

TÜRKİYE'DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*: BETA-LAKTAMAZ POZİTİFLİĞİ VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ (1987-2002)*

Rahmiye BERKİTEN

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

H.influenzae'da artan beta-laktamaz aktivitesi ve ampisilin direnci ile diğer antibiyotiklere karşı gelişen direnç hakkındaki bilgilerimiz daha çok uluslararası çalışmalara aittir. Bu nedenle Anabilim Dalı'mızda art arda gelen 9 yılı kapsayan çalışma sonuçları ile ülke genelinde elde edilen sonuçlar değerlendirilerek, Türkiye'deki durum belirlenmek istenmiştir. Çeşitli çalışmalarda beta-laktamaz aktivitesi ve ampisilin direnci için % 0 ile % 37, trimetoprim-sulfametoksazol direnci için % 14 ile % 98, kloramfenikol direnci için % 0 ile % 22.7, sefaklor direnci için % 0 ile % 19, tetrasiklin direnci için % 3 ile % 66 arasında değişen oranların bildirildiği saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, beta-laktamaz aktivitesi, *Haemophilus influenzae*

SUMMARY

Beta-Lactamase Activity and Ampicillin Resistance in *Haemophilus influenzae* Strains Isolated in Turkey (1987-2002)

The knowledge of increased beta-lactamase activity and resistance to ampicillin and other antibiotics in *H.influenzae* is mostly based on studies performed internationally. Therefore, the results of the studies performed in nine consecutive years in our department and those of other studies from this country were analysed to make clear the situation in Turkey. In different studies, beta-lactamase activity and ampicillin resistance were reported between 0 % and 37 % and the resistance rates to trimethoprim-sulfamethoxazole fluctuated from 14 % to 98 %, to chloramphenicol from 0 % to 22.7 %, to cefaclor from 0 % to 19 %, and to tetracycline from 3 % to 66 %.

Key words: antimicrobial resistance, beta-lactamase activity, *Haemophilus influenzae*

GİRİŞ

Haemophilus cinsi insan ve hayvanların zorunlu parazitidir. *H.influenzae* yalnız insanda yaşar ve başka bir konakta doğal olarak bulunmaz. Boğaz ve nazofarinkste yoğun olarak, burun, konjunktiva ve genital sistemde nadiren kolonize olurlar. Kapsülsüz (tiplendirilemeyen) suşlar sık olarak, kapsüllü (tiplendirilen) olanlardan *H.influenzae* tip b (Hib) nadiren her yaştaki insanın üst solunum sisteminde

kolonize olurlar.

Kapsülsüz bakteriler ve *H.parainfluenzae* sağlıklı bireylerin % 50-80'nin, Hib % 3-5'inin üst solunum sisteminde izole edilebilirler. Koruyuculuk, antijenik olan kapsül maddesine karşı gelişen antikorlarla sağlanır. Bu nedenle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve henüz yeterli antikor düzeyine sahip olmayan 3 yaş ve altı çocuklarda infeksiyon riski yüksektir. Sosyo-ekonomik durum, yaş, okul, kreş, bakımevleri gibi kalabalık ortamlarda bulunma, taşıyıcılığı

Yazışma adresi: Rahmiye Berkiten. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Tel:(0212) 414 20 00

e-posta: rhbrtn@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 16.12.2003, revizyon kabulü: 07.01.2004

etkileyen önemli faktörlerdir. Hib taşıyıcılığı epidemi sırasında artar ve en yoğun yerleştiği bölge nazofarinksdir (4, 21, 44). Yeni doğanlara uygulanan Hib aşısı çocuklarda yaygın olan taşıyıcılığı azaltır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda nazofarinks kolonizasyonunu Vahapoğlu ve ark. (65) 5 yaş altı ve üstü çocuklarda sırasıyla % 77 ve % 59, Mamal-Torun ve ark. (44) 5-11 yaş çocuklarda % 46, Ayyıldız ve ark. (5) 7-12 yaş çocuklarda Hib ve Hib dışı taşıyıcılığı sırasıyla % 3 ve % 10; boğaz florası taşıyıcılığını Yıldız ve ark. (66) kreş çocuklarında % 41.6; burun taşıyıcılığını Aydın ve ark. (4) 7-14 yaş çocuklarında % 5.9 olarak bildirmişlerdir. *H. influenzae* menenjit, pnömoni, epiglottit gibi invaziv; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) 'nın alevlenmesi, sinüzit, otitis media, konjunktivit gibi non-invaziv infeksiyonlara yol açar. Hib çocuklar için primer patojendir ve invaziv *H. influenzae* infeksiyonların % 95' inden sorumludur; özellikle 0-2 yaş menenjitlerinde sık izole edilen bakterilerdendir (20). Üst solunum sisteminde normal flora bakterisi olarak bulunan kapsülsüz suşlar daha çok altta yatan alt solunum yolu hastalığı bulunan erişkinlerde infeksiyonlara neden olur. Günümüzde bu suşlarla meydana gelen infeksiyonlarda ve ampisilin direncinde artışlar olduğu bildirilmektedir.

H. influenzae antibiyotiklerin çoğuna genellikle duyarlıdır. Ancak diğer bakterilerde olduğu gibi dirençli suşların ortaya çıkması alternatif antibiyotik çalışmalarının yapılmasına yol açmaktadır. Dünyadaki antibiyotik kullanımının % 70'i ampiriktir; ülkemizde de kültür yapma olanağı kısıtlı olduğundan ve/veya kültür sonuçları geç alındığından antibiyotik seçimi elde bulunan verilere dayanmaktadır. Bu nedenle her hastanenin, her bölgenin, hatta dünyanın direnç haritalarının çıkartılarak klinisyene yol gösterilmesi gerekir. Ülkemizde bu konuda yapılmış ayrıntılı çalışmalar ancak belirli merkezlere aittir. Beta-laktamaz (BL) pozitifliği ve antibiyotiklere direnç hakkında elimizde bulunan bilgiler daha çok uluslararası çalışmalara aittir. Bu nedenle Türkiye'nin hemen her bölgesinde yapılan araştırmalar incelenerek sonuçları karşılaştırılmış ve başarılı bir ampirik antibiyotik tedavi protokolünün belirlenmesine yardımcı olmak amaçlanmıştır.

