

PNÖMONİ ETKENİ MİKROORGANİZMALAR

Şengül DERBENTLİ

Pnömoni tarih öncesi çağlardan beri bilinen ve antibiyotik çağının başlaması ile çözümlenebilir bir problem olarak görülmekle birlikte, özel hasta topluluklarında mortalitesi ve bu nedenle önemi artmaya devam eden infeksiyonlardandır. 1980-1992 yılları arasında mortalite % 20 artmıştır. Bu oran çocuklarda ve genç erişkinlerde düşerken, pnömoniden ölen 10 olgudan 9'unun ileri yaş grubunda olması dikkat çekicidir. Günümüzde hastalara ait demografik özelliklerin değişmesi ve pnömonilerin etiyojisinde yeni ve antimikrobiyallere dirençli patojenlerin önem kazanması, bu infeksiyonlarla ilgili olarak karşılaşılan başlıca güçlükleri oluşturur. Diğer taraftan bugün pnömoni tedavisi empiriktir ve çeşitli hasta grupları üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına dayanılarak yapılır. Oysa son yıllarda infeksiyonların tanısında yeni moleküler yöntemlerden yararlanılması ile, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımının ve dolayısıyla dirençli bakterilerin yaygınlaşmasının önlenilebileceği ümedilmektedir (9).

Önceki yıllarda pnömoniler tipik ve atipik pnömoni olarak sınıflandırılmış, ancak son yıllarda klinik uygunluk yönünden daha gelişmiş olan; toplumda edinilmiş pnömoniler (TEP) ve hastanede edinilmiş (nozokomiyal) pnömoniler (HEP) olarak yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo 1) (2,9,16).

Pnömonilerin etiyojisinde birçok farklı mikroorganizmanın rolü vardır. Tablo 2'de pnömoni etkeni olabilen bakteri, mantar, parazit ve viruslar gösterilmiştir.

Tablo 1. Pnömonilerin sınıflandırılması (9):

Toplumda edinilmiş pnömoniler	- Herhangi bir zamanda edinilir - Lobar/bronkopnömoni - Tipik/atipik patojenler ile
Hastanede edinilmiş pnömoniler	- Sıklıkla ventilatör ilişkili - Erken başlayan : < 4 gün (toplumdaki patojenler ile) - Geç başlayan : > 4 gün (hastane patojenleri ile)

Toplumda edinilmiş pnömoni (TEP)'ler

Hastane dışında edinilmiş pnömonilere, toplum kökenli pnömoniler veya toplumda edinilmiş pnömoniler adı verilir. Akut TEP'ler çoğunlukla 50'li yaşların ortaları ile 60'lı yaşların sonları arasındaki yaş grubunda görülür. Hastaların % 58-89'unda bir veya daha fazla sayıda altta yatan kronik hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, nörolojik hastalık, diyabet, alkolizm gibi...) bulunur (8). Ayrıca pnömonili hastaların % 60 kadarında malignansi, nötropeni, kronik steroid kullanımı, miyelosüpresif ajanların kullanımı veya HIV infeksiyonu varlığı gibi bağışıklığı baskılayıcı faktörler saptanmıştır (4).

Tablo 2. Pnömoni etkeni olabilen mikroorganizmalar (8. kaynaktan modifiye edilerek).

