

## *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*'DE ANTİBİYOTİK DIRENCİ

Şengül DERBENTLİ

*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis*; toplumda kazanılmış solunum yolu infeksiyonlu hastaların klinik örneklerinden sıkılıkla izole edilen bakteri türleridir. Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmelerinin yaklaşık olarak % 50'sinde, akut otitis medianın % 20 ve sinüzit olgularının % 30 kadarında etkenin *H.influenzae* olduğu belirlenmektedir. Toplumda kazanılmış pnömoniler ile *H.influenzae* arasındaki ilişki ise; bölgesel olarak değişkenlik gösterir. Ayrıca alta yatan solunum yolu hastalığı, *H.influenzae* pnömonilerinde sık rastlanan bir predispozan faktördür ve bu türün etken olduğu pnömonilerin yaklaşık % 5'i hastanede tedaviyi gerektirir. Çocuklardaki *H.influenzae* tip b'nin oluşturduğu menenjit olgularının sıklığı ise, konjuge *H.influenzae* tip-b aşısına bağlı olarak azalmıştır. Buna paralel olarak *H.influenzae* tip-b etkenli üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarının insidansı da düşmüş, buna karşın kapsülsüz (tiplendirilemeyen) *H.influenzae* suşları ile oluşan solunum yolu infeksiyonları önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca invazif infeksiyonlarda sıkılıkla *H.influenzae* tip b'nin etken olmasına karşın, kapsülsüz serotiplerin de invazif infeksiyonlardan izole edildiği bildirilmektedir (1,6,11,12, 25,35,41).

*H.influenzae* ve diğer solunum yolu infeksiyonu etkenlerinde antimikrobiyal maddelere direnç durumu araştırılırken, empirik tedavide kullanılanlar göz önüne alınır. Bu infeksiyonların çoğunluğunun hastane dışındaki hastalarda görülmesi ve bu tür infeksiyonların tedavisinde oral antimikrobiyallerin kullanılması nedeniyle; aminopenisilinler (ampisillin, amoksisilin), sefalosporinler (örn; sefaklor, sefprozil, lorakarbef), makrolidler, trimetoprim-sulfametoksazol ve yeni fluorokinolonlara direncin belirlenmesi ve izlenmesi büyük önem taşır (11,12,25,35).

*H.influenzae*'de antimikrobiyal direncin en önemli kaynağı konjugatif plazmitlerdir. İlk kez ampisilin direncininベルルンドiği suusta, direncin TEM-1 beta-laktamazını kodlayan plazmitten kaynaklandığı ve *H.influenzae*'ye ait olan bu plazmidin, TEM-1'i kodlayan geni *Escherichia coli*'nin plazmidindeki TnA'nın transpozisyonu ile kazandığı anlaşılmıştır. Küçük olan bu plazmit (<10 kb) sadece TEM-1 beta-laktamazını kodlar. Oysa daha büyük olan (genellikle >30 MDa) plazmitler beta-laktamaz genlerinin yanında çoğul antibiyotik direnci genlerini de taşır ve tetrasiklin direnci, kloramfenikol asetiltransferaz oluşturma gibi özellikleri kazandırır (15,28).

## Beta-laktam antibiyotiklere direnç

*H.influenzae*'de ampisilin (amoksisilin) direnci iki ayrı mekanizma ile meydana gelir. Bu mekanizmalar beta-laktat-

maz üretimi ve penisilin bağlayan proteinlerdeki değişimlerdir (18,25,38).

