

## TÜRKİYE'DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*: ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ, ERİTROMİSİN DİRENÇ FENOTİPLERİ VE SEROTİP DAĞILIMI

Rahmiye BERKİTEN

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

### ÖZET

*S.pneumoniae*'de antibiyotiklere direnç, eritromisin direnç fenotipleri ve serotip dağılımı hakkında bilgilerimiz genellikle uluslararası çalışmalara aittir. Oysa ülkemiz sonuçlarının da yakından izlenmesi ve bilinmesi gerekmektedir; özellikle son yıllara (2000-2005) ait Türkiye sonuçları taranarak değerlendirildiğinde direnç oranlarının penisilin için yüksek düzey direnç % 0-23, düşük düzey direnç % 0-72.7; makrolitler için % 0-39.5 (orta duyarlı dahil); trimetoprim/sulfametoksazol için % 15.5-80 (orta duyarlı dahil); sefalosporin grubu için % 0-20; kinolonlar için % 0-11; tetrasiklinler için % 6.6-33.8; kloramfenikol için % 0.7-16, klindamisin için % 4-27 (orta duyarlı dahil) arasında değiştiği; cMLSB (ermB) fenotipinin ilk sıralarda yer aldığı, araştırmalara göre fark göstermekle beraber 23, 19 ve 6. serotiplerin daha yaygın olduğu görülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotiklere direnç, pnömokok fenotipleri, pnömokoklarda eritromisin direnci, pnömokoklarda serotip dağılımı, *Streptococcus pneumoniae*

### SUMMARY

#### ***Streptococcus pneumoniae* in Turkey: The Rates of Antibiotic Resistance, Erythromycin Resistance Phenotypes and Serotypes**

Knowledge of the distribution of antibiotic susceptibility, erythromycin resistance and serotypes of *S.pneumoniae* is generally based on international studies. However our national data should also be followed and known. For that reason the data given from 2000 to 2005 were analysed. According to these data the high and low level resistance rates for penicillin were between 0-23 % and 0-72.7 %, respectively. Resistance rates for macrolides, trimethoprim-sulphamethoxazole and clindamycin were found to be 0-39.5 %, 15.5-80 % and 4-27 % (included intermediate strains), respectively. The resistance rates for cephalosporins, quinolones, tetracyclines and chloramphenicol were found to be 0.7-20 %, 0-11 %, 6.6-33.8 %, 0.7-16 %, respectively. According to different studies from our country, the most frequent phenotype is cMLSB (ermB) and, although different results are exist, the most frequent serotypes are 23, 19 and 6.

**Keywords:** antimicrobial resistance, erythromycin resistance in pneumococci, phenotypes in pneumococci, serotype distribution in pneumococci, *Streptococcus pneumoniae*

---

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

Tel.: (0212) 414 20 00/32371

e-posta: rhrbrtn@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 17.04.2006, revizyon kabulü: 26.04.2006

## GİRİŞ

Menenjit, bakteriyemi, sinüzit, orta kulak infeksiyonları gibi çeşitli infeksiyonlara yol açan *Streptococcus pneumoniae* toplumda kazanılan pnömoninin başlıca nedenidir<sup>(61,75)</sup>; ilk çalışmalarda olguların yaklaşık % 80’inden izole edilirken, günümüzde *Haemophilus influenzae*’nin de önemli bir etken olduğu görülmektedir. Pnömonik başta penisilin olmak üzere antibiyotiklerin çoğuna duyarlıdır; ancak son yıllarda saptanan direnç artış oranları, çoğul dirençli suşların yaygın kolonizasyonu ve bu suşların gen yapılarının belirlenmesi, ülkemizde de çalışmaların bu konu üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Her ortamda kültür yapma olanağının bulunmaması ve/veya kültür sonuçlarının geç alınması eldeki verilerin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Hayatı tehdit eden olgularda başarılı tedavi ancak etkili antibiyotiğin seçilmesi ile olasıdır; bu da bildirilen sonuçların hekimler tarafından izlenmesi ve bilinmesi ile gerçekleşir.

Ülkemizde penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı saptanan direnç, zaman zaman yapılan toplu bildirimler ile yorumlanmaktadır. Son yıllara ait sonuçlar 2001 yılında Kaygusuz<sup>(42)</sup>, Willke ve ark.<sup>(72)</sup>, 2005’de Sümerkan<sup>(59)</sup> tarafından gözden geçirilmiştir. Hemen her bölge suşunu kapsayan bu çalışmada da başta penisilin olmak üzere çeşitli antibiyotiklere direnç oranları, eritromisin direnç fenotip ve genotipleri, serotip dağılımları gözden geçirilmiştir.