İZOLASYON

H. influenzae % 5-10 CO₂'li ortamda X ve V faktörlerinin her ikisine aynı anda gereksinim duyan, at ve tavşan kanlı besiyerinde hemoliz yapmayan küçük Gram negatif çomaklardır. Soğuğa, kuruluğa ve ısıya duyarlı olduklarından klinik örneklerin oda ısısında bekletilmeden ekilmeleri gereklidir. Bu özel koşullara gereksinimleri nedeniyle, ülkemizde bugün dahi sınırlı sayıda laboratuvarında üretilmektedir. Türkiye'de ilk izolasyonlar muhtemelen 1960 yılında Anabilim Dalı'mızda yapılmış ve 1960-1970 yıllarında 204'ü boğaz sürüntüsünden

olmak üzere 314 suş cins düzeyinde tanımlanmıştır (14).

Yaşlılık özgül antikorların azalması nedeniyle önemli bir risk faktörü olmasına rağmen erişkin infeksiyonları nadirdir. Kapsülsüz suşlar altta yatan hastalığı olan toplumda kazanılan pnömonilerde, KOAH alevlenmelerinde ve kistik fibroz (KF)'da *S. pneumoniae*'den daha sık izole edilir (1, 28, 47, 49, 56). Fakat KOAH'lı ve KF'lu hastalarda artan alt solunum yolu kolonizasyonu, kültürlerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ülkemizde *H. influenzae*'nin alt solunum yolu infeksiyonlarından izolasyonları oldukça farklıdır. Şener ve ark. (59) 186 çocuk hastadan kistik fibrozlu olanlarının kontrol ve ekzaserbasyon dönemlerinde % 5.8 ve % 24.2, bronşiektazili olanlarının kontrol ve ekzaserbasyon dönemlerinde % 11 ve % 34.7, pnömonili olanlarının % 19.7' sinde; KOAH'lı hastaların Güvener ve ark. (28) % 23.4'ünde, Okumuş ve ark. (49) % 40.8'inde izolasyon bildirmişlerdir. Yine alt solunum yolu infeksiyonu şüphesi bulunan hastalarda İstanbul'dan % 6.5 (39), % 5 (10), % 5.7 (26), % 11 (12); Ankara'dan % 2.4 (55); Bursa'dan % 10.76 (18); Kayseri'den % 17.3 (34) izolasyon oranları bildirilmiştir. İncelenen kistik fibroz tanıli hastalarda Ankara'dan Şener ve ark. (62) 8 yılı kapsayan çalışmalarında izolasyon oranının % 8.8 olduğunu; Aktepe ve ark. (1) 233 çocuğun balgam örneğinde en sık üreyen bakterinin *H. influenzae* (% 11.4) olduğunu ve suşların % 69.7'sinin beş yaş altı çocuklardan izole edildiğini; İstanbul'dan Erturan ve ark. (19) 5 yılı kapsayan çalışmalarında izolasyon oranının % 37.5 olduğunu bildirmişlerdir.

BETA-LAKTAMAZ AKTİVİTESİ VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Kapsüllü ve kapsülsüz her iki grup tarafından salgılanan BL'in TEM-1 ve ROB-1 olmak üzere başlıca iki tipi vardır. Her suş genellikle yalnız birini, nadir bazı suşlar iki tipi de sentezleyebilir. BL oluşturma hastanın yaşı, infeksiyon bölgesi ve izolasyon mevsimi gibi faktörlerin etkisi altındadır. Küçük çocuk izolatlarında, invazif infeksiyonlara neden olan suşlarda ve tip b'de BL pozitifliği diğer suşlara göre çok daha yüksektir (41, 58). TEM-1 sefalosporin duyarlılığını etkilemez; bu nedenle BL pozitif suşlarda sefalosporin MİK değerleri aynı kalır. BL oluşturmeyen suşlar başta beta-laktamlar olmak üzere antibiyotiklerin çoğuna duyarlıdır (25, 35); BL pozitifler ise başta ampisilin olmak üzere antibiyotiklerin çoğuna direnç gösterirler.

AMPİSİLİN DİRENCİ

Ampisilin direnci plazmidik genler tarafından sentezlenen BL'ların antibiyotiği inaktive etmesi veya kromozomal

genlerde meydana gelen mutasyon sonucu penisilin bağlayan protein (PBP)’lerin antibiyotiğe afinitesinin azalması (yok olması) sonucu kazanılır. Nadir görülen bir başka mekanizma hücre duvarı geçirgenliğinin azalmasına bağlıdır.

Beta-laktamaza bağlı direnç: Suşların % 90’ı tarafından sentezlenen TEM-1, kısa sürede ampisilin ve amoksisilini etkisiz kılar. Çok az sentezlendiği için rutin laboratuvar yöntemleri ile saptanamayan ROB-1 ancak gen lokusunun gösterilmesi ile belirlenir. Gerek rutin, gerekse prospektif çalışmalarda basit bir yöntemle kısa sürede saptanabilen TEM-1 antibiyotik seçimini yönlendiren hızlı bir göstergedir. Tedavide BL sentezleyen suşlarla meydana gelen infeksiyonlar dışında ampisilin genellikle ilk seçenektir. Ancak direnç oranının yükselmesi tedavi protokolündeki antibiyotiklerin güncelleştirilmesini gerektirmektedir.

