de yaptıkları ve 71 pnömokok suşunun dahil edildiği çalışmadır. Burada tetrasiklin direnci % 33.8 gibi oldukça yüksek değerlerde bulunmuştur. Aynı derecede yüksek direnç oranları bulunmasa bile Yaman ve arkadaşlarının¹²² 2004 yılında Adana'da yaptıkları 61 pnömokok suşunun yer aldığı çalışmada tetrasiklin direnci %22 olarak bildirilmiştir.

Bizim sonuçlarımız tetrasiklin direnci açısından değerlendirildiğinde hem çocuk örneklerinden izole edilen pnömokok suşlarında (% 34.5), hem de erişkin örneklerinden elde edilen pnömokok suşlarında (%27.0) daha önceki çalışmalara benzer şekilde yüksek direnç oranları bulunmuştur. Bu sonuçlar artık günümüzde pnömokok enfeksiyonların tedavisinde tetrasiklinin iyi bir tedavi seçeneği olamayacağı yönünde kuvvetli deliller sunmaktadır.

Trimetoprim-Sulfametoksazol (TSXM) ilk kullanılan ve en eski olan antibiyotiklerden bir tanesi olması dolayısıyla pnömokoklarda dahil bir çok mikroorganizma yüksek direnç oranlarına sahiptir. Gür ve arkadaşlarının¹³² 1996-1997 yıllarında Ankara, İstanbul, Kayseri ve Trabzondan toplanan örneklerden izole edilen 283 pnömokok suşunun yer aldığı bir çalışmada TSXM direncini %55.4 gibi oldukça yüksek oranlarda bulmuşlardır. Benzer bir sonuç (% 55) Yaman ve arkadaşlarının¹²² 2004 yılında Adana'da yaptıkları ve 61 pnömokok suşunun yer aldığı bir çalışmada bulunmuştur. Tuncer ve arkadaşlarının¹³⁵ çalışmasında direnç oranı % 49 iken, Uzun ve arkadaşlarının¹⁴⁴ çalışmasında % 41.1, Öncü ve arkadaşlarının¹⁴⁵ çalışmasında

%46, İli ve arkadaşlarının¹²⁵ çalışmasında ise % 31.5 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonucunda da çocuk örneklerden izole edilen suşlardaki direnç oranı %62.1 gibi çok yüksek düzeylerde bulunurken, erişkin örneklerden izole edilen pnömokoklarda ise direnç oranı (%36.5) daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Çocuklardaki bu yüksek direnç oranlarından yine çocukluk çağı enfeksiyonlarda TSXM'nin yaygın kullanılan bir antibiyotik olması gerçeği yatmaktadır. Özellikle çocuk enfeksiyonlarında TSXM uygun bir seçenek olmanın çok uzağında kalmaktadır. Erişkinlerde de yüksek direnç olması iyi bir tedavi seçeneği olmaktan uzak kalmaktadır.

Rifampine karşı pnömokok direnci yukarıda tartışılan diğer antibiyotiklere oranla daha düşük düzeylerde bildirilmektedir. Yenişehirli ve arkadaşlarının¹³⁰ 2003 yılında yaptıkları 212 pnömokok suşunun yeraldığı çalışmada rifampine karşı direnç oranını %2.1 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise çocuk örneklerinden izole edilen suşların hiçbirisinde rifampin direncine rastlanmazken, erişkin örneklerinden izole edilen pnömokok suşlarında ise bu oran %3.2 olarak bulunmuştur. Mevcut bulgularımız daha önceki çalışmalarla örtüşmektedir.. Çocuklardaki izolatlarda direnç olmamasının sebebi rifampinin enfeksiyon tedavisinde kullanılan alışılmış ilaç olmamasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Kloramfenikol direnci rifampisin kadar olmasa bile yukarıda tartışılan diğer antibiyotiklere göre daha düşük direnç seviyesine sahiptir. Direnç oranları seftriakson ve levofloksasine benzemektedir. Gür ve arkadaşlarının¹³² çok merkezli 283 örnek izolat üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarda kloramfenikol direnç oranını %3.8 olarak bildirmişlerdir. Benzer sonuç Tuncer ve arkadaşlarının¹³⁵ yaptığı çalışmada bulunmuştur (%4). En yüksek direnç oranı ise Mamal-Torun ve arkadaşları¹³³, Biçmen ve arkadaşları¹⁴³ ile Yaman ve arkadaşlarının¹²² yaptığı çalışmalarda bildirilmiştir. Kloramfenikol direnç oranları sırasıyla %16, %12.5 ve %12 dir.

Bizim sonuçlarımız kloramfenikol direnci açısından değerlendirildiğinde hem çocuk örneklerinde hem de erişkin örneklerinde kloramfenikol direnci daha önceki çalışmaların çoğundan daha düşük seviyede bulundu. Çocuk izolatlarda

direnç %3.4 iken, erişkin örenklerde %6.3 olarak bulundu. Kloramfenikol eski bir ilaç olmasına karşın direnç oranlarının nispeten düşük olması dikkat çekici idi.

Meropenem karbapenemler diğer beta laktam antibiyotikler gibi bakteri hücre duvar sentezini bozarak bakterisidal etkilidirler. Şimdiye kadar mevcut olan tüm beta laktam antibiyotikler içinde en geniş spektruma sahip olan gruptur. Meropenem, yeni bir karbapenem türevi olup imipenemin kullanıldığı yerlerde, daha az toksik bir ilaç olarak önerilmektedir¹⁴⁶.