## KOLONİZASYON

*S.pneumoniae* zorunlu insan parazitidir; üst solunum sisteminde, özellikle nazofarekste hayatın çok erken safhasından itibaren kolonize olmaya başlar. Kapsüllü ve kapsülsüz her iki formu da kolonizasyon yapma özelliğine sahiptir. Kapsüllü suşlar nazofarenksin, kapsülsüz olanlar genellikle üst solunum sisteminin normal flora bakterileridir. Dolayısıyla balgam örneklerinden üretilen her suş etken olarak değerlendirilmemelidir. Taşıyıcılık (kolonizasyon) herhangi bir klinik tablo ortaya çıkmadan bakterinin konağa yerleşmesidir; sıklığı yaş, mevsim ve sosyal çevre gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. İnsanların toplu olarak bulunduğu okullar, askeri kışlalar, tutuk evleri, kardeşler arası yakın temas bulaşmanın yoğun görülme nedenleridir; ayrıca sağlam görünüşlü bu taşıyıcılar yayılmada önemli rol oynarlar. Aşılama nazofarenks kolonizasyonunu azaltır. İmmun sistemi yeterli olanlarda kolonizasyona bağlı infeksiyon gelişmez. İnfeksiyonların sıklığı nazofarenkste kolonize olan serotiplere bağlıdır; ancak her serotipin invazyon özelliği aynı değildir. Özellikle hastanede yatanlarda çoğul dirençli suşlarla meydana gelen kolonizasyon önemli bir risk faktörüdür.

İnfeksiyonlar genellikle kapsüllü suşlarla ve infeksiyona yatkın bireylerde meydana gelir. Örneğin, solunum yolu infeksiyonları, bölge epitel hücrelerinin zarar görmesi ve konak savunma mekanizmasının yetersiz olması sonucu ortaya çıkar. İki yaş altı çocuklar, yaşlılar ve immun yetmezliği olan hastalar daima risk altındadır. İnfeksiyonun oluşmasındaki ilk aşama, bakteri yüzeyindeki adezinlerin, konak epitel hücrelerindeki özgül reseptörlerle birleşerek tutunmanın gerçekleşmesidir (aderans); bunu bakterinin hücre içine girmesi ve vücudun belirli bölgelerine taşınarak çoğalması (fagositoza direnç) izler.

Ülkemizde saptanan taşıyıcılık oranları konağın durumuna göre % 1.2- % 37.2 arasında değişmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1:** Ülkemizde saptanan taşıyıcılık oranları.

Çalışmanın yapıldığı il, Kaynak No	İncelenen örnek sayısı	İncelenen örnek	Kolonizasyon %
Ankara <sup>62</sup>	661/SÇ	Of	23.9
Manisa <sup>70</sup>	181/HE	Of	8.3
Afyon <sup>2</sup>	78/HE		32
İstanbul <sup>37</sup>	26/P	Of	15
	324 ÜSŞ+	Nf	28
İstanbul <sup>41</sup>	266/Kr+Ç		35.3
	250/As	Nf	9.2
Aydın <sup>7</sup>	626/Ç	Br	8.3
Konya <sup>11</sup>	255/Kr		1.2
	251/HE	Of	8.4
İstanbul <sup>71</sup>	301/SÇ	Nf	37.2
Malatya <sup>8</sup>	132/SÇ	Nf	34
Mersin <sup>4</sup>	155HE		6.4
	110Ç	Of	2.8
	24 Kr		4.1

SÇ: Sağlam çocuk; HE:Huzurevi; P:Personel; ÜSŞ(+):Üst solunum şikayeti olan; Kr:Kreç; Ç:Çocuk; As:Asker; Of:Orofarenks sürüntüsü; Nf:Nazofarenks sürüntüsü; Br:Burun sürüntüsü

## İZOLASYON ve TANI

Toplumda kazanılan pnömonide akla ilk gelen örnek tanıdaki yeri tartışmalı ve izolasyon oranı oldukça düşük olan balgamdır<sup>(13,35,48,66)</sup>. Üst solunum yolu florasında bulunan kolonizasyon yanlış tanıya yol açabilir. Bu nedenle izole edilen bakterinin, Gram incelemesinde görülen polimorf nüveli lökositler ile beraber değerlendirilmesi gerekir. Balgamda yoğun görülen polimorf nüveli lökositler ve kapsüllü Gram pozitif diplokoklar, olguların % 80’inde etkenin pnömonik olduğunu göstermesine rağmen, izolasyon çoğu zaman gerçekleşmez. İki kez kan kültürü ve mümkün ise periton sıvısı incelenerek izolasyon oranı artırılabilir. Bu örneklerde pozitiflik oranı çok düşüktür, ancak üreme kesin sonucu gösterir. Ülkemizde bildirilen oranlar % 0.1-23.9 arasındadır (Tablo 2).

**Tablo 2:** *S.pneumoniae*'nin alt solunum yolu infeksiyonları ve kan örneklerden izolasyon oranları.

Araştırmanın yapıldığı il/Kaynak No	Hasta (n)	İzolasyon oranı %
Adana <sup>61</sup>	123	12
Ankara <sup>66</sup>	159*	1.8
Ankara <sup>62</sup>	661	23.9
Ankara <sup>77</sup>	69.000***	0.79
İstanbul <sup>28</sup>	501	3.7
İstanbul <sup>36</sup>	25**	n. 1
İstanbul <sup>24</sup>	466 Ç	42
İstanbul <sup>19</sup>	2104 E	2.3
İstanbul <sup>20</sup>	667	7
İstanbul <sup>48</sup>	1385	1
İstanbul <sup>6</sup>	8455****	0.1
Kayseri <sup>75</sup>	248**	16

Ç:Çocuk; E:Erişkin; \* Ç, TKP (toplunda kazanılan pnömoni), kan; \*\*:TKP; \*\*\*:solunum sistemi örnekleri; \*\*\*\*:.kan

Kültür negatif olgularda ve şüpheli pnömokok izolatlarının tanısında çeşitli moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar PCR yöntemi, hedef proteinlerin belirlenmesi, pnömolizin ve penisilin bağlayan protein (PBP) genlerinin saptanmasıdır.

