

AKUT OTİTİS MEDİANIN BAKTERİYEL ETKENLERİ VE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE İLE HAEMOPHILUS INFLUENZAE'DE ANTİMİKROBİK MADDELERE DİRENÇ

Nezahat GÜRLER

Bacterial etiology in acute otitis media and resistance to antimicrobial agents in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae.

Akut otitis media çocukluk çağıının en önemli infeksiyon hastalıklarındandır. İnsidens ilk üç yaşta, özellikle 6-24 aylık çocuklarda en yüksektir. Akut otitis mediada çeşitli mikroorganizmalar etken olur. Çoğu zaman akut otitis media viral infeksiyon olarak başlar ve bakteriler daha sonra infeksiyona katılırlar.

Akut otitis mediada en sık etken olan bakteri *Streptococcus pneumoniae* (%25-40) ve *Haemophilus influenzae* (%16-32)'dir. *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (%11-15), A grubu beta-hemolitik streptokoklar (%1-6), *Staphylococcus aureus* (%1-2) diğer etken olan bakterilerdir (7,9,11,40,52,74,85). Gram negatif çomaklar ve anaerob bakteriler ise çok seyrek etken olabilirler (9,11,40,74). *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'nin akut otitis mediada en sık izole edilmelerinin yanı sıra, son yıllarda klasik tedavide kullanılan antimikrobiklere dirençli suşların ortaya çıkması nedeniyle önemleri daha artmıştır.

Moraxella (Branhamella) catarrhalis 1970'li yıllara kadar penisilin başta olmak üzere birçok beta-laktam antimikrobiğe duyarlı iken günümüzde suşların çoğu beta-laktamaz oluşturmakta ve penisilin G, ampisilin ve amoksisiline direnç görülmektedir. Bu bakterinin özellikle beta-laktamaz oluşturan suşları son yıllarda akut otitis media etiolojisinde önemli rol oynamaktadır.

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia trachomatis* ve *Mycobacterium chelonae*'ye bağlı otitis, difteritik otitis, tuberküloz otitis de bildirilmiştir.

Akut otitis mediada etken olabilecek mikroorganizmalar tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Akut otitis mediada etken olan mikroorganizmalar (12,73).

BAKTERİLER

S.pneumoniae
H.influenzae
A grubu streptokoklar
Staphylococcus aureus
Moraxella catarrhalis
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia trachomatis, C.pneumoniae

VİRUSLAR

Respiratory syncytial virus
Rhinovirus
Influenzae virus
Adenovirus
Parainfluenzae virus tip 3
(Enterovirus, Rotavirus)

Bu yazıda yakın bir gelecekte daha çok sorun olabilecek *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* suşlarının antimikroblere direnç sorunu, direnç gelişiminin mekanizması, ülkemizdeki ve çeşitli ülkelerdeki direnç paternleri üzerinde durulacaktır.

Streptococcus pneumoniae'de direnç sorunu

Streptococcus pneumoniae, pnömoni, meninjit, bakteriyemi, bronşit gibi hayatı tehdit edebilen infeksiyonların yanı sıra, çocukluk çağında sinüzit, otitis media gibi infeksiyonlara yol açan bir bakteridir.

Streptococcus pneumoniae penisilinin tedavide kullanılmaya başlandığı 1940 yılından bugüne kadar başta beta-laktam antibiyotikler olmak üzere birçok antimikrobiğe duyarlı iken, günümüzde her geçen yıl daha da artarak penisilin G ve diğer antimikroblere dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır (2,8,32,41,49,71). Penisilin G uzun yıllar *S.pneumoniae* ile oluşan infeksiyonlarda başarı ile kullanılmıştır. İlk olarak 1967 yılında Papua Yeni Gine'de hipogamaglobulinemili, bronşiektazili ve sık sık penisilinle tedavi edilen bir hastada penisiline orta düzeyde (MIC 0.1 µg/ml) dirençli pnömokok suşunun bildirilmesinden sonra birçok ülkede dirençli suşlar izole edilmeye başlanmıştır. ABD'de pnömokoklarda ilk penisilin direnci 1971'de Chicago'dan (MIC 0.25 µg/ml), ilk çoğul dirençli suş ise 1981'de bildirilmiştir (14). İlk yüksek düzeyde direnç (MIC ≥ 2 µg/ml) ise 1977'de Güney Afrika'da bildirilmiştir. Dirençli suşlar önceleri daha nadir bildirilirken, 1980'li yıllardan itibaren artış izlenmektedir. Penisilin direncinin yanı sıra diğer antimikrobik maddelere de direnç giderek daha yaygınlaşmaktadır (2,3,4,8,14,23,55,71,80). Günümüze kadar *S.pneumoniae* ile oluşan infeksiyonlarda antimikrobiyal seçiminde sorun yaşanmaz iken, önümüzdeki yıllarda önemli bir sorun olabileceği düşünülmektedir.