Tablo 12. Bakteriyel menenjit etkenlerine göre özgül antimikrobiyal tedavi¹⁴⁷

<i>S. pneumoniae</i>	Standart Tedavi	Alternatif tedavi
Penisilin MİK <0,06 mcg/ml	Pen. G veya ampisilin	3. kuşak sefalosporin*; kloramfenikol, meropenem
Penisilin MİK 0.1-1.0 mcg/ml	3. kuşak sefalosp.	Vanko, kloramfenikol Meropenem
Penisilin MİK >2.0 mcg/ml	Vanko + 3. kuşak sefalosporin	Vanko + rifampisin + sefalosporin ya da meropenem

MYSTIC 2007 Avrupa sonuçlarında *S. pneumoniae* 'e karşı karbapenemler meropenem ve imipenem, ve% 94,9 duyarlı bulunmuştur¹⁴⁸.

Telitromisin klinik kullanıma ilk giren ketolit grubu bir antibiyotiktir. Makrolid grubu antibiyotiklerden eritromisine benzemesine rağmen onlardan tamamen farklılık gösterir. Bakterilerin 50S ribozomları ile etkileşime girerek protein sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Telitromisinin üretilmesinin başlıca amacı streptococcus pneumoniae olmak üzere solunum yollarında rastalanan makrolid dirençli enfeksiyonların tedavisinde başarı sağlamaktır¹⁴⁹. Ülkemizde son yıllarda yapılan çok merkezli bir çalışmada 260 pnömokok suşunun sadece bir tanesinde orta duyarlılık saptanmış olup dirençli suş bulunamamıştır¹⁵⁰ İstanbul' da iki büyük üniversitede yürütülen bir çalışmada ise tüm suşlar telitromisine duyarlı bulunmuştur¹⁵¹.

Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak telitromisine karşı çocuklardan izole edilen pnömokok suşlarından bir tanesi ve erişkin izolatlarında da bir tane orta duyarlı suş bulundu. Bu bulgular zaman ilerledikçe

ve telitromisin kullanımı yaygınlaştıkça pnömokok direncinde artışların olabileceğini göstermektedir.

Vankomisin bakteriyel direncin en az olduğu antibiyotiklerin başında gelmektedir. Eyigör ve arkadaşlarının¹¹⁹ 2004-2006 yılları arasında Aydın'da yaptıkları 83 pnömokok suşunun çalışıldığı bir çalışmada vankomisine direnç olmadığı gösterilmiştir. Yine Tuncer ve arkadaşlarının¹³⁵ 2001-2003 yılları arasında Konya'da yaptıkları 89 pnömokok suşunun dahil edildiği çalışmada vankomisin direnci gösterilememiştir. Şener ve arkadaşları¹³¹ 143 pnömokok izolatında antibiyotik direncini çalışmışlar, ancak vankomisine direnç gösterememişlerdir.

Bizim çalışmamızın sonuçlarında da daha önceki çalışmalardan farklı bulgu yoktu. Çocuk ve erişkin izolatlarının tamamı penisiline duyarlı bulundu. Orta derecede duyarlı izolatlara da rastlanmadı.

Çalışmamız sonucunda duyarlılık paterni çalışılan antibiyotikler tek tek ele alındığında levofloksasin, rifampisin ve telitromisine daha az oranda direnç geliştiğini, vankomisine karşı ise direnç oluşmadığını gözlemledik. Özellikle sık kullanılan penisilin ve penisilin türevi dışındaki antibiyotikleri kullanmadan önce mutlaka duyarlılık testlerinin yapılması klin başarıyı artıracaktır. Trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklin gibi yüksek direnç özellikler sahip antibiyotiklerin ise tedavide tercih sırasının sonlarında yer alması yine klinik başarının artırılmasına yardımcı olacaktır.

Penisiline dirençli pnömokok suşlarının diğer antibiyotiklere de direnç gösterdikleri bilinmektedir. Şener ve arkadaşlarının Ankara'da yaptıkları ve solunum yollarından izole edilen 143 pnömokok izolatinin yer aldığı çalışmada penisilin ve eritromisin direncinin beraber olduğu direnç oranını %7, penisilin ve tetrasiklinin birlikte olduğu direnç oranını %13.9, penisilin ve kloramfenikolün birlikte olduğu direnç oranının %2.5, penisilin ve sefotaksimın birlikte olduğu direnç oranlarını %1.6, penisilin, eritromisin ve tetrasiklininden oluşan üç antibiyotiğe direnç oranını %4.9, penisilin, eritromisin ve kloramfenikolden oluşan üç antibiyotiğe direnç oranı %1.6 ve penisilin, eritromisin, tetrasiklin ve kloramfenikolden oluşan dört antibiyotiğe aynı zamanda direnç oranı ise %0.8 olarak bildirilmektedir. Bu bulgular bize pnömokok suşlarında çoklu antibiyotik

dirençlerinin olabileceğini göstermektedir. Ayrıca penisiline dirençli olan suşların diğer antibiyotiklere de direnç gösterebileceği görülmektedir.

Bizim çalışmamızda penisiline dirençli olan çocuk ve erişkin izolatların diğer antibiyotiklere direnç durumu değerlendirildi. Aynı zamanda sözü edilen gruplarda çoklu antibiyotik dirençleri belirlendi. Penisiline dirençli olan çocuk izolatlarının (n=5) diğer antibiyotiklere dağılımında levofloksasin (4 H, 1D), Kloramfenikol (4H, 1D) ve Telitromisin (4H, 1D) direnç oranlarının oldukça düşük olduğu (%20), rifampisin (5H) ve vankomisine (5H) ise direnç olamdığı gözlemlendi. Bu penisiline dirençli beş olgunun dağılımı ise diğer antibiyotiklerde seftriakson (2H, 3D), meropenem (4OH, 1D), eritromisin (1H, 4D), klindamisin (2H, 3D), tetrasiklin (2H, 1OH, 2D) ve trimetoprim-sulfametoksasol (1H, 4D) şeklinde gerçekleşti.