*S.pneumoniae* bazı viridans grubu streptokoklarla benzer özelliğe sahiptir. Tür tanısında henüz altın standart yoktur; safrada erime ve optokine (etilhidrokuprein) duyarlılık tek başına yeterli değildir, dolayısıyla iki test beraber uygulanmalıdır. Optokin duyarlılığı ticari hazırlanmış iki farklı çaptaki (6 mm-10 mm) disk (5 µg) ile araştırılır. İnhibisyon zonunun, çapı 6 mm olan diskle >14 mm, 10 mm olanla > 16 mm olması duyarlılığı gösterir. Ancak zon çapları normal ve % 5 CO<sub>2</sub>'li ortamlarda farklı olabilir. Safrada erime, optokine duyarlılık deneyinden daha spesifiktir. Orta duyarlı olan şüpheli suşlar serolojik veya PCR yöntemleri ile belirlenmelidir. Bu yöntemler ülkemizde de uygulanmaya başlanmıştır<sup>(18,23)</sup>.

Salgıladığı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve otolitik enzimler bakterinin kısa sürede canlılığını yitirmesine neden olur. Safra indirekt etkilidir ve otolitik enzim aktivitesini artırarak erimeye yol açar. Ancak safrada eriyen bazı suşlar optokine dirençli, optokine duyarlı bazı suşlar da safraya dirençli olabilir (atipik pnömokoklar)<sup>(22)</sup>. Ayrıca bazı atipik viridans streptokoklar (*S.pseudopneumoniae*) oksijen konsantrasyonunun düşük olduğu ortamlarda >14 mm zon verebilir (optokine duyarlı)<sup>(3)</sup>. Ülkemizde henüz dikkat çeken<sup>(1,18)</sup> bu türler uluslararası bir çok yayına konu olmuştur.

Viridans streptokokların antibiyotiklere duyarlılık değerlendirilmesinde, başta penisilin olmak üzere disk difüzyon yöntemi standartları henüz belirlenmemiştir; dolayısıyla bu antibiyotiklere direnç MİK deneyi ile saptanır. Bu bakterilerin penisiline direnç oranı oldukça yüksek (% 50) olduğundan özellikle kanserli hastaların kan kültürlerinden izole edilen ve hatalı pnömokok tanısı alan suşlar direnç oranının yükselmesine yol açar.

## SEROTİP TAYİNİ

Bakteriyi fagositoz ve opsonizasyona dirençli kılan kapsül, virulansı sağlayan temel yapıdır. Tavşandan tipe özgül kapsül antijenleri ile elde edilen antiserumlar ile yapılan, Neufeld'in kapsül şişme reaksiyonuna göre bakterinin 90 serotipi saptanmıştır. Tip 3 oldukça geniş (>3 mm) ve mukoit, tip 1 ve 14 çok daha küçük çaplı (<1 mm) koloni oluştururlar. Serotip dağılımı yaşa, infeksiyon bölgesine ve coğrafik bölgelere göre fark gösterir. Ayrıca her serotip farklı invazyon özelliğine sahiptir.

İlk serotiplendirme 1940'larda Danimarka'da Lund tarafından yapılmıştır ve günümüzde Amerikan sisteminin tüm farklı gruplarını da içine alarak güncelliğini devam ettirmektedir. Numaralandırma Danimarka sisteminde antijenik yakınlığa (23B, 23F), Amerikan sisteminde ilk saptanma sırasına<sup>(1,2,3)</sup> göre yapılmıştır. Serotip 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 11A, 12F, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F erişkinlerden, serotip 1, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A ve 19F çocuklardan daha yoğun olarak izole edilmektedir<sup>(76)</sup>. Aşı hazırlanmasında bölgesel serotiplerin önemi büyüktür; içerik kapsül polisakaritlerinin bölgesel yoğunluğunu ve çocuklardaki izolasyon sıklığını yansıttığında koruyuculuk daha da yüksektir. Aşılar 2, 4, 7, 9, 11, 23 serotip içermesine göre çeşitli değerliklerde hazırlanır; en sık kullanılanlar uluslararası çalışmalarda en yoğun saptanan serotiplere göre 23 (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) ve 7 değerlikli (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) aşılardır<sup>(17)</sup>. Yalnız polisakarit içeren aşılar 2 yaş altı çocuklarda bağışıklık sağlamaz; bu nedenle polisakaritlerin proteinle konjuge edildiği konjuge aşılar hazırlanmıştır. Ülkemizde henüz ülkemiz serotiplerini ne oranda içerdiği bilinmeyen 23 değerlikli aşılar kullanılmakta, 7 değerlikli konjuge aşılar ise bulunmamaktadır. Bununla beraber Şener ve ark.<sup>(65)</sup> inceledikleri 212 pnömokok serotipinin 23 değerlikli aşı serotipleri ile paralellik gösterdiğini bildirmişlerdir.