Beta-laktamaza bağlı olmayan direnç: Kromozomal mutasyon sonucu PBP’lerde meydana gelen değişiklik sonucu ortaya çıkar. Bu mekanizma sonucu amoksisilin/klavulanik asit (AMC) ve sefalosporinlere de direnç gelişebilir; hatta bu suşlar NCCLS önerilerine göre AMC, ampisilin/sulbaktam (SAM), piperasilin/tazobaktam (TZP), sefaklor (CEC) ve sefprozile in-vitro duyarlı görülseler dahi dirençli kabul edilmelidirler⁽⁴⁸⁾.

BL saptanmadığı halde ampisiline dirençli (BLNAR) bulunan suşlardaki direnç ya çok az salgılandığı için saptanamayan ROB-1 BL’ına veya PBP’in beta-laktam antibiyotiklere olan ilgisinin azalmasına bağlı olabilir. BLNAR veya orta duyarlı suşlarla meydana gelen ciddi infeksiyonlarda ampisilin MİK değeri belirlenerek sonuç doğrulanmalıdır. Yakın tarihe kadar binde seviyesinde olan bu oran son yıllarda bazı ülkelerde oldukça artmıştır. Türkiye’de ampisilin direnci genellikle BL’a bağlıdır ve bazı çalışmada BLNAR suş bildirilmemiştir⁽¹²⁾. Ayrıca bir çalışmada BL pozitif suş oranı % 35.8 olarak saptanırken ampisiline direnç % 27 olarak bildirilmiştir⁽⁶⁴⁾. BL bakılmaksızın bir çalışma yapılması düşünülmemeli ve ampisiline dirençli her suş BL yönünden incelenmelidir. BL pozitifliği ve antibiyotik direnci ile ilgili ilk çalışma Avrupa’da ‘Avrupa Araştırma Birliği’ tarafından 1986’da yapılmış ve 9 ülkeye ait 1961 suş incelenmiştir⁽³⁷⁾; sonuçlarda ampisilin direncinin ülkelere göre fark gösterdiği ve bazı ülkelere % 64’lere çıktığı görülmüştür. BL oluşumu ve ampisiline direnç ülkemizde genel olarak düşük düzeydedir, hatta BL pozitifliği saptanmamış çalışmalar vardır^(29, 57, 60).

Sadece cins düzeyinde tanımlanan, suş sayıları 50’den az olan ve BL aranmayan ilk çalışmalarda penisilin, ampisilin ve amoksisilin dirençleri % 7⁽¹³⁾, % 11⁽⁶³⁾, % 12.5⁽³⁸⁾, %52.4⁽²⁹⁾ gibi oldukça farklı oranlarda bildirilmiştir. Yoğun çalışmalar 1990’lı yıllarda başlar. Anabilim Dalımızda 1994-

2002 yılları arasında çoğu alt solunum yolu örneklerinden izole edilen suşların retrospektif ve prospektif değerlendirildiği çalışmalarda BL pozitifliği ve ampisilin direnci genital suşlar hariç oldukça düşük düzeyde bulunmuş ve yıllara göre anlamlı bir artış göstermemiştir (Tablo 1) (22, 26). Erişkin hasta örneklerinin incelendiği laboratuvarında Berkiten ve ark.^(8,9,10,11,22, 26,27)’nın art arda gelen 9 yılı kapsayan retrospektif çalışmalarında en yüksek direnç oranı (% 12.5) 1995 suşlarına aittir (Tablo 1)⁽⁸⁾; aynı merkezde çocuk hastaların incelendiği laboratuvarında Kaygusuz ve ark.⁽³¹⁾’nın 1994 suşlarını kapsayan prospektif çalışmalarında 58 suştan 13 (% 22)’ü BL pozitif ve ampisiline dirençli; Öngen ve ark.⁽⁵²⁾’nın 173 suşla yaptıkları çalışmalarında % 12 BL pozitifliği ve % 13 ampisilin direnci saptanmıştır (Tablo 1). BL pozitifliği ve ampisiline direnç yukarıda kaynakları verilen 9 yılı kapsayan taramalarda sırasıyla % 4.5 ve % 4.8; aynı merkezde 5 yılı kapsayan diğer taramalarda (3, 29, 30, 31, 51, 52) % 10.5 ve % 10.5 bulunmuştur (Tablo 1). Bu farklılık muhtemelen suşların erişkin ve çocuk hasta örneklerine ait olmasından kaynaklanmaktadır. Aynı merkezde genital örneklerden izole edilen 24 suşta ise BL pozitifliği ve ampisiline direnç % 37.5 gibi oldukça yüksek saptanmıştır⁽³⁾. MİK değerleri belirlenerek yapılan prospektif çalışmalarda ampisilin direncini İstanbul’dan Berkiten ve ark.^(7,12) % 3; Mamal-Torun ve ark.⁽⁴¹⁾ % 12.5; Ankara’dan Gür ve ark.⁽²⁵⁾ % 8 olarak bildirmişlerdir.

Tablo 1: İstanbul’da Anabilim Dalımızda elde edilen sonuçlar.