Bakteriler	Bakteriler	Virüsler
Sık etken olanlar	Seyrek etken olanlar	Çocuklarda
Streptococcus pneumoniae	Acinetobacter spp.	Sık etken olanlar
Staphylococcus aureus	Actinomyces spp.	Respiratory syncytial virus
Haemophilus influenzae	Aeromonas hydrophila	Parainfluenza virus tip 1,2,3
Anaerop bakteriler	Bacillus spp.	Influenza A virus
Bacteroides spp.	Moraxella catarrhalis	Seyrek etken olanlar
Fusobacterium spp.	Campylobacter fetus	Adenovirus tip 1,2,3,5
Peptostreptococcus spp.	Eikenella corrodens	Influenza B virus
Peptococcus spp.	Francisella tularensis	Rhinovirus
Prevotella spp.	Neisseria meningitidis	Coxsackievirus
Enterobacteriaceae	Nocardia spp.	Echovirus
Escherichia coli	Pasteurella multocida	Kızamık virusu
Klebsiella pneumoniae	Proteus spp.	Hantavirus
Enterobacter spp.	Burkholderia pseudomallei	Erişkinlerde
Serratia spp.	Salmonella spp.	Sık etken olanlar
Pseudomonas aeruginosa	Enterococcus faecalis	Influenza A ve B virus
Legionella spp.	Streptococcus pyogenes	Adenovirus tip 4,7
Mycoplasma pneumoniae	Yersinia pestis	Seyrek etken olanlar
Chlamydia pneumoniae		Rhinovirus
Chlamydia psittaci	Mantarlar	Adenovirus tip 1,2,3,5
Chlamydia trachomatis	Aspergillus spp.	Enterovirüsler
Mycobacterium tuberculosis	Candida spp.	Epstein-Barr virus
Atipik mikobakteriler	Coccidioides immitis	Cytomegalovirus
Coxiella burnetii	Histoplasma capsulatum	Respiratory syncytial virus
	Mükormikoz etkenleri	Varicella zoster virus
	Parazitler	Parainfluenza virus
	Ascaris lumbricoideus	Kızamık virusu
	Pneumocystis carinii	Herpes simplex virus
	Strongyloides stercoralis	Hantavirus
	Toxoplasma gondii	Human herpesvirus 6
	Paragonimus westermani	
	Microsporidium spp.	

Pnömonilerin kış ortası ve ilkbahar başında tepe noktasına ulaştığı bilinmekle beraber, bir "pnömoni mevsimi" yoktur. Birçok solunum yolu patojeni soğuk aylarda daha sık pnömoni oluşturur, ancak bu özelliği taşımayan örnekler de vardır. Örneğin lejyonelloz yaz aylarında daha siktir. *Mycoplasma* infeksiyonları pnömoni olgularının yaklaşık olarak % 20'sini oluşturduğunda (3-4 yılda bir), epidemiler ortaya çıkar (2,8,14). Sık rastlanan pnömoni etkeni bakterilerden *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus* ve *M.catarrhalis* sırasıyla % 50, % 50, % 30 ve % 5-50 oranlarında normal insanların nazofarinksinde taşınır. Bu bakterilerle oluşan pnömoniler grip olgularının arttığı dönemlerde daha siktir. Bunun nedeni, virus infeksiyonlarının nazofarinkste kolonize olmuş bakterilerin alt solunum yoluna yerleşmesine zemin hazırlamasıdır. Dahası, viral infeksiyonlar konağın bağışıklık direncini zayıflatarak infeksiyonların ağırlaşmasına yol açmaktadır. *Mycoplasma* infeksiyonu epidemilerinde ise, normal bireylerde bu bakterilerin taşınım oranının % 13.5'i bulunduğu bildirilmektedir. *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'in kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanların alt solunum yolunda da kolonize olduğu saptanmıştır (2).

Tablo 2'de pnömonilere neden olabilen ve sayıları 70'i aşan farklı infeksiyöz ajanlar belirtilmiştir. Aslında olguların büyük çoğunluğunda pnömoninin esas patojenleri (core pathogens) etken olur, diğerleri ise ender rastlanan patojenler kategorisinde yer alır. Tablo 3'de TEP'lerin en sık etkenleri gösterilmiştir. Pnömonilerde patojenlerin spektrumunu etkileyen başlıca faktörler hastanın yaşı, infeksiyonun ağırlık derecesi ve ko-morbiditenin varlığıdır (2). Örneğin erişkin ve yaşlı hastalarda en sık pnömoni etkeni eskiden olduğu gibi bugün de *S.pneumoniae*'dir. Ancak 1970'li yıllarda TEP olgularının % 50-90'ında *S.pneumoniae* etken olarak bulunurken, 1990'lı yıllarda bu oran % 16-60 olarak saptanmıştır (8). Hatta bazı çalışmalarda olguların çoğunda atipik patojenlerin en sık rastlanan etkenler olduğu bildirilmiştir. Bu beklenmedik farkın; coğrafi bölgeler, demografik özellikler ve laboratuvar tekniklerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür. Sonuç olarak *S.pneumoniae* TEP etkenleri arasında ilk sıradaki yerini korumaya devam etmekte, bu etkeni *H.influenzae*, *S.aureus*, *M.pneumoniae* ve aerop Gram negatif çomaklar izlemektedir (1,3,5,15).