Belirli serotipler belirli infeksiyonlardan daha sık elde edilir ve yine bazı serotipler, yüksek düzeyde dirençli, bazıları çoğul dirençlidir. Ülkemiz çocuklarında görülen menenjit, bakteriyemi, ortakulak iltihabı etkenleri ile yetişkinlerde infeksiyon yapan suşların hangi serotiplerde yoğunlaştığı, hangi serotiplerin daha dirençli olduğu henüz netleşmemiştir. Bununla beraber Kocagöz ve ark.<sup>(45)</sup> serotip 9 ve 10'un penisiline yüksek düzeyde dirençli olduğunu, Yenişehirli ve Şener<sup>(74)</sup> serotip 9'un çoklu direnç gösterdiğini bildirmişlerdir.

Ülkemizdeki serotip çalışmaları 1990'lı yıllarda başlar; elde edilen sonuçlar tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3:** Türkiye’de izole edilen suşların serotiplere dağılımı.

Kaynak /n	İzolasyon yılı ve yeri	Serotip	%, n.sayı
Şener ve Günalp <sup>63</sup> -1998 n:44 <sup>PD</sup>	1993-6 Ankara	23	30.2
		19	20.8
		9	17
		14	11.3
		6	3.8
		Tiplenmeyen	16.9
Şener ve ark. <sup>62</sup> -1998 n:155 Ç	1995-7 Ankara	6	16.78
		19	14.84
		9	11.61
		23	8.39
		3	7.10
		14	4.51
		18	3.23
		7	0.64
		Tiplenmeyen	32.90
		Kanra ve ark. <sup>40</sup> -1998 n:92 Ç	1997-8 Ankara
6	10		
9,15	7 (herbiri)		
23	5		
11	4		
8	3		
1, 4, 14, 18	2 (herbiri)		
5,7,17,20, 22	1 (herbiri)		
Aşı dışı	8		
Tiplenmeyen	23		
23B	n.10		
19A , 19F	n.8 (herbiri)		
14	n.7		
9V	n.6		
6A	n.5		
23F	n.4		
9A, 4, 11A, 15B, 1	n.2 (herbiri)		
3, 6B, 7, 9N, 16F, 10, 31, 33A	n.1 (herbiri)		
Gülây ve ark. <sup>31</sup> -2002 n:40	Ankara, İzmir	Tiplenmeyen	n.10
		23F, 9V	17.2 (herbiri)
		14	13.8
		19F, 23, 15B	10.3 (herbiri)
		19	20.4
Yenişehirli ve Şener <sup>74</sup> -2003 n:103 <sup>PD</sup>	1995-2001 Ankara	23	16.5
		9	7.8
		6,14	4.9 (herbiri)
		15	2.9
		1,20	1.9 (herbiri)
		4,5,7,10,18,22,33	1 (herbiri)
		Tiplenmeyen	25
		19F,6B	11.3 (herbiri)
		4, 14	9 (herbiri)
		9L, 23B, 3, 9A	6.8 (herbiri)
23F, 6A, 19C	4.5 (herbiri)		
10B,10A,33A,11B,17F,33C,7F,16F	2.2 (herbiri)		
Gürol ve ark. <sup>35</sup> -2004 n:44 (Ç+E)	İstanbul	19F	30.2
		6B	20.9
		3	16.29
		23F	11.6
		14	6.9
		18C, 5	4.6 (herbiri)
		7F,19V	2.3 (herbiri)
İlki ve ark. <sup>37</sup> -2004 n:43	İstanbul	23F, 19F, 6A, 14	
		19F	30.2
		6B	20.9
		3	16.29
		23F	11.6
		14	6.9
		18C, 5	4.6 (herbiri)
		7F,19V	2.3 (herbiri)
		23F, 19F, 6A, 14	
		19F	30.2
Kanra ve ark. <sup>39</sup> -1998 n:44 (Ç)	Ankara	23F, 19F, 6A, 14	
		19F	30.2
Kocagöz ve ark. <sup>45</sup> -1997 n:86 (E)	1992-95 Ankara	1, 19, 6, 9, 11	
		19, 23	
Kocagöz ve ark. <sup>44</sup> -2000 n:71	İstanbul, Ankara İzmir, Kayseri	19, 23	
		23, 19, 18	% 56.5
Bayraktar ve ark. <sup>9</sup> -2005 n:23K	2004-5 Malatya	23, 19, 18	
		23, 14, 9V	
Biçmen ve ark. <sup>16</sup> -2003 n:110	Ankara, İzmir	23, 14, 9V	
		23	n.19
Fırat ve ark. <sup>27</sup> -2005 n:72MN	Malatya, Kayseri, Trabzon	19	n.9
		Tiplenmemiş	n.4

<sup>PD</sup>: Penisilin dirençli; Ç:Çocuk; E:Erişkin; K:Kandan; MN:Menenjit etkeni; ( ) 3 serotipin toplamı

## ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

*S.pneumoniae* glikopeptit (vankomisin, teikoplanin), oksazolidinon (linezolid) ve florokinolon grubu antibiyotiklere duyarlı, aminoglikozitlere dirençli bakterilerdir. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/(NCCLS) önerilerine göre<sup>(21)</sup> tedavide ilk tercih edilen antimikrobikler (A grubu)

başta penisilin G olmak üzere eritromisin ve trimetoprim-sulfametoksazol (SXT)'dur. Ancak penisilin direncinin birçok ülkede alarm verecek boyutlara ulaştığı, aynı direnç mekanizması nedeniyle tüm beta-laktamlara çapraz direnç geliştiği ve bazı suşların yüksek düzeyde dirençli olduğu bildirilmektedir<sup>(29,32)</sup>. Bu durum yeni antibiyotik arayışlarını gündeme getirmektedir.

**Tablo 4:** *S.pneumoniae*'de çeşitli illere göre antibiyotik direnci (%).

Araştırmacı-yıl	İzolasyon yılı ve yeri	n	Penisilin				E	SXM	TET	KİN	K	SEF	KLİN
			YDD	DDD	Toplam								
Gür ve ark. <sup>33</sup> -2002	1996-7 Ankara,İstanbul, Kayseri,Trabzon	283	3.9	25.8	29.7	2.1 az	55.4				3.8		
Yenişehirli ve Şener <sup>74</sup> -2003	1995-2001 Ankara	212	7	41.5	48.5	13.7		18.9	1 cip	2.3	17.5cec 2.3 ctm		
Pınar ve ark. <sup>57</sup> -2004	1997-2001 Ankara	76 <sup>PD</sup>	15.8	84.2	100								
Ertuğrul ve Gür <sup>25</sup> -2002	Ankara	102 <sup>PD</sup>	18.6	81.3	99.9	34.3* kl		30.3 deok	0 lfx,mxf				
Köseoğlu ve ark. <sup>46</sup> -2002	Ankara	42 <sup>MD</sup>				n.37 kl.							27*
Şener ve Köseoğlu <sup>64</sup> -2004	1996-2002 Ankara	326 (136 <sup>PD</sup> ) 190 <sup>PH</sup>	7	34.7	41.7	(27.2* 22.8 kl) 5.8 E,kl			(0 tel) 0 tel				(14*) 7.9*
Gür ve ark. <sup>34</sup> -2004	2002-3 Ankara	260 <sup>SS</sup>	11.5	22.7	34.2	17.3 E, kl,az		21.5	1*tel 0 lfx				
Mamal-Torun ve ark. <sup>51</sup> -2001	1994-2000 İstanbul	200	5.5	25	30.5	20	28	12	11 ofx	16	17 cxm		
Öncü ve ark. <sup>53</sup> -2004	2000-1 İstanbul	85 <sup>I</sup>	11	35	46	18 kl 20 az	46		4 od(ofx) 0 lfx, tfx		20 cxm		
İlki ve ark. <sup>37</sup> -2004	2000-1 İstanbul	92	1	34.8	35.8	9.8 8.4	31.5			6.5	1 cro	4.3	
Küçükbasmacı ve ark. <sup>49</sup> -2003	1999-2001 İstanbul	83	10.8	25.3	36.1	7.2 kl			0 mfx, gfx, lfx				
Uzuner ve ark. <sup>71</sup> -2005	2004 İstanbul	112	5.4	33.9	39.3	15.2	41.1	16.1	1.8 ofx 0 lfx		9.8		
Zarakolu ve ark. <sup>78</sup> -2003	1999-2000 İstanbul, Ankara	142	0.7	38.7	39.4	16.1*	80.1*						
Biçmen ve Gülay <sup>14</sup> -2003	2001-2 İzmir	71	4.2	30.9	35.1	23.9	45	33.8	0 cip	12.6	23.9		
Aydemir ve ark. <sup>5</sup> -2005	2003-4 İzmir	155	1.3	15.5	16.8								
Biçmen ve ark. <sup>16</sup> -2003	İzmir, Ankara	110	9	72.7	81.7								
Tuncer ve ark. <sup>68</sup> -2005	2001-3 Konya	89	4	15	19	16	49		4 lfx	4	3 ctm	8	
Sürücüoğlu ve ark. <sup>60</sup> -2004	1999-2003 Manisa	145 <sup>TRP</sup>	1.4	18.6	20	17.2	17.9		0	0.7	4.1 cec 0.7 cro	8.3	
Zer ve ark. <sup>79</sup> -2003	2001-2 Gaziantep	86	9.3	15.1	24.4								
Bayram ve ark. <sup>10</sup> 2005	2004-5 Gaziantep	104	23	0	23	39.4*E, 39.5*az 33.5 kl			5.8 ofx 6.7 cip 0 lev,mox				
Eşel ve ark. <sup>26</sup> -2004	1998-2003 Kayseri	17 <sup>MD</sup>		n.8	n.8	0 tel		n.15	1 lfx (od)	1			
Bayraktar ve ark. <sup>8</sup> -2005	Malatya	45 <sup>T</sup>	0	9	9	0	15.5	6.6	0 mxf	2			4
Özakın ve ark. <sup>54,55</sup> -2003	2000-3 Bursa	115**	1.7	22.2	23.9	17.4 E,kl 6.1 az			0.9*ofl 0 lfx				
Yaman ve ark. <sup>73</sup> -2004	Adana	61	7	36	43	28*	55	22	2 lfx	12	8 cro	21	
Fırat ve ark. <sup>27</sup> -2005	Malatya, Kayseri, Trabzon	72 <sup>MN</sup>	0	8.3		2.8	26.4		2.8 cip 2.8 lfx	1.4	0 cro		