İzolasyon yılı	Suş sayısı	BL + n (%)	AMP Di n (%)	Kaynaklar
1994	58	13(22)	13(22)	31-1995#
1994-95	173	21(12)	22(13)	52-1995#
	24	9(37.5)	9(37.5)	3-1996#
1994	60(20)a	4	4(6.6)	8-1998
1995	106(104) ^a	13(12.5)	13(12.5)	8-1998
1996	95(72) ^a	3(4)	7(7)	8-1998
1997	53	1(1.8)	1(1.8)	8-1998
1998	61(55) ^a	1(1.8)	2(3)	9-1999
1996-97	50	0	0	29-1998#
	25	1	1	51-1998#
1997-98	57	2(3.5)	3 ^b (5.2)	30-1999
1999	141	5(3.5)	5(3.5)	11-2001
2000	71	2(2.8)	2(2.8)	10-2001
2001	91	1(1)	1(1)	27-2002
2002*	101	3(2.9)	3(2.9)	26-2003
2002**	32(25) ^a	0	1	22-2003
Toplam	1198(1120) ^a	80(7.1)	86(7.1)	

a: Bu çalışmalarda yalnız parantez içindeki sayıda suşta BL bakılmıştır; AMP Di:ampisiline direnç; b:biri orta duyarlı; *:erişkin hasta laboratuvarı; **:acil laboratuvar; #:farklı araştırıcı grubu

Hemen her bölgeden çalışmanın bulunduğu taramamızda düşük bildirilen ampisilin direnci ve BL pozitifliği yanında, oldukça yüksek oranlar da vardır (Tablo 2). Ancak bazı araştırmalarda yalnız ampisiline direnç aranmış, BL sentezine bakılmamıştır. BL pozitifliği ve ampisilin direncini İstanbul'dan Vahaboğlu ve ark.⁽⁶⁵⁾ % 21 ve % 25, Kocabeyoğlu ve ark.⁽³²⁾ % 23.3 ve % 23.3 olarak bildirmişlerdir. BL bakılmayan çalışmalarda ampisilin direncini İstanbul'dan Yıldız ve ark.⁽⁶⁶⁾ % 33.8, Ankara'dan Küçükaraaslan ve ark.⁽³⁶⁾ % 52.5, Gün ve ark.⁽²³⁾ % 20, Çöplü ve ark.⁽¹⁵⁾ % 36 (orta duyarlılarla beraber % 62.5) olarak belirlemişlerdir. Elde edilen yüksek oranlar hakkında herhangi bir açıklama bulunmamasına rağmen, % 62.5⁽¹⁵⁾ oranı, hastaların kistik fibrozlu olmasına bağlanmıştır. Antalya'dan Öngüt ve ark.⁽⁵³⁾ inceledikleri 35 suşun ikisini (% 5.7) BL pozitif, 16'sını (% 46) ampisiline dirençli, Eskişehir'den Durmaz ve ark.⁽¹⁶⁾ 10 suşun 3'ünü ampisiline dirençli bildirmişlerdir.

Tablo 2: Farklı çalışma gruplarına ait sonuçların yıllara dağılımı (%).

Suş sayısı	AMP Di	BL +	Kaynak-yıl/şehir
41	12.5*	-	38- 1987/ İstanbul
	33**	-	55- 1990c / Ankara
	20	-	23- 1990/ Ankara
10	30	-	16- 1991/ Eskişehir
118	52.5	-	36 - 1991/Ankara
106	25	21	65-1994/ İstanbul
41 ^c	13	0	57-1995/ İstanbul
176	23.3	23.3	32- 1996/ İstanbul
116	11	-	54 -1997/ Ankara
110	12.7	10.9	41-1998/ İstanbul
123	14.6	12.1	61- 1998/ Ankara
64 ^{kf}	36(62.5)	-	15- 1999/Ankara
35	46	5.7	53 - 1998/ Antalya
63	12	12	17- 1999/ İstanbul
60	35	26.6	42- 1999/ İstanbul
33 ^{kf}	24,3,45,5**	-	1- 2000/Ankara
117	27	35.8	64- 2000/ Ankara
125	13.6	10.7	43 - 2001/İstanbul
272	8.8	7	24-2002/Ankara,İstanbul, Kayseri,Trabzon
62	33.8	-	66- 2003/ İstanbul

AMP Di: ampisilin direnci; * amoksisilin; ** penisilin; c: cins düzeyinde; -: beta-laktamaz bakılmamış, kf: kistik fibroz

Beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklere direnç: BL inhibitörlü antibiyotiklere ilk defa 1997'de bildirilen direnç BL pozitif ve negatif her iki grupta görülebilir. Mekanizması henüz bilinmeyen bu dirençli suşların dünyadaki ve

ülkemizdeki oranı azdır. BL pozitif AMC dirençli suşlar için ampisilin MİK değeri de yüksektir. AMC direncini Öngüt ve ark.⁽⁵³⁾ % 11, Durmaz ve ark.⁽¹⁶⁾ % 20; SAM direncini Aktepe ve ark.⁽¹⁾ % 6.1 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda BL sentezine bakılmadığı için sonuçlar hakkında herhangi bir yorum yapılamamaktadır. Mamal-Torun ve ark.⁽⁴²⁾ % 5 oranında saptadıkları BLNAR suşların aynı zamanda SAM'a; Şener ve ark.⁽⁶¹⁾ BLNAR 3 suşun aynı zamanda AMC ve CEC'a dirençli olduğunu bildirmişlerdir.

DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Genel olarak antimikrobiklerin çoğuna yüksek oranda duyarlı bulunan *H.influenzae*'de üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç henüz bildirilmemiş, kinolonlara direnç ise son yıllarda ortaya çıkmıştır⁽⁴⁸⁾. Antibiyogramda, standart dışı sonuç alındığında bakteri tekrar incelenmeli ve sonuç bir referans laboratuvarında doğrulanmalıdır. Direncin Hib ve Hib dışı bakterilerle, BL pozitif ve negatif suşlara göre değerlendirilmesi tedavi protokolü açısından yol göstericidir. Ancak ülkemizde BL pozitif suş sayısı az ve de çok merkezli çalışmaların yapılamaması gruplar arası olabilecek farkları belirlemeyi engellemektedir.