#### **1- Beta-laktamaz üretimine bağlı direnç**

*H.influenzae*'de iki ayrı beta-laktamaz; TEM-1 ve ROB-1 belirlenmiştir. İlk kez belirlenen TEM-1 üretimine bağlı ampisilin direnci, 1970'li yılların başlarında bildirilmiştir. ROB-1 ise ilk kez 1981 yılında bulunmuş ve bu enzimin prevalansının TEM-1'e göre dikkate değer biçimde düşük olduğu gözlenmiştir. Örneğin Kanada'da yapılan bir çalışmada, PCR ile beta-laktamaz üreten *H.influenzae* suşlarından % 90.7'sinin TEM-1 ve % 9.3'tünün ROB-1 ürettiği saptanmıştır (26). *H.influenzae* suşları genellikle bu enzimlerden yalnız birini üretmekle beraber, ender olarak her iki enzimi de üretebilen suşlar da belirlenmiştir. TEM-1 ve ROB-1 aminoasit sıraları yönünden düşük homoloji gösterir, ancak aminopenisilinleri hidrolize etme yönünden birbirine benzer. Beta-laktamaz üreten *H.influenzae* suşları aminopenisilinlere dirençlidir, sefaklor gibi bazı oral sefalosporinlere azalmış duyarlılık gösterir, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara ise genellikle duyarlıdır (25,26). Sahm ve ark. (33)'nin bir çalışmasında sefaklora dirençli ( $M\ddot{I}K \geq 32$  mg/ml) *H.influenzae* suşlarının % 67'sinin ROB-1 enzime sahip olduğu ve TEM-1 üreten suşlardaki sefaklor direnci ile karşılaşıldığında, sonucun ileri derecede anlamlı ( $p < 0.001$ ) olduğu, sefprozil ve lorakarbefa duyarlılığın da ROB-1 enziminin varlığında azaldığı saptanmıştır.

Çeşitli araştırmalar, kapsüllü *H.influenzae* suşlarının beta-laktamaz pozitiflik oranının kapsülsüz suşlara göre daha yüksek olduğunu, küçük çocuklardan izole edilen suşlarda erişkinlerden izole edilenlere göre ve kan ve beyin-omurilik sıvılarından izole edilen suşlarda diğer örneklerden izole edilenlere göre daha yüksek oranda beta-laktamaz üretimi olduğunu göstermiştir (3,5,13,29,30,34,36). Yine de beta-laktamaz üretim oranlarındaki fark, temelde değişik ülkeler arasında belirgin olarak göze çarpmaktadır. Tüm dünyada ilk kez ampisilin direncinin belirlendiği 1970'li yıllara kadar % 0 olan ampisilin direnci yıllar içinde dramatik bir artış göstererek, Avrupa ülkelerinde 1989, 92, 93, 94, 95 ve 98 yıllarında sırasıyla % 9, % 12, % 14, % 15, % 21 ve % 18; A.B.D.'nde ise 1986, 88, 92, 93, 94, 95, 96, 97 ve 2000 yıllarında sırasıyla % 15, % 20, % 26, % 28, % 30, % 36, % 38, % 33 ve % 28 olarak bulunmuştur (10,12-14,20,32,33, 39). *H.influenzae*'de beta-laktamaz üretiminin ülkelere göre büyük farklılıklar gösterdiği birçok araştırma sonucunda belirlenmiştir; örneğin Avrupa ülkelerinde 1994-1995 izolatları

ile yapılan çalışmada, beta-laktamaz pozitif suşların oranı Macaristan, Hollanda ve Almanya'da en düşük (sırasıyla % 4, % 5 ve % 7), Slovakya, İspanya ve Fransa'da en yüksek (sırasıyla % 75, % 37 ve % 30) bulunmuştur (32).

Ülkemizde bu konuda yapılan araştırmalarda beta-laktamaz pozitif *H.influenzae* suşlarının oranlarında yillara göre düzenli bir artış saptanmamış ve farklı bölgelerde izole edilen suşlarda beta-laktamaz üretimi yönünden önemli bir fark gözlenmemiştir. 1988-2001 yılları arasında beta-laktamaz pozitif suşların oranı % 0-22 arasında bulunmuştur (4,5,7,17, 21,24, 27,29,34,36). Çöplü ve ark. (9)'nın çalışmasında ise ampicilin'e dirençli (beta-laktamaz pozitif) *H.influenzae* suşlarının oranı çok yüksek, % 62.5 olarak bildirilmiştir. Suşların yarısından fazlasının kistik fibrozlu hastalardan izole edildiği belirtilen çalışmada, bu yüksek direnç oranının beta-laktamaz oluşturan bir suşun klonal yayılımına bağlı olduğu düşünülebilir.