Tablo 3. Toplumda edinilmiş pnömonilerin en sık etkenleri (2).

Yaş grubu	Etkenler	%	
Erişkin ve yaşlı	Esas patojenler	Streptococcus pneumoniae	30-50
Solunum yolu virusları		15	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		5-23*	
	Ek risk faktörlerinin varlığında	Haemophilus influenzae	15-35
		Staphylococcus aureus	4
		Moraxella catarrhalis	2-10
		Legionella pneumophila	0.5
		Influenza virus	5
Erişkin ve yaşlı (ağır infeksiyon)	Esas patojenler	Streptococcus pneumoniae	30
		Legionella pneumophila	15
		Staphylococcus aureus	4
	Ender olarak	Mycoplasma pneumoniae	2
		Haemophilus influenzae	1

*Epidemi dönemlerinde.

Erişkin pnömonilerindeki etken spektrumu ile çocuk pnömonileri arasında önemli farklar vardır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk pnömonilerinde de etkenlerin sıklığı farklıdır. Etkenlerin dağılımını etkileyen başka bir önemli faktör de yaştır. Gelişmiş ülkelerde; 4 yaşın altındakilerde başta respiratory syncytial virus (RSV) olmak ve bu virüsü parainfluenza, influenza ve adenovirüsler izlemek üzere virüsler en sık etken olurlarken, 4 yaşın üstündekilerde *S.pneumoniae*, *Chlamydia* spp. ve *M.pneumoniae* en önemli pnömoni etkenleridir. Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda ise bakteriyel pnömoniler viral pnömonilere göre daha sıktır. *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* en sık izole edilen bakteriyel patojenlerdir (Tablo 4). Erken başlayan neonatal pnömoni genellikle pre-matüre membran rüptürünü izleyerek, fetusun vajinal mikroorganizmaları içeren amniyotik sıvıyı yutması sonucunda ortaya çıkar. B grubu streptokoklar, *Listeria* spp. en sık, *E.coli*, *Haemophilus* spp., enterokoklar daha ender saptanan etkenlerdir. Geç başlayan neonatal pnömonilerde ise, *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., Gram negatif çomaklar ve stafilokoklar sıklıkla izole edilen mikroorganizmalardır (2,8,19).

Tablo 4. Çocuklarda TEP etkenlerinin sıklığı (19).

Etken	< 3 ay	3 ay – 5 yıl	> 5 yıl
Streptococcus pneumoniae	+++	+++	+++
Virüsler	+++	+++	++
Enterik çomaklar	+++	+	+
B grubu streptokoklar	+++	-	-
Chlamydia trachomatis	+++	+	±
Staphylococcus aureus	++	+	+
Haemophilus influenzae	+	+++	+
A grubu streptokoklar	-	+	+
Mycoplasma pneumoniae	±	++	+++
Chlamydia pneumoniae	-	+	++

+++ :Çok sık, ++:Orta sıklıkta, +: Ender, ±: Çok ender, -:Etken değil.

Hastanede edinilmiş (nozokomiyal) pnömoni (HEP)'ler

Hastaneye kabul sırasında herhangi bir infeksiyonun inkübasyon döneminde olmayan hastalarda, yatıştan sonraki 48.saatten itibaren ortaya çıkan pnömonilere HEP adı verilir. Ventilator ilişkili pnömoniler de HEP'ler içinde özel bir alt grubu oluşturur. Hastaneden henüz taburcu edilmiş hastalarda gelişen pnömoniler de TEP yerine HEP olarak tanımlanmalıdır. Hastaneye yatan hastaların % 1'den fazlasında HEP gelişir, insidans eğitim hastanelerinde ve yoğun bakım ünitelerinde daha yüksektir. HEP'li hastaların 1/2- 1/3'ünde pnömoninin ölüm nedeni olduğu tahmin edilmektedir (10,16).