Direnç gelişimi ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin değişik merkezlerinde bile farklı olabilmektedir (8). Örneğin penisilin direnci İspanya'da (%44-89.3), Macaristan'da (%58) yüksek oranlarda bildirilirken, Bulgaristan'da (%24.3) Alaska'da (%25.8), Suudi Arabistan'da (%19), Portekiz'de (%17), Yunanistan'da (%14), Japonya'da (%5.9-27), Finlandiya'da (%1.7-5.4), ABD'de ve Kanada'da daha düşük oranlar bildirilmiştir (2,3,6,21,34,53,55,56,61,62,63,69). Güney Doğu Asya'da (Hong Kong'da) ise 1986-1989 döneminde penisiline dirençli suş bildirilmemiştir (15).

Penisiline dirençli suşların artması klinik örneklerden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının penisilin direncine mutlaka bakılması gerektiğini doğurmuştur. Penisilin direncinin araştırılmasında 1 µg'lık oksasilin diski tercih edilmelidir. Oksasilin diski ile disk çevresinde 20 mm ve daha fazla inhibisyon zonu bulunması suşun duyarlı olduğunu, 19 mm ve daha düşük inhibisyon zonu ise suşun dirençli olduğunu belirtmektedir. Disk difüzyon yöntemi ile oksasiline dirençli bulunan suşların MIC değerleri belirlenerek rölatif (orta duyarlılık-azalmış duyarlılık) direnç saptanmalıdır (23,28,72). MIC 0.06 µg/ml veya altında ise suş penisiline duyarlı, MIC 0.12-1.0 µg/ml ise rölatif dirençli (azalmış duyarlılık) ve MIC ≥ 2 µg/ml ise gerçek dirençli olarak kabul edilir.

Bazı rölatif dirençli pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde yüksek doz penisilin kullanıldığında başarı sağlanabilirse de, böyle suşların etken olduğu meninjitte penisilin tedavisi yetersiz olur. Bu nedenle pnömokok meninjitlerinde izole edilen suşun penisilin duyarlılığının araştırılması çok önemlidir. Pnömokok suşlarının MIC'lerini belirlemek için agar dilüsyon yöntemi veya daha pratik olması nedeniyle E Test kullanılabilir (28,71).

Pnömokoklarda penisilin direnci bakterilerin hücre duvarı sentezinde rolü olan penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) değişiklik sonucu meydana gelir (8,28,41,47,71). PBP'lerde oluşan değişikliklerle penisilin bu proteinlere affinitesi azalır.

Ayrıca bazı araştırmacılar penisilin direncinin diğer streptokok türlerinden transformasyon veya rekombinasyon sonucu kazanılabileceğini ileri sürmektedirler. Penisiline duyarlı olan pnömokok suşlarında PBP 1a, PBP 1b, PBP 2a, PBP 2b, PBP 2x ve PBP 3 olmak üzere 6 değişik tipte PBP saptanmıştır (47). Penisiline dirençli olan suşlarda ise PBP 1a, PBP 1b ve PBP 2x'in yapısında değişiklik belirlenmiştir (28,41,82). PBP 2x'de oluşan değişiklik sonucu, suşlar oksasiline dirençli olduğu halde penisiline duyarlı olabilmektedir. *S.pneumoniae*'de beta-laktamaz varlığı bildirilmemiştir (2).

S.pneumoniae'de penisilin direnci ile birlikte diğer beta-laktam antibiyotiklere ve birçok antimikrobiğe duyarlılık azalmakta (23) ve direnç oranı önemli ölçüde artmaktadır. 1984-1990 yılları arasında Fransa'da pnömokoklar için referans laboratuvarında penisilin direncinin %0.5-12 olduğu çalışmada kloramfenikol direnci %6-9, tetrasiklin direnci %20-23, eritromisin direnci %19-26, trimetoprim-sulfametoksazol direnci ise %9.5-24 olarak bildirilmiştir (24).

Penisiline ve diğer antimikrobiklere direnç gelişiminin en ürkütücü tablosu İspanya'da gözlenmektedir. 1991-1995 yıllarının sonuçlarına göre penisiline %47-89, eritromisine %23.5-45.5, tetrasikline %18.2-53.9, ko-trimoksazole ise %53.7-56.9, oranında direnç olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada yüksek düzeyde direncin ise %29.4'den %75.2'ye çıktığı belirtilmiştir. Penisiline dirençli pnömokok infeksiyonlarında tedaviye alternatif olarak düşünülecek sefotaksim ve vankomisine dirençli suş bildirilmemiştir (5). Çeşitli çalışmalarda da penisiline dirençli pnömokoklarda diğer antimikrobik maddelere direnç oranının oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir (21,34,41,60,71). Örneğin tablo 2'de görüldüğü gibi kloramfenikol direnci penisiline duyarlı suşlarda %12.9 iken, dirençli suşlarda %66.7'ye çıkmaktadır.

Penisiline dirençli pnömokoklarla oluşan infeksiyonlarda özellikle 3.jenerasyon sefalosporinler alternatif olarak düşünülse de, bu sefalosporinlere de dirençli suşlar bildirilmektedir. Sefalosporinlerden sefotaksim ve seftriakson dışındakilerin çoğunun MIC değerlerinin artmış olması nedeniyle tedavide kullanılması uygun değildir (73,83).