## 2- Penisilin bağlayan proteinler (PBP)'deki değişimlere bağlı direnç

*H.influenzae*'de ampicilin direncine neden olan bu ikinci mekanizma, ilk kez 1980 yılında belirlenmiştir. Beta-laktamaz enzimi oluşturmadığı halde, ampicilin direnç gösteren suşlar kısaca BLNAR (beta-lactamase-negative ampicillin-resistant) olarak tanımlanır. BLNAR suşlarda ampicilin'e direncin nedeninin araştırıldığı ilk çalışmalar, ilgili genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak PBP 3a ve PBP 3b'nin ampicilin afinitesinin azaldığını göstermiştir (1,6,8,25). Ubukata ve ark. (38)'nın 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada, ampicilinin MİK'ı  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$  olarak bulunan BLNAR suşlarda PBP profil analizi yapılmıştır. Tüm suşlarda PBP 3a'ya, bazı suşlarda ise PBP 3b ve PBP 4'e de penisilin afinitesinin azlığı görülmüştür. PBP 3a ve/veya PBP 3b'nin transpeptidaz bölgesini kodlayan *ftsI* genindeki mutasyonların, BLNAR suşlardaki beta-laktam direncinin gelişiminde en önemli rolü oynadığı saptanmıştır.

Ampicilin duyarlı suşlarda ampicilinin MİK'ı  $0.25 \mu\text{g/ml}$ 'dir. Oysa ampicilin'e direnç sınırı olarak farklı merkezlerde değişik MİK'ları kabul edilmiştir. Örneğin; NCCLS ampicilinin MİK'ı  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  bulunan suşların dirençli, MİK'ı  $2 \mu\text{g/ml}$  bulunanların ise orta duyarlı olarak tanımlanmasını önermiştir (31). Oysa BSAC (The British Society for Antimicrobial Chemotherapy) standartlarına göre ampicilin ve amoksisilin/klavulanik için bir tek direnç sınırı ( $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ ) kabul edilmiştir (19). Bu çelişkili standartlar BLNAR suşların oranının güvenilir biçimde belirlenmesini ve bildirilen oranların ülkeler içinde ya da ülkeler arasında karşılaştırılabilmesini olanaksız kılmaktadır. BLNAR suşların doğru olarak tanımlanmasını güçləştiren diğer bir faktör ise; NCCLS'e göre direnç ve orta duyarlılığı gösteren sınır değerlerin birbirine çok yakın olmasıdır. Çünkü aynı suşla yapılan tekrarlanan duyarlılık deneylerinde bir tüst ya da bir alt konsantrasyon MİK olarak belirlenebilir ki, sonuçta aynı suş duyarlı, orta duyarlı veya dirençli olarak yorumlanabilir (2). Ubukata ve ark. (37)'ları 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada,

BLNAR *H.influenzae* suşlarının kolay bir yöntem olan disk difüzyon ile doğru olarak tanımlandığını bildirmiştir. Bu yöntemde BLNAR suşlarla yapılan deneylerde sefopodoksim ile  $\leq 22 \text{ mm}$  ve sefdinir ile  $\leq 17 \text{ mm}$  arasında; oysa ampicilin direnç geni taşımayan (duyarlı) suşlarla yapılan deneylerde, ampicilin ile  $\geq 27 \text{ mm}$  ve sefaklor ile  $\geq 21 \text{ mm}$  arasında inhibisyon zonu meydana geldiği saptanmıştır.

BLNAR suşlara tüm dünyada ve genellikle düşük oranlarda (<% 5) rastlandığı bildirilmektedir (6). Örneğin 2000-2001 yıllarında A.B.D.'nde izole edilen *H.influenzae* suşlarında BLNAR olanların oranı % 0.6 bulunmuştur (25). The Alexander Project (18)'ın 1997 yılı izolatları ile yaptığı çalışmada BLNAR suşların oranının Avrupa, ülkelerde de oldukça düşük (% 0.3) olduğu, ancak bu oranın İrlanda'da % 1.5, İspanya'da % 1.8 ve Slovak Cumhuriyeti'nde % 2.6 gibi daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bu bulguların aksine Japonya'da BLNAR suşların oranının hızla yükselişi ve 1998 yılında % 28.8'e ulaştığı bildirilmiştir, artısun *S.pneumoniae* suşlarındaki penisilin direnç prevalansının yükselmesi ile paralel olduğu gözlenmiştir (38). Jones ve ark. (23) da benzer şekilde bu iki bakteri türündeki beta-laktam antibiyotiklere direnç artışını karşılaştırdıkları çalışmalarında, istatistiksel yönden ileri derecede anlamlı bir paralelligin var olduğunu bildirmiştir. Ülkemizde ise birçok çalışmada BLNAR suşlara rastlanmadığı bildirilmiştir (4,5,17,24, 27,34). Ancak 1997 yılından itibaren ülkemizde de BLNAR suşları bildirilmeye başlanmış ve bulunuş oranlarının % 3.3 (21), % 1.8 (29) ve % 4.6 (36) olduğu gözlenmiştir.