Antibiyotik etkinliği açısından bakıldığında penisiline dirençli suşlara levofloksasin, kloramfenikol ve telitromisin penisilinden daha duyarlı oldukları ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular tek tek antibiyotik dirençleri de ele alındığında ortaya konmuştu. Sözü edilen antibiyotiklere olan direnç daha düşük oranlarda gerçekleşmişti. Rifampisin ve vankomisinin penisilin dirençli suşlarda bile direnç göstermemeleri dikkat çekici idi.

Erişkin örneklerden izole edilen penisiline dirençli pnömokok suşlarının (n=8) diğer antibiyotik dağılımları seftriakson (4H, 2OH, 2D), meropenem (4OH, 4D), eritromisin (8D), levofloksasin (6H, 2D), klindamisin (3H, 5D), tetrasiklin (1H, 7D), trimetoprim (1H, 7D), rifampin (6H, 2D), kloramfenikol (7H, 1D), telitromisin (7H,1D) ve vankomisin (8H) şeklinde gerçekleşti. Çocuk izolatlarında olduğu gibi yetişkin izolatlarında da levofloksasin (%25), kloramfenikol ve telitromisine (%12.5) direnç oranları diğer antibiyotiklerden daha düşük bulunurken, çocuk izolatlarında farklı olarak rifampisine de direnç ortaya çıkmasıdır (%12.5). Vankomisine ise erişkin izolatlarında da direnç saptanmadı.

Hem erişkin hemde çocuk izolatlarında penisiline duyarlı ve dirençli tüm izolatlar vankomisine duyarlı bulundu. Dirençli pnömokok enfeksiyonların tedavisinde en etkili antibiyotik vankomisin gibi görünmektedir. Daha düşük direnç oranlarına sahip levofloksasin, telitromisin, kloramfenikol ve rifampisin vankomisin kadar olmasa da duyarlılık oranlarının yüksek olması alternatif

arayışlarına cevap verecek gibi gözükmemektedir. Bu antibiyotiklerde direnç oranlarının yükselme eğiliminde olması tedavi kararından önce antibiyogram gerekliliğini ortaya koymaktadır. Pnömonokok enfeksiyonlarının temel tedavi antibiyotiği olarak kabul edilen penisiline dirençli suşların diğer antibiyotiklerde oldukça yüksek direnç oranları göstermesi de ayrıca dikkat çekiciydi. Bu nedenle ampirik tedavi başlamadan önce kültür antibiyogram yapılması tedavi başarısı için son derece gerekli olmaktadır.

Bizim çalışmamızda penisilinin de içerisinde olduğu çoklu antibiyotik direncin olması da dikkat çekici bulgulardan idi. Çocuk örneklerinden izole edilen pnömonokok suşlarında tek bir antibiyotiğe direnç göstrenlerin sayısı 10 olarak bulundu (%34.4). Aynı anda iki farklı antibiyotiğe direnç saptanmazken, üç farklı antibiyotiğe direnç oranı % 20.6, dört antibiyotiğe direnç oranı %17.2 ve beş antibiyotiğe direnç oranı ise %6.89 olarak bulundu. Yetişkin örnek izolatlarındaki dağılım ise tekli direnç oranı % 23.8 (n=15), ikili antibiyotik direnç oranı % 9.5 (n=6), üçlü antibiyotik direnç oranı %9.5 (n=6), dördü antibiyotik direnç oranı % 3.1(n=2), beşli antibiyotik direnç oranı %3.1 (n=3.1), altılı antibiyotik direnç oranı % 1.5 (n=1), sekizli antibiyotik direnç oranı %1.5 (n=1) ve onlu antibiyotik direnç oranı ise %1.5 (n=1) olarak bulundu.

Gerek çocuk izolatlarında gerekse erişkin izolatlarında çoklu antibiyotik direnç oranlarının bu kadar yüksek düzeylerde çıkması Çukurova bölgesindeki pnömonokokların antibiyotik direncinin ne kadar önemli olduğunun bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle gereksiz antibiyotik kullanımı sonucu olarak çocuklarda daha belirgin olmak üzere erişkinlerde de ciddi tedavi başarı sınırlarını da beraberinde getirmektedir. Levofloksasin, rifampisin, telitromisin ve vankomisin dışındaki günlük hekimlik pratiğinde kullanılan alışılmış antibiyotiklere çoklu dirençlerin olması ampirik tedavi seçiminde de sorunlar yaşanacağını düşündürmektedir. Bu bulgular da kültür antibiyogram gerekliliğini vurgulayıcı bilgiler vermektedir.

Daha önceki yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da streptococcus pneumoniae antibiyotik direncinin önemi bir kez daha vurgulanmış oldu. Tüm ülkemizin giderek daha fazla sorunu olmaya başlayan pnömonokoklarla ilgili bölgesel ve tüm ülkeyi kapsayan antibiyotik duyarlılıklarının