HEP'lerin etiolojisini, infeksiyonun gelişiminden önce hastanede yatış süresinin uzunluğu önemli ölçüde etkiler. Eğer infeksiyon yatıştan sonraki ilk dört gün içinde gelişirse, TEP'lerde sıklıkla etken olan *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus* gibi bakteriler izole edilir. Bu durum toplum kökenli patojenlerin hastaneye yatıştan önce hastaların üst solunum yolunda kolonize olmasına bağlanmaktadır. Yatış süresinin uzaması ile, bu mikroorganizmaların yerini nozokomiyal patojenlerin alması sonucunda, geç gelişen HEP'lerde Gram negatif çomaklar en sık etken olmaktadır (Tablo 5) (9,16).

Tablo 5. Hastanede edinilmiş pnömonilerde sık rastlanan etkenler (16).

Etkenler	Risk faktörleri
Erken başlayan infeksiyonlarda S.pneumoniae H.influenzae S.aureus*	
Geç başlayan infeksiyonlarda Enterobacter spp. E.coli Klebsiella spp. S.marcescens	
Çoğul antibiyotik dirençli P.aeruginosa Acinetobacter spp. K.pneumoniae Enterobacter spp. S.aureus**	Önceden antibiyotik ve/veya yüksek doz kortikosteroid kullanımı, yoğun bakımda uzun süre yatış, yapısal akciğer hastalıkları
Legionella spp.	Yüksek doz kortikosteroid kullanımı, bakterilerin hastanede endemik olarak bulunması
Anaerop bakteriler	Yeni torakoabdominal cerrahi, yutma problemi, aspirasyon, kötü diş hijyeni

*: Metisiline duyarlı, **: Metisiline dirençli

Sık pnömoni etkeni olan mikroorganizmaların önemli özellikleri

S.pneumoniae

Tüm dünyada çocuklarda, kronik sistemik hastalığı olanlarda ve yaşlılarda en yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan pnömoni etkenidir. Bu nedenle 65 yaş üzerindeki bireylere ve özel tıbbi koşullara sahip risk altındaki çocuklara pnömokok aşısı önerilir. Pnömokok pnömonileri için diğer önemli risk faktörleri arasında KOAH, alkolizm, grip epidemileri sayılabilir. 1980'lere kadar dünyanın birçok ülkesinde *S.pneumoniae* suşları penisiline duyarlı bulunduğundan, tedavide duyarlılık deneylerine gereksinim olmaksızın ağır pnömokok infeksiyonlarında bile penisilin kullanılmıştır. Ancak 1960'larda Avustralya ve Papua Yeni Gine'de, 1970'lerde Güney Afrika'da, 1980'lerde Avrupa, Asya ve Afrika'da, 1990'larda ise ABD'nde penisiline orta düzeyde dirençli (MİK 0.1-1 mg/ml) ve yüksek düzeyde dirençli (MİK \geq 2 mg/ml) suşlar giderek artmıştır (3,9). ABD'nde yapılan bir çalışmada pnömokok suşlarının % 24'ü orta duyarlı ve % 10'u dirençli bulunmuştur (6). Penisilin G'ye orta duyarlı ve dirençli pnömokok etkenli pnömoniler yüksek doz penisilin ile tedavi edilebilmekte, buna karşın menenjit olgularında aynı tedaviye çoğunlukla yanıt alınmamaktadır. Ayrıca bu suşlar başka antibiyotiklere de dirençli bulunabildiğinden, oksasilin diski ile penisilin G'ye duyarlı olmadığı belirlenen suşlar için, penisilin, sefotaksim (veya seftriakson), tetrasiklinler, kloramfenikol, vankomisin ve fluoro-kinolonların MİK'lerinin belirlenmesi önerilmektedir (3,9). Ülkemizde ise pnömokoklarda penisiline % 0-51 arasında orta düzeyde direnç ve % 0-17 arasında yüksek düzeyde direnç bildiren çalışmalar vardır (11-13,17,18,20).