Sefalosporin direnci: Sefalosporin direnci kromozomal olup PBP'de meydana gelen mutasyon sonucu ortaya çıkar ve sefaklor (sefuroksim) direnci ile belirlenir. *H.influenzae* 1.ve 2. kuşak sefalosporinlere yüksek oranda duyarlı^(20,41, 43) bulunmasına rağmen, çeşitli çalışmalarda 2. kuşak sefalosporinlerden sefuroksime % 46.6⁽³⁶⁾, kistik fibrozlu hastalarda sefaklor % 19⁽¹⁵⁾; 3. kuşak sefalosporinlerden sefotaksime % 3.1⁽¹⁾, % 6.4⁽⁶⁶⁾, % 10.2⁽³²⁾, % 19⁽¹⁵⁾, % 24⁽³³⁾, % 40⁽¹⁶⁾; seftriaksona % 3.1⁽¹⁾, % 4.8⁽⁶⁶⁾, % 8.5⁽³²⁾, % 8⁽⁶⁵⁾, % 15⁽³³⁾, % 22.9⁽³⁶⁾ oranlarında direnç bildirilmiştir. Ancak 3. kuşak sefalosporinlere *H.influenzae* suşlarında direncin başka çalışmalarda bildirilmemesi, bu sonuçları ihtiyatlı değerlendirmeyi gerektirmektedir.

Makrolid direnci: Eritromisin beta-hemolitik streptokokların neden olduğu üst solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır, fakat alt solunum yolu patojenlerinden *H.influenzae*'ye etkisi yoktur. Bu nedenle eritromisin tedavide kullanılmazken^(1,29,36,60), duyarlılık oranı yüksek olan azitromisin ve klaritromisin tedavi protokolünde yer alır (Tablo 3). Baysallar ve ark.⁽⁶⁾ üst solunum yolu infeksiyonu düşünülen 0-6 yaş grubu çocuklardan izole edilen ve %42.4'ü serotip b olan suşların eritromisin, klaritromisin ve azitromisine direnç oranlarını sırasıyla % 100, % 50 ve % 4.5 olarak bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda da azitromisine % 0^(24, 41, 54), klaritromisine % 2.7⁽⁴¹⁾ direnç saptanmıştır.

Kloramfenikol direnci: Tedavi protokolünde yer almasına rağmen bazı ülkelerde saptanan yaygın direnç nedeniyle, tedavideki yeri zayıflamıştır^(2,48). Bu nedenle özellikle BOS’dan izole edilen suşlarda sonuç antibiyogram yapılarak bildirilmelidir. Ülkemizde saptanan direnç oranları % 0⁽⁵³⁾, % 3⁽²⁰⁾ gibi oldukça düşük, bazı çalışmalarda ise % 25’e varan yüksek düzeylerde bildirilmiştir^(28,41,43,55) (Tablo 3).

Kinolon direnci: *H.influenzae* kinolon grubu antibiyotiklere duyarlıdır^(15,20,41,43,48), fakat son yıllarda bazı yurtdışı çalışmalarda nadir de olsa dirençli suşlar bildirilmektedir. Ülkemizde siprofloksasine % 2.8⁽³²⁾, % 3.1⁽¹⁾, % 6⁽³³⁾, % 21⁽³⁶⁾; ofloksasine % 6.8⁽³²⁾, % 7⁽³³⁾ gibi direnç oranları bildirilmiştir.

Tetrasiklin direnci: Tetrasiklinin tedavideki seçimi sınırlı olmasına rağmen doksisisiklin ülkemizdeki tedavi protokolünde yer almaktadır^(2,48). Bildirilen direnç oranları genellikle % 2.7⁽⁴¹⁾, % 7⁽²⁰⁾, % 4.5⁽²⁸⁾, % 4.8⁽⁴³⁾ gibi oldukça düşüktür.

Fakat yüksek oranlar da bildirilmiştir (Tablo 3).

Trimetoprim-sulfametoksazol (SXT) direnci: Uluslararası çalışmalarda ampisilinden sonra direnç bulunan 2. antimikrobik SXT’dür. Ülkemizde de SXT direnci oldukça yüksektir (Tablo 3).

Çoğul direnç: *H.influenzae*’de çoğul antibiyotik direncinden sorumlu genler büyük konjugatif plazmidler ve transpozonlar üzerinde kodlanmıştır. Türkiye suşları fazla incelenmemiş olmasına rağmen, Şener ve ark.⁽⁶¹⁾ kloramfenikole dirençli 4 suşun aynı zamanda ampisilin ve tetrasikline dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Çoğul direnç için % 14.4⁽⁴³⁾, % 15⁽⁴⁶⁾, % 16.4⁽⁴¹⁾ ve % 16.6⁽⁴²⁾ gibi oranlar da saptanmıştır.

Serotip ve ve biyotip tayinleri: Ülkemizde bir *H.influenzae* referans laboratuvarı bulunmaması nedeniyle laboratuvarların bazıları serotip tayinlerini kendisi yapmaktadır (Tablo 4). BL pozitifliği yüksek olan Hib daha çok

Tablo 3: *H.influenzae*’de çeşitli antibiyotiklere direnç (%).

BL+	AMC/SAM	CEC	C	SXT	CLAR	TET	Kaynak
7	0	3.7	13.7	18.7	0	2.5	46
-	36.5		15.5	98		66	36
10.9	0.9/0.9	4.5	14.5	19	2.7	2.7	41
12.1	2.9	2.9	3.8	15		4.7	61
13.8			22.7			4.5	28 ^{kh}
-	20		0	40			16
3.5	0	0		14	1.7		30
-		19	16				15
-					50		6
-	6		6	21.3		3	1kf
-				2.5		15°	38
5.7	11/9		0	58			53
-	0	2*	0	18			12
-	1.6	4.8	14.4	20.8	4.8	4.8	43
1.1	2.2	1.1		22			27
-	11.2/12.9		9.6	35.4			66
4	0		3	15	5	7	20
-	0		25*				55°
	2.3			19.9			32
		4	4	33			54
3	0	2*	0	18			60
12	0/0	0	0	22.9		13.5	17
			10			15	38
7	0.4	3	4.7	23.5			24