çok daha fazla suşun dahil edildiği çok merkezli çalışmalara gerek duyulduğu ortaya çıkmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmamızda tesbit edilen yüksek penisilin direnç oranları, ciddi boyutlarda bir problemle karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir. Yaşamı tehdit eden ciddi pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde sorun yaşanabileceğinin habercisidir. Bu nedenle ciddi pnömokok enfeksiyonlarına maruz kalma ihtimali yüksek olan riskli gruplarda, yüksek antibiyotik direnci nedeniyle aşılama daha da fazla önem kazanmaktadır.
- 2- Çocuklarda oluşan ve penisiline dirençli olan pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde seftriakson iyi bir alternatifi oluşturmaktadır.
- 3- Eritromisine direncin yüksek oranlara ulaşması artık penisiline aşırı duyarlılığı olan olgularda eritromisinin iyi bir alternatif olmayacağını düşündürmektedir.
- 4- Çalışmamızda levofloksasine karşı çocuklarda ortaya çıkmış olan yüksek direnç oranları pnömokok enfeksiyonlarında levofloksasinin iyi bir seçenek olamayacağını göstermektedir. Erişkinlerde levofloksasin için ciddi bir sorun görülmemektedir. Çocukluk çağındaki her enfeksiyon için endikasyon dışı yaygın antibiyotik kullanılmamalıdır.
- 5- Klindamisin direncinin de yüksek oranlarda olması pnömokok enfeksiyonlarında kültür ve antibiyogram sonuçları olmadan antibiyotik başlanmaması gerektiğini bir kez daha göstermiştir.
- 6- Günümüzde pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde tetrasiklinin iyi bir tedavi seçeneği olamayacağı yönünde kuvvetli deliller vardır.
- 7- Çocuklardaki pnömokok enfeksiyonlarında TMP/SMX uygun bir seçenek olmanın çok uzağında kalmaktadır. Erişkinlerde de yüksek direnç olması iyi bir tedavi seçeneği olmayacağını göstermektedir.
- 8- Bizim çalışmamızda çocuk örneklerinden izole edilen suşların hiçbirisinde rifampin direncine rastlanmazken, erişkin örneklerinden izole edilen pnömokok suşlarında ise bu oran %3.2 olarak bulunmuştur. Çocuklardaki izolatlarda direnç

olmamasının sebebi rifampinin enfeksiyon tedavisinde kullanılan alışılmış ilaç olmamasından kaynaklanıyor olabileceği düşünöldü.

9- Kloramfenikol eski bir ilaç olmasına karşın direnç oranlarının nispeten düşük olması dikkat çekici idi.

10- Meropenem menenjit tedavisinde iyi bir seçenektir.

11- Çalışmamızda telitromisine iki orta duyarlı suşun biri çocuk ,diğlerinin yetişkin olması pnömokok enfeksiyonlarında telitromisinin iyi bir seçenek olabileceğini ancak direnç gelişmesi yönünden dikkatli kullanılması gerektiğini göstermektedir.

12- Vankomisine dirençli pnömokok olmaması sevindiricidir. Tedavideki yerini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoefb J.** A brief history of the pneumococcus in biomedical research. *Clin Infect Dis.* **1993**; 17:913-924.
2. **Musher DM.** *Streptococcus Pneumoniae*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Ed.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th Ed. Churchill Livingstone, United States of America. **2005**; 2393-2411.
3. **Balakrishnan I.** *Streptococcus Pneumoniae*. In Gillespie SH and Hawkey PM. *Principles and Practice of Clinical Bacteriology*. Second Ed. John Willey & Sons, England. **2006**; 41-56.
4. **Kayser FH.** Bacteria as Human Pathogens. In Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, and Zinkernagel RM. (Ed.). *Medical Microbiology*. First Ed. Germany. **2005**; 229-346.
5. **Weiser JN.** Relationship between colony morphology and the life cycle of *Haemophilus influenzae*: The contribution of lipopolysaccharide phase variation to pathogenesis. *J Infect Dis.* **1993**; 168:913-924.
6. **Cundell D, Masure HR, Tuomanen EI.** The molecular basis of pneumococcal infection: A hypothesis. *Clin Infect Dis.* **1995**; 21:204-S211.
7. **Kim JO, Weiser JN.** Association of intrastrain phase variation in quantity of capsular polysaccharide and teichoic acid with the virulence of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis.* **1998**; 177: 368-377.
8. **Andersson B, Beachey EH, Tomasz A et al.** A sandwich adhesion on *Streptococcus pneumoniae* attaching to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Microb Pathog.* **1988**; 4:267-278.
9. **Geelen S, Bhattacharyya C, Tuomanen E.** The cell wall mediates pneumococcal attachment to and cytopathology in human endothelial cells. *Infect Immun.* **1993**; 61: 1538-1543.
10. **Tuomanen E.** Molecular and cellular biology of pneumococcal infection. *Curr Opin Microbiol.* **1999**; 2: 35-39.
11. **Ganeshkumar N, Hannam PM, Kolenbrander PE, McBride BC.** Nucleotide sequence of a gene coding for a saliva-binding protein (SsaB) from *Streptococcus sanguis* 12 and possible role of the protein in coaggregation with actinomyces. *Infect Immun.* **1991**; 59: 1093-1099.
12. **Novak R, Braun JS, Charpentier E, Tuomanen E.** (1998) Penicillin tolerance genes of *Streptococcus pneumoniae*: The ABC-type manganese permease complex Psa. *Mol Microbiol.* **1998**; 29: 1285-1296.
13. **Rosenow C, Ryan P, Weiser JN et al.** Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol.* **1997**; 25: 819-829.