H.influenzae

TEP'lerin % 3-35'inde *H.influenzae*'nin etken olduğu bildirilmektedir. Gram boyamanın ayırıcı özelliğinin bulunmaması, izolasyonunun güç olması ve kolonizasyonun infeksiyondan ayırılmasındaki güçlükler nedeni ile *H.influenzae* pnömonilerinin insi-

dansı kesin olarak belirlenmemektedir. KOAH, yaşlılık (>65 yaş), sigara kullanımı, grip epidemileri bu infeksiyonlar için önemli risk faktörleridir. Küçük çocuklarda *H.influenzae* tip b suşlarının sıklıkla etken olmasına karşın, erişkin infeksiyonlarından daha çok kapsül-süz suşlar izole edilmektedir (2,8,9). 1980'li yıllardan itibaren beta-laktamaz oluşturarak ampisiline ve penisilin bağlayan proteinlerdeki yapısal değişiklikler sonucu tüm beta-laktam antibiyotiklere direnç kazanmış *H.influenzae* suşlarının oranı giderek artmıştır (7). Ülkemizde ampisiline dirençli suşların oranı (% 3.5), Batı ülkelerinde saptanan oranlardan daha düşüktür (12).

M.pneumoniae

Orta şiddette başlayan, dispne ve genellikle kuru, bazen mukoid balgamlı öksürük ile karakterize olan, bu nedenle klinik görünümü atipik olarak yorumlanan pnömoniler, atipik pnömoni olarak tanımlanır. *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila* en önemli atipik pnömoni etkenlerindedir. *C.psittaci*, *C.burnetii*, çeşitli solunum yolu virusları da daha seyrek olarak atipik pnömoni etkeni olmaktadır. Epidemik dönemlerinde *M.pneumoniae* pnömonilerinin TEP olgularının % 5-23'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Beş yaşın üstündeki çocuklarda ve 25 yaşa kadar erişkinlerde bu infeksiyonlara sık rastlanır. Yaz sonunda ve sonbahar aylarında insidansı artar. Kışla ve okul gibi kalabalık topluluklarda *M.pneumoniae* epidemileri görülmektedir. *M.pneumoniae* pnömonilerinin tanısında, özel üreme gereksinimleri ve uzun inkübasyon süresini gerektirmesi gibi nedenlerle kültür yöntemlerinin değeri sınırlıdır. ELISA ile özgül IgM ve IgG antikorlarının saptanabilmesine karşın, tanıda özellikle PCR kullanılması önerilmektedir (2,3,8,19).

C.pneumoniae (TWAR)

TEP'lerin % 6-12'sinde etken olan, önemli atipik pnömoni etkenlerindedir. Beş yaşın altındaki çocuklarda ender olarak infeksiyon oluşturur, yaşlılarda (özellikle bakım evlerinde kalanlarda) ise daha sık ve daha ağır seyirli pnömonilere neden olur. *C.pneumoniae* pnömonileri KOAH ve astım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, başta *S.pneumoniae* olmak üzere *M.pneumoniae*, RSV ve influenza virusları gibi diğer pnömoni etkenleri ile birlikte infeksiyon (ko-infeksiyon) oluşturduğuna ilişkin bulgular vardır. Araştırma laboratuvarları dışında hücre kültürü sağlama olanağı bulunmadığından, *C.pneumoniae* pnömonilerinin tanısında, rutin laboratuvarlarda kültür yöntemlerinden yararlanılamaz. PCR için kullanılan ayraçlar standardize edilemediğinden, akut ve konvalesan faz serumlarında dört kat antikor titresi artışının belirlenmesine dayalı serolojik yöntemler önerilir (3,5,8,9).

Legionella spp.

TEP'lerin önemli etkenlerindedir. Oluşturduğu pnömonilerin insidansı coğrafi bölgelere bağlı olarak değişkenlik gösterir. TEP'lerin % 17-30'unun *Legionella* etkenli olduğunu bildiren merkezler bulunmakla birlikte, aynı oranı düşük (% 2-8) olarak bildiren merkezler de vardır. Bu olguların % 90'dan fazlasında *L.pneumophila* etken olur. *Legionella* spp. sularda ve nemli toprakta bulunur. Kontamine olmuş çevresel kaynaklardan damlacık infeksiyonu ile bulaşır. Infeksiyonlarının sık görüldüğü dönemlerde, kaynaklar belirlenerek ısı veya süperklorlama ile dezenfekte edilmelidir. Hastanelerdeki su ve klima sistemlerinin kontamine olması sonucunda, *Legionella*'lar HEP'lere de neden olur. KOAH, sigara kullanımı, yüksek dozda kortikosteroid kullanımı, *Legionella* pnömonilerini hazırlayan başlıca risk faktörleridir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda mortalite % 5-25 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle ölümcül pnömonilerin başlıca etkeni olarak tanınır. *Legionella* infeksiyonlarının tanısında kullanılan yöntemlerin pahalı olması ve deneyim