BLNAR *H.influenzae* suşları için amoksisilin/klavulanik asit, ampicilin/sulbaktam ile çoğu sefalosporinlerin MİK'larının genellikle yükselmiş olduğu gözlenir (6). Bu nedenle BLNAR olduğu belirlenen suşlar beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara ve *H.influenzae*'ye aktivitesi daha az olan sefalosporinlerden; sefaklor, sefetamet, sefonisid, sefrozil, sefuroksim ve lorakarbefe in-vitro duyarlı olarak belirlenseler bile dirençli kabul edilmelidir (31). Üçüncü kuşak sefalosporinlerin MİK'larında rutin duyarlılık deneylerinde belirlenmeyecek kadar düşük düzeylerde yükselmeler olmakla birlikte, bugün için 3. kuşak sefalosporinler *H.influenzae*'ye en etkili olan beta-laktam antibiyotiklerdir.

BLNAR suşların klinik önemi henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte, kistik fibroz veya kronik bronşitli ve birçok kez beta-laktam tedavisi uygulanan, özel risk grubundaki hastalar için önemli olabilecekleri düşünülmektedir (6). Diğer taraftan, bir çalışmada genotiplendirme ile BLNAR suşların hastane içinde ve hastaneler arasında klonal olarak yayıldığının saptanması da, bu özellikle sahip suşların önemini giderek artacağı fikrini vermiştir (25).

## 3- Amoksisilin/klavulanik asit direnci

İlk kez 1997 yılında Doern ve ark. (11) *H.influenzae* suşlarından % 1.1'ini beta-laktamaz pozitif ve amoksisilin/klavulanik aside dirençli (BLPACR) olarak bildirmiştir. *H.influenzae*'de bu tür direnç fenotipinin nedeni tam

olarak açıklanamamakla birlikte, TEM-1 ve ROB-1 beta-laktamazlarının aşırı üretimi veya bu enzimlerde meydana gelen modifikasyonlar ya da birden çok beta-laktam direnci mekanizmasının bir arada bulunduğu gibi faktörlerin neden olabileceği düşünülmüştür (11). Son yıllarda ortaya atılan bir hipoteze göre ise; BLPACR suşlar, diğer Gram negatif çomaklar da rastlanan, TEM-1 enzimi genindeki mutasyon sonucunda ortaya çıkan ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli olan IRT enzimlerini üretmektedir (6). BLPACR suşlar için amoksisilin/klavulanik asidin MİK'ı  $\geq 8/4$   $\mu\text{g/ml}$  olarak belirlenir. Ancak bu konsantrasyonun doğru olarak saptanmasının güç olduğu ve bu güçlüklerin inkulum, besiyeri, sferoplast oluşumu ve klavulanik asit içeriğinden kaynaklandığı bildirilmiştir (25). Çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda BLPACR suşların oranının (% 0.07-2.8) düşük olduğu saptanmıştır (12,18,25,26,35,41). Ülkemizde son yıllarda yapılan iki çalışmada, bu suşların oranının % 0.7 (21) ve % 0 (36) olduğu gözlenmiştir.