14. Kaetzel CS. Polymeric Ig receptor: Defender of the fort or Trojan horse? *Curr Biol.* **2001**; 11: 35–38.
15. Mostov K, ter Beest MB, Chapin SJ. Catch the mu1B train to the basolateral surface. *Cell.* **1999**; 2: 121–122.
16. Enright MC, Spratt BG. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: Identification of clones associated with serious invasive disease. *Microbiology.* **1998**; 144: 3049–3060.
17. Kostyukova NN, Volkova MO, Ivanova VV, Kvetnaya AS. A study of pathogenic factors of *Streptococcus pneumoniae* strains causing meningitis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* **1995**; 10: 133–137.
18. Tong HH, McIver MA, Fisher LM, DeMaria TF. Effect of lacto-N-neotetraose, asialoganglioside-GM1 and neuraminidase on adherence of otitis media-associated serotypes of *Streptococcus pneumoniae* to chin-chilla tracheal epithelium. *Microb Pathog.* **1999**; 26: 111–119.
19. McDaniel LS, Scott G, Kearney JF, Briles DE. Monoclonal antibodies against protease-sensitive pneumococcal antigens can protect mice from fatal infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J Exp Med.* **1984**; 160: 386–397.
20. Hammerschmidt S, Bethe G, Remane PH, Chhatwal GS. Identification of pneumococcal surface protein A as a lactoferrin-binding protein of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun.* **1999**; 67: 1683–1687.
21. Paton JC, Lock RA, Hansman DJ. Effect of immunization with pneumolysin on survival time of mice challenged with *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun.* **1983**; 40: 548–552.
22. Berry AM, Lock RA, Hansman D, Paton JC. Contribution of autolysin to virulence of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun.* **1989**; 57: 2324–2330.
23. Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Membrane damage by pore-forming bacterial cytolysin. *Microb Pathog.* **1986**; 1: 5–14.
24. Mitchell TJ, Andrew PW, Boulnois GJ et al. Molecular studies of pneumolysin as an aid to vaccine design. *Zentralbl Bakteriol.* **1992**; 23: 429–438.
25. Morgan PJ, Varley PG, Rowe AJ et al. Characterization of the solution properties and conformation of pneumolysin, the membrane-damaging toxin of *Streptococcus pneumoniae*. *Biochem J.* **1993**; 296: 671–674.
26. Rayner CF, Jackson AD, Rutman A et al. Interaction of pneumolysin sufficient and -deficient isogenic variants of *Streptococcus pneumoniae* with human respiratory mucosa. *Infect Immun.* **1995**; 63: 442–447.
27. Winkelstein JA. Complement and the host's defence against the pneumococcus. *CRC Crit Rev Microbiol.* **1984**; 11: 187–208.
28. Rubins JB, Mitchell TJ, Andrew PW, Niewoehner DE. Pneumolysin activates phospholipase A in pulmonary artery endothelial cells. *Infect Immun.* **1994**; 62: 3829–3836.
29. Paton JC, Rowan-Kelly B, Ferrante A. Activation of human complement by the pneumococcal toxin pneumolysin. *Infect Immun.* **1984**; 43: 1085–1087.

30. **Tuomanen E, Liu H, Hengstler B et al.** The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis.* **1985**; 151: 859–868.
31. **Tomasz A, Saukkonen K.** The nature of cell wall-derived inflammatory components of pneumococci. *Pediatr Infect Dis J.* **1989**; 8: 902–903.
32. **Weiser JN.** Phase variation in colony opacity by *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist.* **1998**; 4: 129–135.
33. **Bergeron Y, Ouellet N, Deslauriers AM et al.** Cytokine kinetics and other host factors in response to pneumococcal pulmonary infection in mice. *Infect Immun.* **1998**; 66: 912–922.
34. **Riesenfeld-Orn I, Wolpe S, Garcia-Bustos JF et al.** Production of interleukin-1 but not tumor necrosis factor by human monocytes stimulated with pneumococcal cell surface components. *Infect Immun.* **1989**; 57: 1890–189.
35. **van der Poll T, Keogh CV, Guirao X et al.** Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* **1997**; 176: 439–444.
36. **Ring A, Weiser JN, Tuomanen EI.** Pneumococcal trafficking across the bloodbrain barrier. Molecular analysis of a novel bidirectional pathway. *J Clin Invest.* **1998**; 102: 347–360.
37. **Sande MA, Täuber MG.** Pneumococcal meningitis: Current pathophysiologic concepts. In *Streptococcus Pneumoniae: Molecular Biology and Mechanisms of Disease*. In Tomasz A (Ed.). Mary Ann Liebert, New York. USA. **2000**; 315–320.
38. **Tureen J, Liu Q, Chow L.** Near-infrared spectroscopy in experimental pneumococcal meningitis in the rabbit: Cerebral hemodynamics and metabolism. *Pediatr Res.* **1996**; 4: 759–763.
39. **Balakrishnan I, Crook P, Morris R, Gillespie SH.** Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. *J Infect.* **2000**; 40: 256–261.
40. **Yee AM, Phan HM, Zuniga R et al.** Association between FcγRIIIa-R131 allotype and bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* **2000**; 30: 25–28.
41. **Nielsen SV, Henrichsen J.** Capsular types of *Streptococcus pneumoniae* isolated from blood and CSF during 1982–1987. *Clin Infect Dis.* **1992**; 15: 794–798.
42. **Spanjaard L, van der Ende A, Rumke H et al.** Epidemiology of meningitis and bacteraemia due to *Streptococcus pneumoniae* in The Netherlands. *Acta Paediatr Suppl.* **2000**; 89: 22–26.
43. **Robinson KA, Baughman W, Rothrock G et al.** Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States. *JAMA* **2001**; 285:1729–1735.
44. **Smith MD, Derrington P, Evans R et al.** Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: A prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol.* **2003**; 41: 2810–2813.
45. **Gillespie SH, Ullman C, Smith MD, Emery V.** Detection of *Streptococcus pneumoniae* in sputum samples by PCR *J Clin Microbiol.* **1994**; 32: 1308–1311.