AMC/SAM: amoksisilin-klavulanik asit/ampisilin-sulbaktam; CEC:sefaklor; C:kloramfenikol; SXT:trimetoprim-sulfametoksazol; CLAR:klaritromisin; TET:tetrasiklin; *:orta duyarlı; kh: KOAH ; kf: kistik fibroz; o:oksitetrasiklin; c: cins

çocuklarda görülen invazif infeksiyonlardan sorumlu olduğundan serotip tayini önemlidir⁽⁵⁸⁾. Bununla beraber Mamal-Torun⁽⁴⁰⁾ çocuk ve erişkin infeksiyonlarından elde edilen suşların Hib oranlarını % 48 ve % 49 gibi birbirine çok yakın bulmuş; KOAH alevlenmelerinde % 77⁽²⁸⁾ ve % 59⁽¹⁸⁾ gibi oldukça yüksek oranlar bildirilmiş; genital infeksiyonlardan izole edilen 14 suşun 10 (% 71.5)'u⁽⁴⁵⁾, 16 suşun 2 (% 12.5)'si⁽³⁾ Hib olarak saptanmıştır. Son yıllarda diğer tiplerin de yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış insanlarda ciddi infeksiyonlara yol açtığı bildirilmektedir⁽⁵⁰⁾. Çeşitli çalışmalarda izole edilen *Haemophilus* cinsi suşlar içinde bildirilen Hib oranları tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4: Türkiye'de izole edilen *Haemophilus* suşları içinde Hib oranları (%).

Kaynak	Hib	Kaynak	Hib
46	63.5	1	21.2 ^{kf}
61	13.8	41	53.6
34	36.5	30	40
39	51.2 ^b	66	20.9
6	42.4	43	48
40	48 ^s -49 ^y	20	64
28	77.2 ^{ko}	12	36
59	15.78	18	59 ^{ko}
42	46.6	44	20

^{kf}: kistik fibroz; ^{ko}:KOAH; ^b : BOS; ^ç: çocuk; ^y:yetişkin

Biyotip tayini coğrafik dağılım, izolasyon kaynağı ve antibiyotiklere direnç ile ilgileri nedeniyle epidemiyolojik bakımdan önemlidir. Ülkemizde bu konuda yeterli araştırma bulunmamakla birlikte elde edilen sonuçlar tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5: Türkiye'de izole edilen biyotipler (%).

Kaynak	Suş sayısı	I	II	III	IV	V	VI
39	41	19.5	2.4	0	56	22	
12	100	46	10	11	10	15	8
12	36 Hib	19	5	2	1	2	7
1	33 ^{kf}	54.5	24.2	9.1	6.1	6.1	
64	117	21	34	11.9	32.4		
3	16 ^{gs}	18.7	18.7	6	43.7		12.5

^{kf}kistik fibroz; ^{gs}genital salgı

Sonuç olarak Türkiye genelinde tüm direnç oranları karşılaştırıldığında çok farklı sonuçların alındığı, hatta bazı çalışmalarda beklenenden çok farklı bulguların elde edildiği görülmektedir. Bu farklılıklar bölge özelliklerine, hasta gruplarına, uygulanan yöntem ve çalışmayı yürüten uzmanın bu konudaki deneyimlerine bağlıdır. İncelenen suş sayılarının da 50'den az olması, sonucu etkileyen

diğer bir faktördür. Ülkemizde BL aktivitesi ve buna bağlı ampisilin direncinin düşük, SXT hariç denenen diğer antibiyotiklere duyarlılığın yüksek olması tedavi açısından olumludur. Güvenilir sonuçların elde edilebilmesi ancak standart yöntemlerin uygulanmasına ve çok merkezli çalışmaların yapılmasına bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Aktepe OC, Özçelik U, Çöplü N, Uluutku S, Kiper N, Göçmen A: Kistik fibrosis olgularında *Haemophilus influenzae*: Bir alt solunum yolu infeksiyonu etkeni, *Flora* 2000;5:44.
2. Arseven O, Özlü T, Aydın G ve ark: Toraks Derneğinin erişkinlerde toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi, *Toraks Derg* 2002;3 (Ek 3):1.
3. Aydın MD, Özalp M, Aktaş G, Güvener Z, Anđ Ö: Genital örneklerden izole edilen hemofil cinsi bakterilerin tiplendirilmesi, *Klimik Derg* 1996;9:91.
4. Aydın N, Sarı C, Okyay P ve ark: Aydın ilinde 7-14 yaş grubu çocuklarda A grubu beta hemolitik streptokok, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve beden kitle indeksi ile ilişkisi, *İnfeksiyon Derg* 2002;16:427.
5. Ayyıldız A, Aktaş AE, Yazgı H: Nasopharyngeal carriage rate of *Haemophilus influenzae* in children aged 7-12 years in Turkey, *IJCP* 2003;57:686.
6. Baysallar M, Küçükaraşlan A, Özyurt M: *Haemophilus influenzae*'de in vitro makrolit direncinin araştırılması ve yorumlama kriterlerinin değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2002;16:43.
7. Berkiten R, Bal Ç, Gürol SD: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 1998;12:20.
8. Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu örneklerinden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarında antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 1998;12:492.
9. Berkiten R, Gürol SD: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* isolated from lower respiratory tract infections and resistance to some antibiotics, 6th Scientific Meeting of European Society of Chemotherapy, Infectious Disease, Program and Abstract Book p.122, İstanbul (1999).
10. Berkiten R, Gürol SD: Alt solunum yolu örneklerinin *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* yönünden değerlendirilmesi, 70. Yıl Bilimsel Toplantısı kitabı s. 291, Türk Mikrobiyol. Cem. Yayın No 40, Bursa (2001).
11. Berkiten R, Gürol SD: Alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* suşları ve bazı antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 2001;15:155.
12. Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Haemophilus influenzae* suşları ve çeşitli antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 2001;15:718.