#### **Diğer antibiyotiklere direnç**

**Kloramfenikol:** *H.influenzae*'de kloramfenikol direnci genellikle konjugatif plazmitler üzerinde kodlanmış kloramfenikol asetiltransferaz enzime bağlı olarak ortaya çıkar. Farklı ülkelerden bildirilen kloramfenikole direnç oranları da oldukça farklıdır. Örneğin The Alexander Project (20)'in 1994 yılı verilerine göre; beş Avrupa ülkesinden İngiltere ve Almanya'da kloramfenikole direnç görülmemiş, Fransa'da % 0.5, İtalya'da % 1 ve İspanya'da % 9 direnç saptanmıştır. Aynı projenin 1997 verileri (18) ise bu ülkelerdeki kloramfenikol direncini sırasıyla % 0, % 0, % 0.6, % 0 ve % 3.6 olarak göstermiştir. Yirmi bir ülkenin katıldığı bu projede kloramfenikole en yüksek oranda direnç görülen ilk üç ülke Hong Kong (% 13.8), Brezilya (% 11.9) ve Suudi Arabistan (% 10) olmuştur (18). Brezilya 1999 yılı izolatlarında ise bu oran % 19'a yükselmiştir (40). A.B.D.'nde 1994'de kloramfenikol direnci görülmekten, 1997'de iki ayrı çalışmada % 0.5 (18) ve % 0.7 (12) gibi çok düşük direnç oranları saptanmıştır. Ülkemizde ise kloramfenikol direncini % 14.5 (29) ve % 16 (9) olarak bildiren yayınların yanında, % 0-4.7 (4,5,17,21,24,27,34) gibi daha düşük direnç oranlarının verildiği yayınlar da vardır.

**Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX):** Bu kombinasyona direncin iki nedeni vardır. Trimetoprim direnci kromozomal dihidrofolat redüktaz genindeki mutasyon ile ilişlidir. Sulfonamid direnci ise dihidropteroat sentaz enziminin değişimine bağlıdır. Sulfametoksazole yüksek düzeyde direnç (MİK  $\geq 1.024$   $\mu\text{g/ml}$ ) gösteren *H.influenzae* suşlarında plazmidal *sul2* ve *folP* geni bulunduğu açıklanmıştır (16). Çok merkezli bir araştırmada; 1994 yılı verileri Avrupa'da İspanya (% 51) ve İtalya'daki (% 17) TMP-SMX direncinin; bu oranların % 10'un altında kaldığı İngiltere, Fransa ve Almanya'ya göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (20). Aynı projenin 1997 yılı verilerinde ise direnç oranlarının bu ülkelerden dördünden önemli bir değişim göstermediği, İtal-

ya'da ise biraz düşüğü (% 9.3) gözlenmiş ve bu projede en yüksek TMP-SMX direnci belirlenen üç ülke Brezilya (% 50), İspanya (% 42.5) ve Hong Kong (% 22.2) olmuştur (18). A.B.D.'nde 1994'de % 6 olan TMP-SMX direnci 1997'de % 16'ya yükselmiştir (12,20). Çin'de 1999-2000 yılı izolatlarının incelendiği bir çalışmada ise TMP-SMX'e çok yüksek oranda (% 77) direnç saptanmıştır (22). 1994-99 yıllarındaki çalışmalarında Türkiye suşlarında % 9-19 oranında direnç belirlenmiştir (4,5,17,24,29,34). Ancak 2001 (36) ve 2002 (21)'de yayınlanan araştırma sonuçlarında bu oranın daha da yüksek bulunması (sırasıyla % 32.6 ve % 23.5), Türkiye'yi de *H.influenzae* suşlarında TMP-SMX direncinin en sık görüldüğü ülkeler arasına yerleştirmiştir.

Jones ve ark. (23)'ları *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşlarında TMP-SMX'e direnç artışını karşılaştırdıkları çalışmalarında, arada anlamlı ( $p<0.01$ ) bir ilişkinin bulunduğu saptamışlar ve bu iki türdeki TMP-SMX'e direnç mekanizmaları birbirinden farklı olduğuna göre, bu ilişkinin TMP-SMX'in yaygın kullanımı sonucunda ortaya çıkan selektif baskıya bağlı olduğunu bildirmiştir.