46. **van Haeften R, Palladino S, Kay I et al.** A quantitative LightCycler PCR to detect *Streptococcus pneumoniae* in blood and CSF. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **2003**; 47: 407–414.
47. **Andrews JM;** BSAC Working Party On Susceptibility Testing ft (2001) BSAC standardized disc susceptibility testing method. *J Antimicrob Chemother.* **2001**; 48(Suppl. 1): 43–57.
48. **Reynolds R, Shackcloth J, Felmingham D, MacGowan A.** BSAC Extended Working Party on Respiratory Resistance Surveillance (2003a) Comparison of BSAC agar dilution and NCCLS broth microdilution MIC methods for in vitro susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: The BSAC Respiratory Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother.* **2003**; 52: 925–930.
49. **Kearns AM, Graham C, Burdess D et al.** Rapid real-time PCR for determination of penicillin susceptibility in pneumococcal meningitis, including culture-negative cases *J Clin Microbiol.* **2002**; 40: 682–684.
50. **Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, et al.** Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis.* **1998**; 27: 764–770.
51. **Thornsberry C, Ogilvie P, Kahn J, et al.** Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in the 1996–1997 respiratory season: the TRUST study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **1997**; 29: 249–257.
52. **Koornhof HJ, Wasas A, Klugman K.** Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: a South African perspective. *Clin Infect Dis.* **1992**; 15: 84–94.
53. **Clavo-Sanchez AAJ, Giron-Gonzalez JA, Lopez-Prieto D, et al.** Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis.* **1997**; 24: 1052–1059.
54. **Lee HJ, Park JY, Jang SH, et al.** High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a University Hospital in Korea. *Clin Infect Dis.* **1995**; 20: 826–835.
55. **Friedland IR, McCracken Jr GJ.** Management of infections caused by antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* **1994**; 331: 377–382.
56. **Siegel RE.** The significance of serum vs tissue levels of antibiotics in the treatment of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia: are we looking in the wrong place? *Chest.* **1999**; 116: 535–538.
57. **Coffey TJ, Dowson CG, Daniels M, et al.** Genetics and molecular biology of lactam-resistant pneumococci. *Microb Drug Resist.* **1995**; 1: 29–34.
58. **Tomasz A.** New faces of an old pathogen: Emergence and spread of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Med.* **1999**; 107: 55S–62S.
59. **Bedos JP, Chevret S, Chastang C, et al.** Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis.* **1996**; 22: 63–72.

60. Barry AL, Pfaller MA, Fuchs PC, et al. *In vitro* activities of 12 orally administered antimicrobial agents against four species of bacterial respiratory pathogens from US medical centers in 1992 and 1993. *Antimicrob Agents Chemother.* **1994**;38:2419-2425.
61. Feldman C, Glatthaar M, Morar R, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults. *Chest.* **1999**;116:107-114.
62. Chen DK, McGeer A, DeAzavedo JC, et al. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med.* **1999**;341:233-239.
63. Meynard JL, Barbut F, Blum L, et al. Risk factors for isolation of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin G from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* **1996**;22:437-440.
64. Doern GV. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the respiratory tract. *Am J Med.* **1995**;99:3S-7S.
65. Rudolph KM, Crain MJ, Parkinson AJ, et al. Characterization of a multi-drug resistant clone of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 6B in Alaska using pulsed-field gel electrophoresis and PspA serotyping. *J Infect Dis.* **1999**;180:1577-1583.
66. Rubins JB, Cheung S, Carson P, et al. Identification of clinical risk factors for noscomial pneumococcal bacteremia. *Clin Infect Dis.* **1999**;29:178-183.
67. Baquero F, Garcia-Rodriguez JA, Garcia de Loma J, et al. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* **1999**;43:357-359.
68. Hedlung J, Svenson SB, Kalin M, et al. Incidence, capsular types, and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Sweden. *Clin Infect Dis.* **1995**;21:948-953.
69. Nissinen A, Leinonen M, Huovinen P, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Finland, 1987-1990. *Clin Infect Dis.* **1995**;20:1275-1280.
70. Hermans PWM, Sluijter M, Elzenaar K. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the Netherlands: results of a 1-year molecular epidemiologic survey. *J Infect Dis.* **1997**;175:1413-1422.
71. Setchanova L, Tomasz A. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from Bulgaria. *J Clin Microbiol.* **1999**;37:638-648.
72. Tomasz A, Corso A, et al. For the PAHO/Rockefeller University Workshop. Molecular epidemiologic characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* invasive pediatric isolates recovered in six Latin-American countries: an overview. *Microbiol Drug Resist.* **1998**;4:195-207.
73. Tarasi A, Chong Y, Lee K, et al. Spread of serotype 23F multi-drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* clone to South Korea. *Microbiol Drug Resist.* **1997**;3:105-109.
74. Spika JS, Facklam RR, Plikaytis BD, et al. For the Pneumococcal Surveillance Working Group. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1979-1987. *J Infect Dis.* **1991**;163:1273-1278.

75. Doern GV, Brueggemann A, Holley Jr HP, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center National Surveillance Study. *Antimicrob Agents Chemother.* **1996**;40:1208-1213.
76. Zhanel GG, Karlowsky JA, Palatnick L, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a Canadian national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* **1999**;43:2504-2509.
77. Simor AE, Louie M. The Canadian Bacterial Surveillance Network, et al. Canadian national survey of prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **1996**;40:2190-2193.
78. Davidson RJ. Canadian Bacterial Surveillance Network, Low DE. A cross-Canada surveillance of antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens. *Can J Infect Dis.* **1999**;10:128-133.
79. McDougal LK, Rasheed JK, Biddle JW, et al. Identification of multiple clones of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* **1995**;39:2282-2288.
80. Verhaegen J, Glupczynski Y, Verbist L, et al. Capsular types and antibiotic susceptibility of pneumococci isolated from patients in Belgium with serious infections, 1980-1993. *Clin Infect Dis.* **1995**;20:1339-1345.
81. Brienen RF, Butler JC, Tenover FC, et al. Emergence of drug resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA.* **1994**;271:1831-1835.
82. Oster P, Zanchi A, Cresti S, et al. Patterns of macrolide resistance determinants among community-acquired *Streptococcus pneumoniae* isolates over a 5-year period of decreased macrolide susceptibility rates. *Antimicrob Agents Chemother.* **1999**;43:2510-2512.
83. Amsden GW. Pneumococcal macrolide resistance: myth or reality? *J Antimicrob Chemother.* **1999**;44:1-6.
84. Ednie LM, Visalli MA, Jacobs MR, et al. Comparative activities of clarithromycin, erythromycin, and azithromycin against penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother.* **1996**;40:1950-1952.
85. Lonks JR, Medeiros AA. High rate of erythromycin and clarithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from blood cultures from Providence, RI. *Antimicrob Agents Chemother.* **1993**;37:1742-1745.
86. Leach AJ, Shelby-James TM, Mayo M, et al. A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of trachoma on carriage and resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* **1997**;24:356-362.
87. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of penicillin-susceptible and resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* to RP 59500, vancomycin, erythromycin, PD 131628, sparfloxacin, temofloxacin, win 57273, ofloxacin, and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* **1992**;36:856-859.
88. Mazzulli T, Simor AE, Jaeger R, et al. Comparative *in vitro* activities of several new fluoroquinolones and lactam antimicrobial agents against community isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **1990**;34:467-469.