13. Candan İ, Töreci K: Muayene maddelerinden izole edilen suşların ampisiline ve ampisilin+sulbaktam kombinasyonuna duyarlılıkları, ANKEM Derg 1988;2:251.
14. Çetin ET, Anđ Ö, Töreci K, Berkiten R: 1960-1970 yılları arasında kürsümizde incelenen muayene maddeleri ve izole edilen bakteriler, İstanbul Tıp Fak Mecm 1972;35:371.
15. Çöplü N, Aktepe OC, Uluotku S: Haemophilus influenzae suşlarının in-vitro antibiyotiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 1999;13:87.
16. Durmaz G, Koçođlu T, Akgün Y: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Haemophilus influenzae suşları ve antibiyotiklere duyarlılıkları, Mikrobiyol Bül 1991;25:305.
17. Dünder G: Haemophilus kökenlerinin antimikrobik maddelere duyarlılıkları ve beta-laktamaz aktiviteleri, 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.206, Antalya (1999).
18. Ekici M, Kılıçturgay K: Beyin-omurilik sıvısı, balgam ve plevra sıvısından Haemophilus cinsi bakterilerin izolasyonu, İnfeksiyon Derg 1995;9:1.
19. Erturan Z, Şalçıoğlu M, Aktaş Z, Akbulut K, Hüner G, Anđ Ö: Microbiologic data overview of turkish cystic fibrosis patients in one center in Istanbul, 6th Scientific Meeting of European Society of Chemotherapy, Infectious Disease, Program and Abstract Book p.113, İstanbul (1999).
20. Eşel D, Karaca N, Sümerkan B: Klinik örneklerden izole edilen Haemophilus kökenlerinde antibiyotiklere duyarlılık, ANKEM Derg 2000;14:555.
21. Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS: Bailey and Scotts Diagnostic Microbiology, 11. baskı, s.462, Mosby Co., London (2002).
22. Genç L, Berkiten R: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis strains isolated at the emergency unit from lower respiratory tract infections and their resistance to some antibiotics, 3. Balkan Conference of Microbiology, Özet kitabı s.478, İstanbul (2003).
23. Gün H, Hacıbektaşoğlu A, Emekdaş G, Baysallar H: H.influenzae’da beta-laktamaz aktivitesi ve ampisilin direnci, 4. Ulusal Klimik Kongresi, Özet kitabı s.78, Diyarbakır (1990).
24. 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 Antimicrob Agents 2002;19:207.
25. 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 1995;9:115.
26. Gürol Y, Berkiten R: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis isolated from lower respiratory tract infections and their resistance to some antibiotics, 3. Balkan Conference of Microbiology, Özet kitabı s.480, İstanbul (2003).
27. Gürol Y, Gürol SD, Berkiten R: Erişkin hastaların alt solunum yolu örneklerinin Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae ve Moraxella catarrhalis yönünden değerlendirilmesi, XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı s.378, Antalya (2002).
28. Güvener Z, Erkan F, Aydın MD, Balkanlı O, Anđ Ö: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olgularından izole edilen Haemophilus influenzae suşları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 1994;24:161.
29. Kansak N, Öksüz L, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 1998;12:1.
30. Kaygusuz A, Öngen B, Öksüz L, Gürlü N, Töreci K: Sefprozilin Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae suşlarına in-vitro etkisi, ANKEM Derg 1999;13:485.
31. Kaygusuz A, Özalp M, Öngen B, Gürlü N, Töreci K: İstanbul’da çocuk hastalardan izole edilen Haemophilus influenzae ve Haemophilus parainfluenzae suşlarında antibiyotiklere direnç, ANKEM Derg 1995;9:47.
32. Kocabeyoğlu Ö, Birinci İ, Koşan E: Haemophilus influenzae suşlarında beta-laktamaz aktivitesi ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık, ANKEM Derg 1996;10:119.
33. Kocabeyoğlu Ö, Birinci İ, Koşan E, Fidan A, Diler M: Haemophilus cinsi bakterilerin sefalosporin ve kinolon grubu bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, ANKEM Derg 1995;9:115.
34. Koç AN, Fazlı ŞA, Özbal Y, Aslan F: Haemophilus influenzae tip b, Streptococcus pneumoniae ve Moraxella (Branhamella) catarrhalis’in alt solunum yolu infeksiyonlarında izolasyon oranı, İnfeksiyon Derg 1996;10:343.
35. Küçükbaşmacı Ö, Gönüllü N, Aktaş Z, Gürol D, Berkiten R: In vitro activity of telithromycin compared with macrolides and fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis, Int J Antimicrobial Agents 2003;22:497.
36. Küçükkaaslan A, Kocabeyoğlu Ö, Emekdaş G: Klinik örneklerden Haemophilus cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması, İnfeksiyon Derg 1991;5:181.
37. Machk K, Braveny I, Dabernat H et al: Distribution and resistance patterns of Haemophilus influenzae: A European cooperative study, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988;7:14.
38. Mamal M: İnsandan izole edilen Haemophilus cinsi bakteriler üzerine çalışmalar, Türk Mikrobiyol Cem Derg 1987;17:1.
39. Mamal M: 1985 Haziran-Aralık döneminde hastanemiz muayene maddelerinden ayrılan Haemophilus cinsi bakterilerin türleri, biyotip ve serotipleri, Türk Mikrobiyol Cem Derg 1989;19:347.
40. Mamal-Torun M: Türkiye’de Haemophilus influenzae infeksiyonları sorunu, Türk Mikrobiyol Cem Derg 1992;22:81.
41. Mamal-Torun M, Alkan E, Altunkum SM, Akın E, Kulaksız B, Yüksel P: Haemophilus influenzae’de antimikrobiklere direnç sıklığı, Türk Mikrobiyol Cem Derg 1998;28:49.
42. Mamal-Torun M, Alkan E, Değirmenci S: Haemophilus influenzae kökenlerinin antimikrobik maddelere direnç durumları ve beta-laktamaz aktiviteleri, “4. Antimikrobik Kemoterapi Günleri” kitabında s.206, İstanbul (1999).
43. Mamal-Torun M, Alkan E, Karataş A, Bahar H, Altunkum SM: Haemophilus influenzae’de antimikrobik maddelere direnç frekansı, 2.H.influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu, Simpozyum kitabı s.80, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.38, İstanbul (2001).
44. Mamal-Torun M, Alkan E, Karataş A, Yıldız N: Haemophilus influenzae’de