**Makrolidler:** Makrolid grubu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıldığı ülkelerde *H.influenzae* suşlarında direnç artışı olmuştur. Bu grup içinde *H.influenzae*'ye en etkili antibiyotiğin azitromisin (MİK 0.5  $\mu\text{g/ml}$ ) olduğu, klaritromisin ise (MİK 8  $\mu\text{g/ml}$ ) eritromisinden (MİK 4  $\mu\text{g/ml}$ ) iki kat daha az etkili olduğu bildirilmiştir (18,20). Aslında *H.influenzae* suşları için makrolidlerin MİK'ları geniş bir dağılım (0.6-16  $\mu\text{g/ml}$ ) gösterdiğinden, sonucun doğru olarak yorumlanması güçleşmektedir ve bu nedenle bildirilen makrolid direnci oranları ihtiyatla değerlendirilmelidir (1). Bu gruba karşı gelişen direncin doğru olarak belirlenebilmesi için daha fazla farmakodinamik ve klinik veriye gereksinim vardır (18). 1999-2000 yılı izolatları ile yapılan ve Türkiye dahil 13 ülkeyi kapsayan bir çalışmada azitromisine direnç saptanmış, klaritromisin direnci ise % 5.6 olarak bildirilmiştir (36). A.B.D.'nde 1996-97 izolatlarında azitromisine % 0.3, klaritromisine % 1 olarak bildirilen direnç oranlarının (35), 2000-01 izolatlarında sadece klaritromisin için biraz yükseldiği gözlenmiştir (25). Ülkemizdeki çalışmalarında azitromisine direnç belirlenmemiş (24, 29), klaritromisin direnci ise % 2.7 ve % 5 olarak bulunmuştur (17,29). Ancak, Baysallar ve ark. (3)'nın araştırmalarında, incelenen suşların tamamı eritromisine, % 50'si klaritromisine ve % 4.5'i azitromisine dirençli bildirilmiştir.

**Fluorokinolonlar:** The Alexander Project 1992-94 (20) verileri Avrupa ülkeleri ve A.B.D. izolatlarının % 99'dan fazlasının bu gruba duyarlı olduğunu göstermiştir. A.B.D.'nde daha sonraki yıllarda, yapılan çalışmalar da fluorokinolon direncine rastlanmamıştır (25,35,39). The Alexander Project 1996-97 (18) verileri ise dünyanın çeşitli bölgelerinden 20'yi aşkın ülke izolatlarında bu gruba direnç oranlarının % 0.1 ve % 0.04 olduğunu göstermiştir. Onuç ülkenin 1999-2000 izolatlarının incelendiği bir çalışmada da Türkiye dahil 11'inde

fluorokinolon direnci görülmemiş, sadece Çin'de % 0.6 ve Slovak Cumhuriyetinde % 0.5 oranlarında direnç saptanmıştır (36). Ülkemizde yapılan birçok çalışmada da *H.influenzae* suşlarında fluorokinolon direnci bildirilmemiştir (4,5,9,17,27,29).

**Tetrasiklin:** Avrupa ülkeleri ve A.B.D.'nde tetrasikline direnç oranı % 1'den azdır. Ancak Hong Kong (% 5.2) ve Brezilya'da (% 2.5) daha yüksek direnç oranları belirlenmiştir (12,18,35,39). *H.influenzae* izolatlarında en yüksek direnç oranı (% 16) Çin'den bildirilmiştir (22). Ülkemizde *H.influenzae* suşlarında tetrasiklin direncini de araştıran üç yanında % 0 (34), % 2.7 (29) ve % 7 (17) oranlarında direnç saptanmıştır.

Sonuç olarak tüm dünyada ve ülkemizde *H.influenzae* suşlarında en önemli direnç, beta-laktamaz üretimine bağlı olan dirençtir. Yalnız beta-laktam antibiyotiklere değil, yukarıda belirtilen tüm antimikrobiyallere direnç oranının artmasının temel nedeni uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı selektif baskıdır. Bu nedenle solunum yolu infeksiyonlarına ve invazif infeksiyonlara neden olan *H.influenzae* gibi patojenlerin antimikrobiyal maddelere direnç surveyansının kesintisiz olarak yapılması, direnç yayılımının ulusal ve bölgesel olarak izlenmesi ve rasyonel antibiyotik kullanımı, bugün var olan tedavi rejimlerinin etkinliğini koruyacak temel önlemlerdir.