Penisiline dirençli ve penisiline duyarlı suşların kinolon grubu antibiyotiklere ve vankomisine duyarlılıklarında değişiklik bulunmamaktadır (5). Fakat bir araştırmada *S.pneumoniae*'de siprofloksasin direnci bildirilmiştir (6). Bugüne kadar vankomisine dirençli pnömokok suşu bildirilmemiştir. Bu nedenle penisiline dirençli ciddi pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanımı tavsiye edilmektedir.

Tablo 2. Penisiline duyarlı ve dirençli *S.pneumoniae* suşlarında diğer antimikrobik maddelere direnç.

	Kaynak No	Duyarlı %	Rölatif dirençli %	Dirençli %
Eritromisin	26	5.8	25.9	30.2
	54	16.1		72.2
	61	0.7	16.4	9.5
Kloramfenikol	26	3.5	25.4	53.2
	54	3.8		30.4
	61	12.9	41.8	66.7
Tetrasiklin	26	4.9	33.4	41
	54	46.4		87.3
	61	22	50.7	66.9
Ko-trimoksazol	26	11.2	53.1	96.8
	54	30.4		68.4
	61	20.3	79.1	76.2
Siprofloksasin	26	12.1	16.7	7.7

Penisiline dirençli *S.pneumoniae* suşlarının çıkmasının ardından 1977 yılında Güney Afrika'da çoğul dirençli suşlar bildirilmiştir (3). Üç veya daha fazla antimikrobiğe dirençli suşlarda da artış görülmektedir. Güney Afrika'daki suşların %11-60'ının çoğul dirençli olduğu saptanmıştır. Macaristan'da penisiline dirençli suşların %70'inin tetrasiklin, eritromisin ve ko-trimoksazole, %36'sının kloramfenikole dirençli olduğu bildirilmiştir. İspanya'da da çoğul dirençli suşların oranı yüksektir. Penisiline duyarlı suşlarda %7.3 olan çoğul direnç, dirençli suşlarda %76.2 olarak bildirilmiştir (61). Ülkemizde yapılan bir çalışmada %3.6 çoğul direnç bildirilmiştir. Aynı çalışmada penisiline dirençli suşların 6,14,19 serotiplerinden olduğu belirtilmiştir (18).

Penisiline dirençli pnömokok suşları çoğunlukla 6,19,23, ve 36. serotiplerde yer almaktadır. Çoğul dirençli suşların çoğu ise 6B serotipinde bulunmaktadır (21,24,41,42,44,47,54,57,59,61,62,71,78).

Penisiline dirençli suşların artmasında en önemli faktör, daha önce antibiyotik kullanımınıdır. Bunun dışında yaş, hastanede yatma, toplumda dirençli suşların taşınması, immün yetmezlik ve altta yatan hastalık dirençli suşların yayılmasında etkili diğer faktörlerdir (8,14,41,43,52,71).

Penisiline dirençli suşlara çocuklarda daha sık rastlanmaktadır (8,43,54,55,56,77). Tablo 3'de çocuk ve erişkin izolatlarında saptanan penisilin direnci gösterilmiştir.

1989-1993 yıllarına ait sonuçların bildirildiği bir çalışmada hastanede yatan hastalarda %3.4-15.6 olan penisilin direnci toplumda %9.5-26.3 olarak saptanmıştır (69).

Tablo 3. Erişkin ve çocuk hastalardan izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında penisilin direnci (77).

Hastalar (n)	Rölatif direnç		Yüksek direnç	
	n	%	n	%
Çocuk (168)	14	(8.3)	53	(31.6)
Erişkin (128)	6	(4.7)	19	(14.8)
Toplam (296)	20	(6.8)	72	(24.3)

Bazı araştırmalarda penisilin direncinin gelişmesinde sosyo-ekonomik durumun da rolü olduğu bildirilmiştir. Güney Afrika'da penisilin dışında diğer antibiyotiklerin kullanıldığı gelişmiş bölgelerde penisiline dirençli pnömokoklar %2.4 olarak saptanırken, tedavide daha çok ampisilin ve penisilin kullanılan düşük sosyo-ekonomik durumdaki yörelerde bu oranın %19.2 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada sosyo-ekonomik koşulların daha iyi olduğu Johannesburg'da penisiline duyarlı suşlarda diğer antimikrobiklere çoğul direnç %7.9 iken geri kalmış bölgelerde çoğul antibiyotik direnci bildirilmemiştir (47).

Türkiye'de *S.pneumoniae*'de penisilin direncini araştıran çalışmaların çoğu 1990'lı yıllarda başlamıştır. Daha önceki yıllarda penisilin direnci bildirilmemiştir. Ülkemizde penisilin direncinin belirlenmesi ve sağlıklı, güvenilir sonuçların alınması için çok sayıda suşla çalışılması, her yerde aynı yöntemlerin uygulanması gerekmektedir. Türkiye'de son yıllarda çeşitli merkezlerde *S.pneumoniae* suşlarında saptanan penisilin direnci tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Türkiye'de *S.pneumoniae* suşlarında penisilin direnci.