- nazofarengeal taşıyıcılık, 2.H. influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu, Simpozyum kitabı s.79, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.38, İstanbul (2001).
45. Mamal-Torun M, Altunkum SM, Polat E, Bahar H: Genital yol infeksiyonlarında Haemophilus influenzae ve Haemophilus parainfluenzae, 2.Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu, Simpozyum kitabı s.81, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.38, İstanbul (2001).
46. Mamal-Torun M, Özgenç R, Aşırız S ve ark: Haemophilus influenzae'nin antibiyotiklere duyarlılığı, H.influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu, Simpozyum kitabı s.140, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.24, İstanbul (1995).
47. Muşabak U, İnal A, Şengül A, Dizer U: Pnömoni epidemisi ve Haemophilus influenzae, 2.Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu, Simpozyum kitabı s.87, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.38, İstanbul (2001).
48. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 12. Informational Supplement, M100-S12, Wayne (2002).
49. Okumuş G, Kıyan E, Türözü A, Berkiten R, Arseven O, Ece T: KOAH infeksiyon hastalarında balgam kültür sonuçlarımız, 11. Klimik Kongresi, Kongre kitabı s.282, İstanbul (2003).
50. Omikunle A, Takahashi S, Ogilvie CL et al: Limited genetic diversity of recent invasive isolates of non-serotype b encapsulated Haemophilus influenzae, J Clin Microbiol 2002;40:1264.
51. Öngen B, Kaygusuz A, Gürler N, Töreci K: Çeşitli bakteri suşlarında sefodizimin etkinliği, ANKEM Derg 1998;12:41.
52. Öngen B, Kaygusuz A, Küçükbasmaçlı Ö, Gürler N, Töreci K: İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen Haemophilus influenzae suşlarında antibiyotik direnci, "Anğ Ö, Mamal-Torun M (eds): H.influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu" kitabında s.174, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.24, İstanbul (1995).
53. Öngüt G, Gültekin M, Ögünç D, Çolak D, Şekercioğlu AO, Mutlu G: Haemophilus cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları ve beta-laktamaz aktiviteleri, ANKEM Derg 1998;12:118.
54. Özalp M, Anadol D, Kiper N, Gür D: Haemophilus influenzae ve Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci, 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Özet kitabı s.723, Antalya (1997).
55. Özkan Ş: 1988 yılında Dr. Sami Ulus Hastanesi'nde akut pürülan meninjit olarak izlenen olguların yaş gruplarına göre dağılımı, tedavi ve antibiyogram sonuçları, İnfeksiyon Derg 1990;4:437.
56. Özkan F, Saydam C, Büke Ç, Tokbaş A, Sayiner A: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmelerinde etken mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 1996;10:163.
57. Perente S, Eskitürk A, Söyletir G: Alt solunum yolu infeksiyonlarında H.influenzae'nin yeri, 5.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.109, İstanbul (1995).
58. Saydam C, Tünger A, Özinel MA, Tokbaş A: Haemophilus influenzae kökenlerinin serotipleri, beta-laktamaz salgılama özellikleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 1996;10:415.
59. Şener B, Günalp A, Özçelik U: Çocukluk çağı alt solunum yolu infeksiyonlarında H.influenzae'nin yeri, 26. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı s.26, Antalya (1994).
60. Şener B, Gür D, Sümerkan B ve ark: Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae ve Streptococcus pyogenes'in çeşitli antibiyotiklere karşı in-vitro duyarlılıkları, Mikrobiyol Bül 1996;30:129.
61. Şener B, Haşçelik G, Günalp A: Alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen Haemophilus influenzae suşlarının antimikrobik maddelere in vitro duyarlılıkları ve beta-laktamaz aktiviteleri, İnfeksiyon Derg 1998;12:55.
62. Şener B, Köseoğlu U, Özçelik U: Eight year microbiological follow-up of airway disease in cystic fibrosis patients, 6th Scientific Meeting of European Society of Chemotherapy, Infectious Disease, Program and Abstract Book s.108, İstanbul (1999).
63. Töreci K: Muayene maddelerinden izole edilen Haemophilus cinsinden hemolitik bakterilerin çeşitli özellikleri, İst Tıp Fak Mecm 1971;34:545.
64. Uraz G, Şimşek H, Çelik B: Beta-laktamaz aktiviteleri ve direnç özellikleri Haemophilus influenzae, H.parainfluenzae ve H.aphrophilus suşlarındaki özellikleri, Drug Metabol Drug Interact 2000;16:217.
65. Vahaboğlu MH, Mülazımoğlu L, Yıldırım İ, Avkan V, Taşer B: Nasopharengeal carriage rate and antimicrobial resistance of Haemophilus influenzae in İstanbul-Türkiye, Marmara Med J 1994;7:78.
66. Yıldız D, Bayraktar B, Özcan N, Öcalmaz MŞ, Seber E: Kreşe devam eden çocukların boğaz florasında Haemophilus influenzae kolonizasyon sıklığı ve direnç oranları, ANKEM Derg 2003;17:97.