PD:Penisilin dirençli; PH:Penisilin duyarlı; MD:Makrolit dirençli; E:eritromisin; SXM:trimetoprim-sulfametoksazol; TET:tetrasiklin; KİN:kinolonlar; K:kloramfenikol; SEF:sefalosporinler; KLİN:klindamisin; kl:klaritromisin; az:azitromisin; deok:deoksitetrasiklin; cip:siprofloksasin; lfx:levofloksasin; ofx:ofloksasin; gfx:gatifloksasin; mxf:moksifloksasin; tfx:trovafloksasin; cec:sefaklor; cxm:sefuroksim; ctm:sefotaksim; cro:seftriakson; od:orta duyarlı; \*:orta duyarlı dahil; SS:solunum sistemi; T:taşıyıcı; i:invaziv suşlar; \*\*:penisilin direnci 284 suşta bakılmış; TKP:toplumda kazanılan pnömoni suşları; YDD:yüksek düzey direnç; DDD:düşük düzey direnç; MN:menenjit etkeni; ( ):penisilin dirençli 136 suşta bakılmış.

Menenjit gibi hayatı tehdit eden infeksiyonlarda penisilin, sefotaksim, seftriakson, meropenem ve vankomisin test sonuçlarının bildirilmesi önerilir. Ancak ampisilin, ampisilinsulbaktam, amoksisilin, sefepim, sefotaksim, seftriakson, sefuroksim, imipenem ve meropenem duyarlılığında disk difüzyon standart zon çapları henüz belirlenmediğinden değerlendirilmede yalnız MİK sonuçları geçerlidir<sup>(21)</sup>.

Direnç oranları antibiyotik tüketim alışkanlığına bağlı olarak ülkelere göre fark gösterir. Örneğin komşumuz Yunanistan’da<sup>(56)</sup> 2002 yılında izole edilen 110 suşun % 58.1’i [% 34.5 düşük düzeyde direnç (DDD)+% 23.6 yüksek düzeyde direnç (YDD)] penisiline, % 53.5’i eritromisine; İran’da<sup>(67)</sup> 61 suşun % 80.4’i (% 62.3 DDD+% 18.1 YDD) penisiline oldukça yüksek oranda dirençli bulunmuştur. Yayılım klonal (dirençli suşların yayılımı) veya horizontal (direnç genlerinin bakteriden bakteriye nakli) olabilir. Klonal yayılım, dirençli suşların hastanelerde, yoğun bakım ünitelerinde, ülkeler ve kıtalar arasında yayılmasını sağlayan çok önemli bir problemdir. Aşılama ve etkenin kısa sürede saptanarak tedavi edilmesi, yayılmayı engelleyici önemli faktörler arasındadır.

Türkiye’de özellikle son yıllarda izole edilen suşların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları tablo 4’de verilmiştir.

### Beta-laktam antibiyotiklere direnç

Penisilin, tedavide ilk tercih edilen antibiyotik olduğundan, ülkemizde yapılan ilk çalışmalarda genellikle yalnız penisilin direnci aranmış, diğer antibiyotikler denenmemiştir. Bu nedenle ülkemiz suşlarının çoğul direnç oranları hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca hasta ve taşıyıcı grupları arasındaki direnç farklılığı, dirençli suşların serotipleri de bilinmemektedir. Pnömonoklardaki beta-laktam direnci  $\beta$ -laktamaza bağlı değildir; duyarlılığın azalması veya yok olması transpeptidazlarda (penisilin bağlayan proteinler, PBP) meydana gelen mutasyon sonucu ortaya çıkar. Dirençli suşlar aynı zamanda diğer beta-laktamlara, makrolitlere, tetrasikline ve SXT’e de dirençli olabilir (çoğul direnç). Bu grubun bir başka özelliği de bakteri otolizinerini aktive ederek erimeye yol açmasıdır.

Penisiline direnç taramaları 1  $\mu$ g veya 5  $\mu$ g’lık oksasiline diskleri ile yapılır ve duyarlılık zon çapları sırasıyla  $\geq 20$  mm ve  $\geq 26$  mm’dir (MİK < 0.06  $\mu$ g/ml)<sup>(21,38)</sup>.