Yıl	Rölatif direnç (%)	Yüksek direnç (%)	Kaynak
1988	0	0	Özkan ve ark. (68)
1992	26.3	7.3	Tunçkanat ve ark. (83)
1993	30	17	Gür ve ark. (30)
1994	23	0	Öngen ve ark. (65)
1994	22	0	Sümerkan ve ark. (79)
1994	47	0	Gür ve ark. (33)
1995	13	1	Mülazımoğlu ve ark. (60)
1995	0	6	Kocabeyoğlu ve ark. (46)
1995	13	0	Akan ve ark. (1)
1995	29	0	Öngen ve ark. (66)
1995	34	0	Öngen ve ark. (67)
1996	30	0	Kanra ve ark. (35)
1996	51	1	Kılıç ve ark. (38)
1997	50	0	Kansak ve ark. (36)
1997	30.9	1.1	Çavuşoğlu ve ark. (18)

Haemophilus influenzae'de direnç sorunu

Üst solunum yollarının normal florasında bulunabilen *Haemophilus influenzae* otitis medianın major etkenlerinden olup, aynı zamanda alt ve üst solunum yollarının önemli bir infeksiyon etkenidir.

Haemophilus cinsi bakteriler antimikrobik maddelerin çoğuna duyarlı bakterilerdir. Ancak birçok bakteride izlendiği gibi son yıllarda *H.influenzae'* de de antimikrobik maddelerin çoğuna artan oranda direnç gelişmektedir (10,39). *H.influenzae'* de antimikrobik maddelere direnç gelişimi üç şekilde oluşabilir:

1. Beta-laktamaz oluşumu,
2. İlacın hedef noktasındaki değişiklik,
3. Dış membran porinlerindeki değişiklikler sonucu hücre duvarı geçirgenliğinin azalması.

Ampisiline dirençli *H.influenzae* suşlarının çoğunun penisilini inaktive eden TEM-1 beta-laktamaz enzimi oluşturduğu saptanmıştır (50). Bu enzim penisilin ve bazı sefalosporinleri de inaktive etmektedir. Son yıllarda TEM-benzeri bir beta-laktamaz daha tespit edilmiş ve ROB-1 ismi verilmiştir (25). VAT-1 olarak isimlendirilen 3. bir beta-laktamaz varlığı da bildirilmektedir (7).

H.influenzae suşlarının çoğu beta-laktamaz oluşturmaktadır. Beta-laktamaz oluşturan suşlar giderek artmakta olup, çoğunun b tipi olduğu bildirilmektedir. Fakat kapsülsüz olan *H.influenzae* suşlarında da beta-laktamaz varlığı belirlenmiştir (17). Amerika ve Avrupa'daki çeşitli merkezlerde ortak yapılan bir çalışmada İtalya'da Catania bölgesinde *H.influenzae* suşlarında beta-laktamaz varlığı bildirilmezken, en yüksek Cleveland'da %37.9 beta-laktamaz varlığı saptanmış, Fransa (%18.8-19.5) ve İngiltere'de (%10.6-19) daha düşük oranlar bildirilmiştir (16). Avustralya'da ise beta-laktamaz oluşturma invaziv suşlarda %21.6, non-invazivlerde %14.2 olarak tespit edilmiştir (17). Bir başka çalışmada A.B.D.'de 1994-1995 döneminde suşların %17-86.3'ünün (19), Kanada'da ise %28.4'ünün beta-laktamaz oluşturduğu ve ampisiline dirençli olduğu bildirilmiştir (75).

1980 yılından bu yana beta-laktamaz oluşturmeyan *H.influenzae* suşlarında da ampisiline direnç gözlenmektedir. Böyle suşlarda PBP'lerde oluşan değişikliklerle ilgili olarak ampisiline afinitenin azaldığı düşünülmektedir. Ampisilin direncinin PBP 3,4,5'le ilgili olabileceği bildirilmektedir (58). Beta-laktamaz oluşturmeyan ampisiline dirençli suşlarda 1. ve 2. jenerasyon sefalosporinlere de duyarlılık azalmaktadır.

H.influenzae infeksiyonlarının tedavisinde ampisilin yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik iken, 1974 yılında ampisiline dirençli ilk suş bildirilmiştir (16). İlk dirençli suşun saptanmasından önce de 1968'de *H.influenzae'* nin etken olduğu meninjitin ampisilinle tedavisinin başarısız olduğu bir olgu bildirilmiştir. Ampisiline direnç plazmidde kodlanmakta ve diğer *Haemophilus* türlerine ve *E.coli'* ye nakledilebilmektedir. Ampisilin direnci, A.B.D.'de yapılan bir çalışmada %38.9, Avustralya'da %16, (Avustralya'da Canberra bölgesinde %40.8), İspanya'da %34.1-35, Fransa'da %16, İskoçya'da %15, İtalya'da %4, Almanya'da %1.6-2.6, Avusturya'da %1.5, Hong Kong'da ise %19 oranında bildirilmiştir (17,19,25). Ülkemizde ise direnç %0-25 arasındadır.

H.influenzae suşlarında ampisilin dışında diğer antimikrobiklere de direnç gelişmektedir (50). *H.influenzae* suşlarında çeşitli antimikrobik maddelere direnç gelişiminin tarihçesi tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. *H.influenzae* suşlarında antimikrobik maddelere direnç gelişimi (25).