gerektirmesi, insidansın kesin olarak belirlenememesine yol açar. Laboratuvar tamısında; kültür, seroloji, direkt fluoresan antikor (DFA) boyama ve PCR kullanılabilir. DFA boyama doğru yorumlama için uzmanlık gerektiren, PCR ise henüz onaylanmış ayırıcıları bulunmayan ve pahalı yöntemlerdir. *L.pneumophila* serogrup 1 için hazırlanmış, idrarda antijen aramaya dayanan deney; kolay uygulanabilmesi, olguların % 70'den fazlasını güvenilir ve hızlı olarak tanımlayabilmesi nedeniyle önerilir. Selektif besiyerleri ile kültür yapılması; teknik olarak zor, ancak tüm *Legionella* türlerinin tanımlanmasını sağladığından çok değerli olarak yorumlanmaktadır (2,3,8-10).

KAYNAKLAR

- 1- Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, Bartolome M, Balanzo X: Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: A population – based study, *Eur Respir J* 15: 757 (2000).
- 2- Baldwin D R, Macfarlane J T: Community-acquired pneumonia, “D Armstrong, J Cohen (eds): *Infectious Diseases*” kitabında s.27. 1, Mosby, London (1999).
- 3- Bartlett J G, Breiman R F, Mandell L A, File T M: Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management, *Clin Infect Dis* 26: 811 (1998).
- 4- Bartlett J G, Mundy L M: Community acquired pneumonia, *N Engl J Med* 333: 1618 (1995).
- 5- Brown P D, Lerner S A: Community-acquired pneumonia, *Lancet* 352: 1295 (1998).
- 6- Doern G V, Brueggemann A, Holley H P Jr, Rauch A M: 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* 40: 1208 (1996).
- 7- Doern G V, Brueggemann A B, Pierce G, Holley H P Jr, Rauch A M: 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 multi-center surveillance study, *Antimicrob Agents Chemother* 41: 292 (1997).
- 8- Donowitz G R, Mandell G L: Acute pneumonia “G L Mandell, J E Bennett, R Dolin (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı” kitabında Vol.1, s.717, Churchill-Livingstone, London (2000).
- 9- Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H: *Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections*, s.9, Professional Communications Inc., New York (1999).
- 10- George D L: Nosocomial pneumonia, “C G Mayhall (ed): *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 4. baskı” kitabında s.175, Lippincott-Raven Publ., Philadelphia (1998).
- 11- Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın H E: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 440 (1994).
- 12- Kaygusuz A, Öngen B, Öksüz L, Gürler N, Töreci K: Sefprozilin *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarına in-vitro etkisi, *ANKEM Derg* 13: 485 (1999).
- 13- Kılıç D, Altay G: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığı, *Mikrobiyol Bült* 30: 333 (1996).
- 14- Lieberman D, Lieberman D, Porath A: Seasonal variation in community-acquired pneumonia, *Eur Respir J* 9: 2630 (1996).

- 15- Lim W S, Macfarlane J T, Boswell T C, Harrison T G, Rose D, Leinonen M, Saikku P: Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: Implications for management guidelines, *Thorax* 56: 296 (2001).
- 16- Macfarlane J T, Baldwin D R: Hospital-acquired pneumonia "D Armstrong, J Cohen (eds): *Infectious Diseases*" kitabında s.28.1, Mosby, London (1999).
- 17- Mamal Torun M, Bahar H, Alkan E: Streptococcus pneumoniae kökenlerinde penisiline ve diğer antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 15: 109 (2001).
- 18- 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).
- 19- Pech_re J C: *Community Acquired Pneumonia in Children*, s.29, Cambridge Medical Publ., London (1995).
- 20- Tuncer İ, Fındık D, Ural O: Streptococcus pneumoniae suşlarının değişik antibiyotiklere direnci, *ANKEM Derg* 15: 25 (2001).