## KAYNAKLAR

- 1- Acar JP: Resistance patterns of *Haemophilus influenzae*, *J Chemother* 11:44 (1999).
- 2- Barry AL, Fuchs PC, Brown SD: Identification of  $\beta$ -lactamase-negative, ampicillin resistant strains of *Haemophilus influenzae* with four methods and eight media, *Antimicrob Agents Chemother* 45:1585 (2001).
- 3- Baysallar M, Küçükkaraaslan A, Özyurt M: *Haemophilus influenzae*'de in-vitro makrolid direncinin araştırılması ve yorumlama kriterlerinin değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 16:43 (2002).
- 4- Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu örneklerinden izole edilen *Haemophilus influenzae*'de antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 12:118 (1998).
- 5- Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Haemophilus influenzae* suşları ve çeşitli antimikrobiik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 15:718 (2001).
- 6- Campos J: *Haemophilus influenzae*: from the post-vaccination era to antibiotic, *Clin Microbiol Infect* 7:287 (2001).
- 7- Candan İ, Töreci K: Muayene maddelerinden izole edilen suşların ampisiline ve ampisilin-sulbaktam kombinasyonuna duyarlıklar, *ANKEM Derg* 2:251 (1988).
- 8- Clairoux N, Picard M, Brouché A, Rousseau N, Gourde P, Beauchamp D, Parr T R, Bergeron MG, Malouin F: Molecular basis of the non- $\beta$ -lactamase-mediated resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics in strains of *Haemophilus influenzae* isolated in Canada, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1504 (1992).
- 9- Çöplü N, Aktepe OC, Uluutku S: *Haemophilus influenzae* suşlarının in-vitro antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 13:87 (1999).
- 10- Derecola A, Butler DL, Kaplan RL, Miller LA, Poupart JA: A 5-year surveillance study of 44.691 isolates of *Haemophilus influenzae* project Beta-Alert 1993-1997, *Antimicrob Agents Chemother* 43:185 (1999).
- 11- Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, Holley HP, Rauch 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).
- 12- Doern GV, Jones RN, Pfaller MA, Kugler K, and The Sentry Participants Group: *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from patients with community acquired respiratory tract infections: Antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997), *Antimicrob Agents Chemother* 43:385 (1999).
- 13- Doern GV, Jorgensen JH, Thornsberry C, Preston DA, and the *Haemophilus influenzae* Surveillance Group: Prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*:A collaborative study, *Diagn Microbiol Infect Dis* 4:95 (1986).
- 14- Doern GV, Jorgensen JH, Thornsberry C, Preston DA, Tubert T, Redding JS, Maher LA: National collaborative study of the prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Antimicrob Agents Chemother* 32:180 (1988).
- 15- Ellwell LP: R plasmids and antibiotic resistances, "Miller VL, Kaper JB, Portnoy DA, Isberg RR (eds): *Molecular Genetics and Bacterial Pathogenesis*" kitabında, s.17, ASM Press, Washington (1994).
- 16- Enne VI, King A, Livermore DM, Hall LM: Sulfonamide resistance in *Haemophilus influenzae* mediated by acquisition of sul2 or a short insertion in chromosomal folP, *Antimicrob Agents Chemother* 46:1934 (2002).
- 17- Eşel D, Karaca N, Sümerkan B: Klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* kökenlerinde antibiyotiklere duyarlılık, *ANKEM Derg* 14: 555 (2000).
- 18- Felmingham D, Grüneberg RN and the Alexander Project Group: The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother* 45:191 (2000).
- 19- Felmingham D, Robbins MJ, Tesfaslasie Y, Harding I, Shrimpton S, Grüneberg RN: Antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract bacterial pathogens isolated in the UK during the 1995-1996 cold season, *J Antimicrob Chemother* 41:411 (1998).