Antibiyotik	Yıl	Araştırmacı
Tetrasiklin	1967	Sell
Kloramfenikol	1972	Barrett ve ark.
Ampisilin (beta-laktamaz pozitif)	1974	Eickhoff ve Ehret
Kanamisin	1975	Dang Van ve ark.
Ampisilin (beta-laktamaz negatif)	1980	Bell ve Plowmann
Fluorokinolonlar	1994	Gould ve ark.

Özellikle beta-laktamaz oluşturan *H.influenzae* suşları, bu bakterilerle oluşan infeksiyonlarda kullanılabilecek antimikrobiklere de direnç kazanmaktadır. Örneğin kloramfenikole çeşitli çalışmalarda %0.2-29'a varan oranlarda direnç bildirilmiştir. Kloramfenikol direnci İspanya ve Belçika dışında Avrupa'nın birçok ülkesinde ve Amerika'da %0-1.6 civarındadır. İspanya'da %25-29, bir başka çalışmada %4.4-6, Belçika'da ise %10-11 oranları saptanmıştır (15,19,70). Kloramfenikol direnci Almanya'da %0-12.1, İtalya'da %0-1.4, Fransa'da %0-0.8 olarak bildirilmiştir (19,20,25).

H.influenzae'de kloramfenikole direnç çoğunlukla kloramfenikol asetil transferaz oluşumuna bağlı plazmid direncidir. Daha seyrek olarak kromozomal permeabilite azalması da dirençte rol oynar.

H.influenzae suşlarında tetrasiklin direnci %1.3-25, eritromisin direnci %25-28, trimetoprim-sulfametoksazol direnci ise %9-21 dolayındadır. İspanya'da tüm antimikrobiklere olduğu gibi trimetoprim-sulfametoksazole de %71.8 gibi çok yüksek (20,25), bu arada %9.3-12.2 gibi daha düşük direnç oranları da bildirilmiştir (19).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise kloramfenikol ve eritromisine direncin %25 olduğu (60), bir başka çalışmada da kloramfenikole dirençli suş olmadığı, suşların %40'ının ise trimetoprim-sulfametoksazole dirençli olduğu bildirilmiştir (21).

Mamal (51) kloramfenikol ve eritromisin direncini %10, trimetoprim-sulfametoksazol direncini %2.5, Güvener ve ark. (32) kloramfenikol direncini %22.7, eritromisin direncini %40.9, tetrasiklin direncini ise %4.5 olarak bildirmişlerdir.

Yurdumuzda çeşitli merkezlerde izole edilen *H.influenzae* suşlarının bu bakteri infeksiyonlarında sıklıkla kullanılan antimikrobiklere direnç oranları tablo 6'da verilmiştir.

H.influenzae suşlarında seyrek olarak çoğul ilaç direncine rastlanmaktadır. İlk çoğul dirençli suş 1980 yılında bildirilmiştir. Çoğul dirence kapsüllü olan suşlarda daha fazla rastlanmaktadır. Çoğul ilaç direnci günümüzde İspanya'da önemli bir sorun olarak görülmektedir. Diğer ülkelerde çoğul dirençli suş oranları daha düşük olarak bildirilmektedir. Örneğin Belçika'da %9.4, Amerika'da %1-24; ülkemizde ise çok fazla çalışma olmamakla birlikte %5 civarında olduğu bildirilmektedir.

Tablo 6. Türkiye’de *H.influenzae* suşlarında antimikrobik maddelere direnç.

Yıl	Amp/Amok.	Kloram.	Amp+Sul.	Kaynak
1985	12.5	10		Mamal (51)
1988	7		0	Candan ve Töreci (13)
1988		25		Özkan (68)
1991	30	0	20	Durmaz ve ark. (21)
1991	20			Gün (81’den)
1991	9.8	1.2		Yarkın ve ark. (81’den)
1991	52.5	15.5	36.5	Küçükkaraaslan ve ark. (48)
1994	25			Vahapoğlu ve ark. (84)
1994	0	22.7		Güvener ve ark. (32)
1995	22	2		Kaygusuz ve ark. (37)
1995	20	1		Öngen ve ark. (64)
1995	11.3	13.7	0	Torun-Mamal ve ark. (81)
1995	8			Gür ve ark. (29)
1996	23.3		2.3	Kocabeyoğlu ve ark. (45)
1997	0		0	Kansak ve ark. (36)

Sonuç olarak *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşlarında tedavide klasik olarak kullanılan antimikrobik maddelere direnç gelişiminin artma eğiliminde olması, antibiyotik duyarlılık deneylerini daha önemli hale getirmektedir. Ayrıca daha bilinçli antibiyotik kullanımının gerekliliği bir kez daha vurgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Akan Ö, Kanra G, Ceyhan M, Ecevit Z, Erdem G, Seçmeer G: Ankara’da izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılık durumu, *Antimikrobik Kemoterapi Günleri, II. Simpozyumu: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler*, Özet No.16, Antalya (1995).
- 2- Appelbaum PC: World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci, *Eur J Clin Microbiol* 6: 367 (1987).
- 3- Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview, *Clin Infect Dis* 15: 77 (1992).
- 4- Appelbaum PC: Antibiotic resistant pneumococci-facts and fiction, *J Chemother* 6 (Suppl 4): 7 (1994).
- 5- Appelbaum PC, Spangler SK, Jacobs MR: Susceptibility of 144 penicillin susceptible, intermediate-resistant and resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* to temofloxacin, compared to ciprofloxacin and ofloxacin, *17th International Congress of Chemotherapy*, Abstract No.693, Berlin (1991).
- 6- Bal Ç, Atun B, Anđ Ö: *Streptococcus pneumoniae*’de bilinen dirençlere ek olarak siprofloksasin direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 24: 213 (1994).
- 7- Bannister BA, Begg NT, Gillespie SH: *Infectious Disease*, Blackwell Science Ltd, Oxford (1996).
- 8- Baquero F: Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: A global geographic overview, *Microbial Drug Res* 1: 115 (1995).
- 9- Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM: *Bailey Scott’s Diagnostic Microbiology*, 9.baskı, Mosby-Year Book Inc, St Louis (1994).