89. Olsson-Liljequist B, Hoffman BM, Hedlund J. Activity of trovafloxacin against blood isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect.* **1996**;15:671-675.
90. Finch RG. The role of new quinolones in the treatment of respiratory tract infections. *Drugs.* **1995**;49(suppl 2):144-151.
91. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis.* **1998**;26:811-838.
92. Hooper DC. Expanding use of fluoroquinolones: opportunities and challenges. *Ann Intern Med.* **1998**;129:908-910.
93. Novak R, Henriques B, Charpentier E, et al. Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature.* **1999**;399:590-593.
94. Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med.* **1995**;333:474-480.
95. Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA, et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J.* **1995**;14:751-759.
96. Jacobs MR. Increasing importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* **1996**;15:119-127.
97. Grimwood K, Collignon PJ, Currie BJ. Antibiotic management of pneumococcal infections in an era of increased resistance. *J Pediatr Child Health.* **1997**;33:287-295.
98. Tan TQ, Mason Jr. EO, Kaplan SL. Systemic infections due to *Streptococcus pneumoniae* relatively resistant to penicillin in a children's hospital: clinical management and outcome. *Pediatrics.* **1992**;90:928-933.
99. Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. *Am J Dis Child.* **1992**;146:920-923.
100. Tan TQ, Mason EO, Barson WJ, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics.* **1998**;102:1369-1375.
101. Kaplan SL, Mason Jr EO, Barson WJ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics.* **1998**;102:538-545.
102. Einarsson S, Kristjansson M, Kristinsson KG, et al. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case-controlled study. *Scand J Infect Dis.* **1998**;30:253-6.
103. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med.* **1999**;159:1835-1842.
104. Turett GS, Blum S, Fazal BA, et al. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin Infect Dis.* **1999**;29:321-327.

105. **Craig AS, Erwin PC, Schaeffner W, et al.** Carriage of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* and impact of chemoprophylaxis during an outbreak of meningitis at a day care center. *Clin Infect Dis.* **1999**;29:1257-1264.
106. **Craig WA.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* **1998**;26:1-10.
107. **Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR.** Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy and prevention. *JAMA.* **1996**;275:194-198.
108. **Musher DM:** *Streptococcus pneumoniae*. "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*", **2000** p 2128, 5th ed Churchill Livingstone, Philadelphia 289
109. **Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckanberger PC, Winn WC, eds.** *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Fourth ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:431-67
110. **National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests—** Eighth Edition: Approved Standard M2-A8. NCCLS, Wayne, PA, USA, **2003**.
111. **National Committee for Clinical Laboratory Standards:** Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests. Disc diffusion Supplemental Tables. M100-S13 (M2- A8), p48 **2003**.
112. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fifteenth Informational Supplement M100-S15. CLSI, Wayne, PA, USA, **2005**.
113. **Berkiten R.** Türkiye'de *Streptococcus pneumoniae*: antibiyotiklere direnç, eritromisin direnç fenotipleri ve serotip dağılımı *Ankem Derg* **2006**;20(2):114-124
114. **Berkiten R, Erkan-Krause F** 1987-1996 yıllarında solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşları *Klinik Der* **1999** 12 ;1, 9 -12
115. **Gürler N** Ülkemizde saptanan pnömokok tipleri ve direnç *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* **2007**;1(Ek-1):46-51
116. **Sümerkan B.** *Streptococcus pneumoniae* ve enterokoklarda antibiyotik direnci :2003-2004 Türkiye Haritası *Ankem Derg* **2005**;19 (Ek 2):61:65
117. **Erdem H. Öncül O, Ak Ö** KLİMİK 2007 XIII:Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi sayfa 362 2007 Pnömonok suşlarında antibakteriyel direnç: 2002-2006 Türkiye Klimik Antibiyotik Alt Çalışma grubu **2007**
118. **Balaban N, Mumcuoğlu İ, Hayırlıoğlu N, Karahan ZC, Sultan N, Bodur H.** *Streptococcus pneumoniae* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **2007** 37(3):147-151
119. **Eyigör M, Gültekin B,Aydın N** Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinin antibiyotik direnci *Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Dergisi* **2008**;22(1):1-6
120. **Ak Ö, Oltan N,Ersöz G, Özer S** Steril bölgelerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin ve eritromisin direnci *Flora* **1999** 4 ; 3.