- 20- Grüneberg RN, Felmingham D, and the Alexander Project Group: Results of the Alexander Project: A continuing, multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract bacterial pathogens, *Diagn Microbiol Infect Dis* 25:169 (1996).
- 21- Gur D, Ozalp M, Sumerkan B, Kaygusuz A, Toreci K, Koksal I, Over U, Soyletir G: Prevalence of antimicrobial resistance in H.influenzae, S.pneumoniae, M.catarrhalis, and S.pyogenes: results of a multicentre study in Turkey, *Int J Antimicrob Agents* 19:107 (2002).
- 22- Hu YY, Yu SJ, Liu G, Gao W, Yang YH: Antimicrobial susceptibility of H.influenzae among children in Beijing, China, 1999-2000, *Acta Pediatr* 91:136 (2002).
- 23- Jones JE, Karlowsky JA, Blosser-Middleton R, Critchley I, Thornsberry C, Sahm DF: Relationship between antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and that in Haemophilus influenzae: Evidence for common selective pressure, *Antimicrob Agents Chemother* 46:3106 (2002).
- 24- Kansak N, Öksüz L, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes ve Streptococcus pneumoniae suslarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 12:1 (1998).
- 25- Karlowsky JA, Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Karginova EA, Jones ME, Thornsberry C, Sahm DF: Antimicrobial surveillance of H.influenzae in the United States during 2000-2001 leads to detection of clonal dissemination of a beta-lactamase-negative and ampicillin-resistant strain, *J Clin Microbiol* 40:1063 (2002).
- 26- Karlowsky JA, Verma G, Zhanel GG, Hoban DJ: Presence of ROB-1 β-lactamase correlates with cefaclor resistance among recent isolates of Haemophilus influenzae, *J Antimicrob Chemother* 45:871 (2000).
- 27- Kaygusuz A, Özalp M, Öngen B, Gürler N, Töreci K: İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen Haemophilus influenzae ve Haemophilus parainfluenzae suslarında antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 9:47 (1995).
- 28- Leaves NI, Dimopoulos I, Hayes I, Kerridge S, Falla T, Secka O, Adegbola RA, Slack MPE, Peto TEA, Crook DWM: Epidemiological studies of large resistance plasmids in Haemophilus, *J Antimicrob Chemother* 45:599 (2000).
- 29- Mamal Torun M, Alkan E, Altinkum SM, Aksin E, Kulaksız B, Yüksel P: Haemophilus influenzae'de antimikrobiklere direnç sıklığı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 28:49 (1998).
- 30- Manninen R, Huovinen P, Nissinen A and The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance: Increasing antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in Finland, *J Antimicrob Chemother* 40:387 (1997).
- 31- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Twelfth Informational Supplement, M100-S12, Pennsylvania (2002).
- 32- Richard MP, Aguado AG, Mattina R, Marre R and the SPAR Study Group: Sensitivity to sparfloxacin and other antibiotics of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis strains isolated from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections: a European multicentre study, *J Antimicrob Chemother* 41:207 (1998).
- 33- Sahm DF, Jones ME, Hickey ML, Diakun DR, Mani SV, Thornsberry C: Resistance surveillance of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolated in Asia and Europe, *J Antimicrob Chemother* 45:457 (2000).
- 34- Saydam C, Tünger A, Özinel MA, Tokbaş A: Haemophilus influenzae kökenlerinin serotipleri, beta-laktamaz salgılama özellikleri ve antibiyotik duyarlılıklarları, *ANKEM Derg* 10:415 (1996).
- 35- Thornsberry C, Ogilvie PT, Holley HP, Sahm DF: Survey of susceptibilities of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolates to 26 antimicrobial agents: a prospective U.S. study, *Antimicrob Agents Chemother* 43:2612 (1999).
- 36- Turnak MR, Bandak SI, Bouchillon SK, Allen BS, Hoban DJ: Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis collected during 1999-2000 from 13 countries, *Clin Microbiol Infect* 7:671 (2001).
- 37- Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Shibasaki Y, Sunakawa K, Nonoyama M, Iwata S, Konno M: Differentiation of beta-lactamase-negative ampicillin resistant H.influenzae from other H.influenzae strains by a disk method, *J Infect Chemother* 8:50 (2002).
- 38- Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, Chiba N, Hasegawa K, Takeuchi Y, Sunakawa K, Inoue M, Konno M: Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with β-lactam resistance in β-lactamase-negative ampicillin-resistant Haemophilus influenzae, *Antimicrob Agents Chemother* 45:1693 (2001).
- 39- Washington JA, the Alexander Project Group: A multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract pathogens in the United States, 1992-1994 The Alexander Project, *Diagn Microbiol Infect Dis* 25:183 (1996).
- 40- Zanella RC, Casagrande ST, Bokermann S, Almeida SC, Brändileone MC: Characterization of Haemophilus influenzae isolated from invasive disease in Brazil from 1990 to 1999, *Microb Drug Resist* 8:67 (2002).
- 41- Zhanel GG, Karlowsky JA, Low DE, The Canadian Respiratory Infection Study Group and Hoban DJ: Antibiotic resistance in respiratory tract isolates of Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis collected from across Canada in 1997-1998, *J Antimicrob Chemother* 45:655 (2000).