- 10- Barry AL, Fuchs PC, Pfaller MA: Susceptibilities of beta-lactamase producing and nonproducing ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* to ceftibuten, cefaclor, cefuroxime, cefixime, cefotaxime and amoxicillin-clavulanic acid, *Antimicrob Agents Chemother* 37: 14 (1993).
- 11- Bluestone CD: Rationale for antimicrobial therapy of otitis media, "JD Nelson (ed): *Update on Otitis Media*" kitabında s.23, International Congress and Symposium Series No.164, Royal Soc Med Serv Ltd, London (1990).
- 12- Brook I, Heyning de Van HP: Microbiology and management of otitis media, *Scand J Infect Dis (Suppl)* 93: 20 (1994).
- 13- Candan İ, Töreci K: Muayene maddelerinden izole edilen suşların ampisiline ve ampisilinsulbaktam kombinasyonuna duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2: 251 (1988).
- 14- Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH: Infections due to penicillin-resistant pneumococci, *Arch Intern Med* 153: 130 (1993).
- 15- Chau PY, Yuen KY, Tsang RSW: Drug susceptibility of clinical isolates in Hong-Kong: A survey of the 4-year period from 1986 to 1989, "R Soejima, J Kumazawa (eds): *Drug Susceptibility for Clinical Isolates in Southeast Asian Countries*" kitabında s.29, AIDS Int Ltd, Osaka; Hong-Kong (1991).
- 16- Clymo AB, Harper IA: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* meningitidis, *Lancet* I: 453 (1974).
- 17- Collignon PJ, Bell JM, MacInnes SJ, Gilbert GL, Toohey M and the Australian Group for Antimicrobial Resistance (AGAR): A national collaborative study of resistance to antimicrobial agents of *Haemophilus influenzae* in Australian hospitals, *J Antimicrob Chemother* 30: 153 (1992).
- 18- Çavuşoğlu C, Hoşgör M, Tünger A, Özinel MA: Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması, *Mikrobiyol Bült* 31: 113 (1997).
- 19- Doern GV, The Alexander Project Collaborative Group: Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae*: results of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study, *J Antimicrob Chemother* 38 (Suppl A): 59 (1996).
- 20- Doern GV, Brueggmann AB, Pierce G, Jr Holley HP, Rouch A: Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: Results of a national multicenter surveillance study, *Antimicrob Agents Chemother* 41: 292 (1997).
- 21- Durmaz G, Koçoğlu T, Akgün Y: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşları ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 25: 305 (1991).
- 22- Fenoll A, Martin-Bourgon C, Munoz R, Vicioso D, Casal J: Antibiotic resistant pneumococci over a twelve-year period in Spain, *17th International Congress of Chemotherapy*, Abstract No.695, Berlin (1991).
- 23- Friedland IR, Med M, Mc Cracken G H Jr: Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *N Engl J Med* 331: 377 (1994).
- 24- Geslin P, Hoi-Buu A, Fremaut A, Acar JF: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An epidemiological survey in France, 1970-1990, *Clin Infect Dis* 15: 95 (1992).
- 25- Goldstein FW, Acar JF: Epidemiology of antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*, *Microbial Drug Res* 1: 131 (1995).
- 26- Goldstein FW, Acar JF and The Alexander Project Collaborative Group: Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study, *J Antimicrob Chemother* 38 (Suppl A): 71 (1996).