Disk çapına göre 19 ve 25 mm’den küçük zon verenler penisiline duyarlı, orta duyarlı veya yüksek düzeyde dirençli olabilir. Gerçek penisilin direnci MİK belirlenerek saptanır<sup>(21)</sup>;  $\geq 20$  mm’lik zon verenler sefaklor, sefepim, sefiksim, sefotaksim, sefprozil, seftriakson, sefuroksim, imipenem, meropenem, ertapenem ve lorakarbefe de duyarlı kabul edildiğinden antibiyograma gerek yoktur<sup>(21)</sup>. Ancak kan, BOS, periton-plevra sıvıları, eklem sıvısı, ortakulak sıvısı gibi örneklerden üretilen suşlarda penisilin, seftriakson, sefotaksim,

meropenem, vankomisin duyarlılıkları MİK deneyi ile belirlenmelidir. Bunun yanında in-vitro sonuca göre yapılan her tedavinin başarılı olmadığı da hatırlanmalıdır; böyle olgularda kültür tekrarlanmalı ve tedavi protokolu değiştirilmelidir.

Dünyada penisiline duyarlılığın azaldığı ilk olarak 1960’lı yılların sonlarına doğru farkedilmiş ve dirençli ilk suş 1967’de Avusturalya’dan bildirilmiştir. Türkiye’de saptanan ilk suşlar ise muhtemelen 1990’lı yıllara aittir<sup>(69)</sup>. Oysa günümüzde 2002-2005 yıllarına ait yayınlar incelendiğinde penisiline yüksek düzey direncin % 23<sup>(10)</sup>, düşük düzey direncin % 41.5<sup>(74)</sup> ve % 72.7<sup>(16)</sup>, toplam direncin % 81.7’e<sup>(16)</sup> yükseldiği görülmektedir (Tablo 4).

Ülkemizde geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç % 0-20 arasındadır ve bu suşlar genellikle penisiline dirençli suşlardır (Tablo 4).

### Makrolitlere direnç

Pnömonoklar önceleri genel olarak makrolitlere duyarlı bakteriler arasında yer alıyordu. Ancak son yıllarda bazı ülkelerde giderek artan penisilin direncine paralel olarak, çalışmalara göre değişmekle beraber, 14 üyeli makrolitlerle, azitromisine de direnç artışı saptanmaktadır<sup>(15)</sup>. Bu nedenle penisiline dirençli suşlarla oluşan infeksiyonlarda makrolit uygulaması sakıncalıdır<sup>(18)</sup>. Direnç azitromisin ve klaritromisinin yaygın kullanımına bağlıdır. Eritromisin, makrolit grubun temsilcisi olduğundan azitromisin, klaritromisin ve diritromisin direncini de belirler<sup>(50)</sup>. Eritromisin A’nın yarı sentetik bir türevi olan ketolit grubundan telitromisin özellikle solunum yolu infeksiyonlarında etkilidir; ayrıca MİK değeri de çok düşüktür<sup>(46)</sup>. Ancak makrolitlere orta duyarlı bir suşun telitromisine de yüksek düzeyde direnç gösterdiği bildirilmiştir<sup>(51)</sup>.

Ülkemizde saptanan direnç oranları % 40’lara ulaşmıştır (Tablo 4).

Makrolit direncine yol açan çeşitli risk faktörleri tablo 5’de verilmiştir.

**Tablo 5:** *S.pneumoniae*’de makrolit direncine yol açan risk faktörleri<sup>(51)</sup>.

Risk faktörleri
Makrolit kullanımı (son 1-3 ay)
Penisiline direnç
Yoğun bakım ünitesinde tedavi
Tekrarlayan orta kulak iltihabı
Orta kulak ve sinüslerin kaynak olması
Hastanede tedavi
Etken bakterinin belirli serotiplerden olması (6A, 6B, 14, 23F, 19F)
Bakterinin belirli coğrafik bölgede yaygın bulunması
Klonal yayılma (hastane, bakım evleri)

### Eritromisin direnç fenotipleri

Uluslararası çalışmalarda direnç fenotipleri ve bu fenotiplerin epidemiyolojisi ayrıntılı olarak bildirilirken, ülkemizde yapılan çalışma sayısı oldukça azdır ve son on yıla aittir. Pnömonoklarda makrolit direncinden sorumlu başlıca 2 mekanizma vardır (Tablo 6). Bunlar rRNA'yı metile eden enzim tarafından hedef yerinde meydana gelen değişiklik, ikincisi antibiyotiğin aktif olarak dışarı atılması (eflüks) mekanizmalarıdır. Devamlı veya indüklenme sonucu salgılanan metilaz, makrolitin hedef bölgesine bağlanmasını engelleyerek dirence neden olur. Makrolit direncini kodlayan genler *erm* ve *mef* genleridir ve bunlar kromozom, plazmit veya konjugatif transpozonlar üzerinde kodlanırlar. Ükelere göre değişmekle beraber dirençten sorumlu gen genellikle *ermB* (*ermAM*)'dir. Konjugatif transpozonlar üzerinde yer alan bu gen *S.sanguis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Streptococcus pyogenes* *erm* genleri ile >% 95 homoloji gösterir. İlk defa *S.sanguis* plazmitinde saptanan *ermAM* pnömonoklara özgül değildir; diğer streptokoklarda, stafilokoklarda, enterokoklarda ve *E.coli*'de de bulunur. *S.pyogenes*'de bulunan *ermTR* *S.pneumoniae*'de henüz gösterilememiştir. İlk defa Yunanistan'da gösterilen *ermA*'nın nükleotit sırası *S.pyogenes* *ermTR*'si ile aynıdır<sup>(50)</sup>.