121. Balaban N, Mumcuoğlu İ, Hayırlıoğlu N, Karahan ZC, Sultan N, Bodur H. *Streptococcus pneumoniae* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007 37(3):147-151
122. Yaman A, Kibar F, Büyükçelik Ö, Dündar İH. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg.* 2004;18(Ek 1):2.
123. Fırat M, Ersoy Y, Eşel D et al. Menenjit etkeni pnömokoklara karşı bazı antibiyotiklerin MİK değerlerinin belirlenmesi ve suşların serotiplendirilmesi, 12. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.212, Antalya 2005.
124. Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Gazi H, Özkütük N, Çelik P, Özbakkaloğlu B. Toplum kökenli pnömonilerden soyutlanan *Streptococcus* suşlarında penisilin direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2004;34(3):151-156.
125. İlki A, Akbenlioğlu C, Yağcı A, Söyletir G, Bakır M. Solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda nazofarenksde *Streptococcus pneumoniae* kolonizasyon epidemiyolojisi. *Mikrobiyol Bült.* 2004;38(1-2):1-7.
126. Aslan G, Emekdaş G, Delialioğlu N, Bayer M Kreş çocukları ve huzurevinde kalan yaşlılarda orofaringeal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve izole edilen suşlarda penisiline direnç *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005 35 ;85-90.
127. Tanır G, Karacan C, Topal H, Özkan Ş *Streptococcus pneumoniae*' nin çocukluk döneminde etken olduğu invazif enfeksiyonlar ve antibiyotiklere karşı direnç durumu *KLİMİK Dergisi* 2003;16(2):79-84
128. Ertek M, Erol S, Özkurt Z, Taşyaran M.A Meninjitli olgularda izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisilin ve diğer antimikrobiyal ajanlara duyarlılığı *İnf Der* 2002;16(1)39-42.
129. Yurdakul A.S, Çalışır H.C, atasever M, Ordulu L, Öğretensoy M Resistance to penicilin among the *Streptococcus pneumoniae* in Turkey *Eur Respir J* 2001; 18:436
130. Yenişehirli G, Şener B. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci ve serotip dağılımı, *Mikrobiyol Bült.* 2003;37:1:1-11.
131. Şener B. *Streptococcus pneumoniae*' de penisilin direnci ve klonal ilişkinin izlenmesi *Antibiyotik ve Kemoterapi ANKEM Der* 2007;21Ek 2:171-177
132. Gür D, Özalp M, Sümerkan 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 Antimicrobial Agents.* 2002;19:3:207-11.
133. Mamal Torun M, Bahar H, Alkan E. *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinde penisiline ve diğer antimikrobik maddelere direnç. *ANKEM Derg.* 2001;15:1:109-13.
134. Özakin C, Güler H, Sınırtas M, Oral B, Gedikoğlu S. Comparison of the in vitro activity of macrolide and quinolones antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* isolates at Uludağ University Hospital, Bursa, Turkey, 3. *Balkan Conference of Microbiology, Özet kitabı* 2003 s.477, İstanbul

135. Tuncer I, Arslan U, Fındık D, Ural O. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında artan penisilin direnci ve bazı antibiyotiklere karşı direnç durumu, *ANKEM Derg.* **2005**;19(1):35-38.
136. Bayram A, Koçoğlu E, Ekşi F, Balcı İ. Pnömonoklarda makrolit ve florokinolonlara direnç. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* **2005**;35(4):284-90.
137. Ertuğrul N, Gür D. Penisiline dirençli *S.pneumoniae*'nin çeşitli antimikrobik ilaçlara in vitro duyarlılığı, 5. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Özet kitabı*, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No.41, İstanbul **2002**.159
138. Gür D, Ünal S, Türkiye E-basket-II Çalışma Grubu. Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*'in çeşitli antibiyotiklere in-vitro direnç oranları (E-basket II surveyansının Türkiye sonuçları), *Kuşadası 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı* **2004** 264
139. Zarakolu P, Söyletir G, Gür D, Ünal S. Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey. *Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* **2003**;9(12):1257-1258.
140. Eşel D, Bozdoğan B, Sümerkan B, Appelbaum PC. Makrolitlere dirençli *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve direnç mekanizmaları, 3. *Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı* **2004** s.143, Ankara
141. Bayraktar MR, Durmaz B, Kalcioğlu MT, Fırat M. Malatya ilindeki kreşlerde bulunan sağlıklı çocuklarda nasofarengeal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı. *İnfeksiyon Derg.* **2005**;19(3):315-8.
142. Köseoğlu Ö, Özenen İ, Haşcelik G, Şener B. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında makrolid, linkozamid, oksazolidinon ve ketolit direnci, 5. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Özet kitabı* s.158, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No.41, İstanbul **2002**.
143. Biçmen M, Gülay Z. Antibiotic susceptibility patterns and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in İzmir, Turkey. *Clin Microbiol Infect* **2003**;9(Suppl 1):356.
144. Uzun A, İlki A, Gündoğdu E et al. Sağlıklı çocuklarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı, antibiyotik direnci ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* **2005**;19(Ek 1): 6.
145. Öncü S, Punar M, Eraksoy H. Comperative activities of β -lactam antibiotics and quinolones for invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates, *Chemotherapy* **2004**;50(2):98-100.
146. Öztürk R Karbapenemler *Farmakoloji Özel Dergisi* **2004**;2; 2
147. Çokuğraş H Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 33 . **2002**; 51-57
148. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **2009**;2;63(2):217-22.
149. Küçükbasmacı Ö Ketolid grubu ilk antibiyotik: Telitromisin *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **2008** 38 (3-4) :156-161

- 150. Gür D, Mülazımoğlu L, Unal S;** e-BASKETT-II Çalışma Grubu. In vitro susceptibility of respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* to telithromycin and 11 other antimicrobial agents: Turkish results Ketolid grubu ilk antibiyotik: Telitromisin 161 of e-BASKETT-II surveillance study *Mikrobiyol Bul.* **2007**;41(1):1-9.
- 151. Gönüllü N, Catal F, Küçükbaşmacı Ö, Berkiten R** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı tigesiklin ve çeşitli antibiyotiklerin in vitro duyarlılıkları. In: 8.*Antimikrobik Kemoterapi Günleri* **2008**. 20, 234-5

ÖZGEÇMİŞ

23.02.1968 tarihinde Tarsus' ta doğdu. İlk ve orta öğrenimini Tarsus'ta tamamladı. Liseyi M.E.V Özel Toros Koleji' nde tamamladı.1992 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2003 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda doktora başladı. İngilizce bilmektedir.

Dr. Özlem Büyükçelik