- 27- Gomez J, Gomez-Ruiz J, Cardona-Hernandez JL, Nunez ML, Canteras M, Valdes M: Antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: A prospective study in Murcia, Spain, 1983-1992, *Chemotherapy* 40: 299 (1994).
- 28- Gür D: *Streptococcus pneumoniae*: izolasyon, tanı ve antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 9: 243 (1995).
- 29- Gür D, Şener B, Sümerkan B, Koç N, Ünal S: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı çeşitli antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 9: 115 (1995).
- 30- Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Berkman E, Özkuyumcu C, Kanra G, Akalın HE: Resistance in *S.pneumoniae* to various antibiotics in Turkey, *Symposium on Infections due to Gram Positive Cocci*, Ankara (1993).
- 31- Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HE: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 440 (1994).
- 32- Güvener Z, Erkan F, Aydın MD, Balkanlı O, Anğ Ö: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olgularından izole edilen *Haemophilus influenzae* suşları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 24: 161 (1994).
- 33- Haglund LA, Istre GR, Pickett DA, Welch DF, Fine PD, and Pneumococcus Study Group: Invasive pneumococcal disease in central Oklahoma: Emergence of high-level penicillin resistance and multiple antibiotic resistance, *J Infect Dis* 168: 1532 (1993).
- 34- Kanavaki S, Karabela S, Marinis E, Legakis NJ: Antibiotic resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Greece, *J Clin Microbiol* 32: 3056 (1996).
- 35- Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M, Erdem G, Ecevit Z, Seçmeer G: Çocuklarda hastalık etkeni *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci, *Mikrobiyol Bült* 30: 25 (1996).
- 36- Kansak N, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 11: 97 (1997).
- 37- Kaygusuz A, Özalp M, Öngen B, Gürler N, Töreci K: İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen *Haemophilus influenzae* ve *Haemophilus parainfluenzae* suşlarında antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 9: 47 (1995).
- 38- Kılıç D, Altay G: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığı, *Mikrobiyol Bült* 30: 333 (1996).
- 39- Kılıçturgay K: *Haemophilus influenzae* infeksiyonlarında tedavi, "Ö Anğ, M Mamal-Torun (editörler): *Haemophilus influenzae* infeksiyonları Simpozyumu" kitabı s.101, Türk Mikrobiyol Cem Yayını, No.24, İstanbul (1995).
- 40- Klein JO: Otitis externa, otitis media, mastoiditis, "GL Mandel, JE Bennett, R Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4 baskı" kitabında s.580, Churchill-Livingstone, New York- London (1995).
- 41- Klugman KP: Pneumococcal resistance to antibiotics, *Clin Microbiol Rev* 3: 171 (1990).
- 42- Klugman KP, Coffey TJ, Smith A, Wasas A, Meyers M, Spratt BG: Cluster of an erythromycin-resistant variant of the Spanish multiple resistant 23F clone of *Streptococcus pneumoniae* in South Africa, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 171 (1994).
- 43- Klugman KP, Friedland IR: Antibiotic-resistant pneumococci in pediatric disease, *Microbial Drug Res* 1: 5 (1995).
- 44- Klugman KP, Koornhof HJ: Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal isolates from cerebrospinal fluid or blood, 1979-1986, *J Infect Dis* 158: 956 (1988).
- 45- Kocabeoğlu Ö, Birinci İ, Koşan E: *Haemophilus influenzae* suşlarında beta-laktamaz aktivitesi ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 10: 119 (1996).

- 46- Kocabeyoğlu Ö, Özperçin İ, Koşan E, Keskin K, Birinci İ, Fidan A, Konmaz M: Streptococcus pneumoniae suşlarında değişik antibiyotiklere dirençlilik oranları, *ANKEM Derg* 9: 113 (1995).
- 47- Koornhof HJ, Wasas A, Klugman K: Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: A South African perspective, *Clin Infect Dis* 15: 84 (1992).
- 48- Küçükaraaslan A, Kocabeyoğlu Ö, Emekdaş G: Klinik örneklerden Haemophilus cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı ve antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 6: 87 (1992).
- 49- Machka K: Global trends in antimicrobial resistance of Haemophilus influenzae and Moraxella (Branhamella) catarrhalis, "JD Nelson (ed): *Update on Otitis Media*" kitabında s.15, International Congress and Sympsiom Series No.164, Royal Soc Med Ser Ltd, London-New York (1990).
- 50- Machka K, Braveny I, Dabernat H, et al: Distribution and resistance patterns of Haemophilus influenzae. European cooperative study, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 14 (1988).
- 51- Mamal M: İnsandan izole edilen Haemophilus cinsi bakteriler üzerine çalışmalar, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 17: 1 (1987).
- 52- Mannheimer SB, Riley LW, Roberts RB: Association of penicillin-resistant pneumococci with residence in a pediatric chronic care facility, *J Infect Dis* 174: 513 (1996).
- 53- Manninen R, Huovinen P, Nissinen A and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance: Increase of antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in Finland, *J Antimicrob Chemother* 40: 387 (1997).
- 54- Marton A: Pneumococcal antimicrobial resistance: The problem in Hungary, *Clin Infect Dis* 15: 106 (1992).
- 55- Marton A, Gulyas M, Munoz R, Tomasz A: Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Hungary, *J Infect Dis* 163: 542 (1990).
- 56- Martos-Garcia P, Galan F, Martin P, Mira J: Increase in high resistance to penicillin of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Cadiz, Spain, *Chemotherapy* 43: 179 (1997).
- 57- Mc Daugal LK, Facklam R, Reeves M, Hunter S, Swenson JM, Hill BC, Tenover FC: Analysis of multiply antimicrobial-resistant isolates of Streptococcus pneumoniae from the United States, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2176 (1992).
- 58- Mendelman PM, Challin DO, Kalaitzoglou G: Penicillin-binding proteins and ampicillin resistance in Haemophilus influenzae, *J Antimicrob Chemother* 25:525 (1990).
- 59- Munoz R, Coffey JD, Daniels M, Dowson CG, Laible G, Casal J, Hakenbeck R, Jacobs M, Musser JM, Spratt BG, Tomasz A: Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F Streptococcus pneumoniae, *J Infect Dis* 164: 302 (1991).
- 60- Mülazımoğlu L, Erdem İ, Taşer B, Semerci İ, Korten V: Nasopharyngeal carriage of penicillin resistant Streptococcus pneumoniae (Pen RSP) at day-care centers in Istanbul, *7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Abstract No.320, Vienna (1995).
- 61- Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Marti C, Fontanals D, Font B, Pineda V, Uriz S, Deulofeu F, Calderon A, Duran P, Grau M, Aguda A: Predictive factors for invasive diseases due to penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: A population-based study, *Clin Infect Dis* 19: 884 (1994).
- 62- Nissinen A, Leinonen M, Huovinen P, Herva A, Katila LM, Kontiainen S, Liimatainen O, Oinonen S, Takala AK, Makela HP: Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in Finland, 1987-1990, *Clin Infect Dis* 20: 1275 (1997).

- 63- Nomura S, Hanaki H, Furukawa T, Unemi N: Antibacterial activity of TOC-50, a new parenteral cephalosporin against penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Chemotherapy* 43: 1 (1997).
- 64- Öngen B, Kaygusuz A, Küçükbasmacı Ö, Gürler N, Töreci K: İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarında antibiyotik direnci, "*Haemophilus influenzae* Enfeksiyonları Simpozyumu" kitabı s.174, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.24, İstanbul (1995).
- 65- Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K: İstanbul'da çocukluk yaş gruplarında *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci aranması, *ANKEM Derg* 8: 94 (1994).
- 66- Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K: İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci aranması, *ANKEM Derg* 9: 20 (1995).
- 67- Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Istanbul, Turkey, *J Clin Microbiol Infect* 1:150 (1995).
- 68- Özkan Ş: 1988 yılında Dr Sami Ulus Çocuk Hastanesinde akut pürülan meninjit olarak izlenen olguların yaş gruplarına göre dağılımı, tedavi ve antibiyogram sonuçları, *İnfeksiyon Derg* 4: 437 (1990).
- 69- Pato VVM, Carvalho de BC, Tomasz A and The Multicenter Study Group: Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Portugal. A multicenter study between 1989 and 1993, *Microbial Drug Res* 1: 59 (1995).
- 70- Powell M, Fah YS, Seymour A, Yuan M, Williams JD: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* from England and Scotland in 1991, *J Antimicrob Chemother* 29: 547 (1992).
- 71- Ramirez JA, Raff MJ: Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: clinical implications for therapy, *Highlights from Infections in Medicine* 10 (4): 18 (1995).
- 72- Reinert RR, Queck A, Kaufhold A, Kresken M, Lütticken R: Antimicrobial resistance and type distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Germany 1992-1994, *Clin Infect Dis* 21: 1398 (1995).
- 73- Ruuskanen O, Arola M, Ziegler T, Meurman O: Role of respiratory viruses in acute otitis media, "JD Nelson (ed): *Update on Otitis Media*" kitabında s.9, International Congress and Symposium Series No.164, Royal Soc Med Ser Ltd, London-New York (1990).
- 74- Schloss MD: Acute otitis media: Diagnosis and treatment, "JD Nelson (ed): *Update on Otitis Media*" kitabında s.3, International Congress and Symposium Series, No.164, Royal Soc Med Ser Ltd, London-New York (1990).
- 75- Scriver SR, Walmsley SL, Klau CL, Hoban DJ, Brunton J, Mc Geer A, Moore TC, Witwicki E, Canadian *Haemophilus* Study Group and Low DE: Determination on antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae* and characterization of their beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 38: 1678 (1994).
- 76- Sessegolo JF, Levin SSA, Levy CE, Asensi M, Facklam RR, Teixeira ML: Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains in Brazil from 1988 to 1992, *J Clin Microbiol* 32:906 (1994).
- 77- Setchanova L: Clinical isolates and nasopharyngeal carriage in hospital for infectious diseases, Sofia, Bulgaria, 1991-1993, *Microbial Drug Res* 1: 79 (1995).
- 78- Shanahan MAP, Thomson JC, Amyes GBS: Antibiotic susceptibilities of *Haemophilus influenzae* in central Scotland, *Clin Microbiol Infect* 1:168 (1995).
- 79- Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M: Pnömonokok enfeksiyonları ve penisilin direnci, VII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Poster No.56, Ürgüp (1994).
- 80- Tomasz A: Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl): 585 (1997).

- 81- Torun-Mamal M, Özgenç R, Aşıröz S, Altınkum SM, Alkan E, Köksal S, Demir H: Haemophilus influenzae'nin antibiyotiklere duyarlılığı, "*Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu*" kitabı s.140, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.24, İstanbul (1995).
- 82- Traub WH, Leonhard B: Antibiotic susceptibility of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae, *Chemotherapy* 42: 240 (1996).
- 83- Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE: Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci, *Mikrobiyol J* 26: 307 (1992).
- 84- Vahaboğlu H, Mülazımoğlu L, Yıldırım İ, Avkan V, Taşer B, Erdem İ: Nasopharyngeal carriage rate and antimicrobial resistance of Haemophilus influenzae in İstanbul-Türkiye, *Marmara Med J* 17: 78 (1994).
- 85- Yamauchi T: Upper respiratory tract infections in children: Bacterial pathogens and antimicrobial therapy, *Internat Peditr* 11: 5 (1995).