**Ribozomda hedef yerinde meydana gelen değişiklik (MLS<sub>B</sub> fenotipi):** Eritromisin MİK değeri oldukça yüksek (>64 mg/L) olan bu fenotipte bakteri aynı zamanda makrolit (ketolitlere duyarlı), linkozamit (klindamisin) ve streptogramine de dirençlidir (MLS<sub>B</sub> direnci) (çapraz direnç). Bu fenotipin c (yapısal) (cMLS<sub>B</sub>) ve i(indüklenbilir) (iMLS<sub>B</sub>) olmak üzere iki tipi vardır. Dirençten sorumlu gen genellikle *ermB* (eritromisine dirençli metilaz, eritromisin ribozomal metilaz), nadiren *ermA*'dır. *ErmB* genine sahip

bir suş aynı zamanda *ermA* genine de sahip olabilir. Genler genellikle konjugatif transpozonların nakliyle kazanılır<sup>(50)</sup>.

**Dışarı atım mekanizmasında değişiklik (eflüks mekanizma, M fenotipi):** Bu mekanizmada bakteri 14-15 üyeli makrolitlere dirençli, 16 üyeli makrolitlerle, linkozamit ve streptogramin B'ye duyarlıdır; ayrıca eritromisin MİK değeri de oldukça düşüktür (MİK 1-32 µg/mL). Genellikle kromozom üzerinde yer alan ve konjugasyonla transfer edilen *mef* geni tarafından kodlanır. *S.pyogenes*'de *mefA*, *S.pneumoniae*'de *mefE* adı verilen bu genler % 90 homoloji gösterir<sup>(50)</sup>.

Çok az suşta (% 1-3) saptanan diğer bir fenotip *ermB* ve *mefE* genleri bulunmadığı halde bakterinin eritromisin ve klindamisine gösterdiği yapısal dirençtir. *erm* ve *mef* bakterilerde tek tek buldukları gibi, bazı suşlarda beraber, aynı veya farklı genetik yapılar üzerinde bulunabilir<sup>(50,52)</sup>. Dağılımları ve yoğunlukları coğrafik bölgelere göre farklılık gösterir. Örneğin 7 Avrupa ülkesinden 11 laboratuvarı kapsayan bir çalışmada *ermB*'nin Yunanistan ve Almanya dışında yaygın olduğu bildirilmiştir<sup>(58)</sup>.

**Tablo 6:** *S. pneumoniae*'de makrolit direnç mekanizmaları ve özellikleri<sup>(50)</sup>.

Direnç mekanizmaları	
Hedef yerinde (ribozom) modifikasyonu: MLS <sub>B</sub> fenotipi	Eritromisin ribozom metilasyonu ( <i>erm</i> ) geni
	Kromozom, plazmit veya konjugatif transpozonlarla taşınır
	Eritromisin MİK değeri yüksek (>64 µg/mL)
	Makrolitlere, linkozamitlere ve streptograminlere çapraz dirençli
Dışa atım modifikasyonu: M fenotipi	Makrolit dışa atım geni ( <i>mefE</i> )
	Kromozomal; konjugasyonla transfer edilebilir
	Eritromisine direnç orta düzeyde (MİK 1-32 µg/mL)
	16 üyeli makrolitlerle, linkosamidler ve streptograminlere etki göstermez
Yeni mutasyonlarla (non- <i>ermAB</i> , non- <i>mefE</i> )	

**Tablo 7:** Türkiye'de bildirilen makrolit direnç fenotip ve genotipleri\*.

Kaynak no.	n	EDSS	Direnç fenotipi	n	Direnç genleri	ermB	ermA	mefA	ErmB+mefA	Mutant
Köseoğlu ve ark. <sup>47</sup>	669	91 (13.6)	cMLS <sub>B</sub>	57	57	0	0			
			iMLS <sub>B</sub>	19	19	0	0			
			M	15	0	0	15			
Şener ve Köseoğlu <sup>64</sup>	326	45 (% 13.8)	cMLS <sub>B</sub>	22						
			iMLS <sub>B</sub>	15	35	0	0			
			M	8	0	0	5			
Eşel ve ark. <sup>26</sup>	525	17 (% 3.2)			10		6			
					40	38	2			
					30	28	2		4	
						% 77.8		% 17.8		
Pınar ve ark. <sup>57</sup>	PD 76	18 (% 23.6)	cMLS <sub>B</sub>	11						
			iMLS <sub>B</sub>	5						
			M	2						

EDSS:Eritromisine dirençli suş sayısı; DDD:düşük düzey direnç; YDD:yüksek düzey direnç; PD:penisiline dirençli; \*:yüzde olarak belirtilmeyenler sayısal değerlerdir.

Ülkemizde *S.pneumoniae* fenotiplerini belirleyen araştırma sayısı henüz çok sınırlı olduğundan direnç genlerinin yaygınlığı hakkında yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır. Bununla beraber *ermB*’ye bağlı direncin, çoğu Avrupa ülkelerinde olduğu gibi, daha yaygın olduğu saptanmıştır<sup>(15,26,30,34,47,57,64)</sup> (Tablo 7).

**Fenotip tayini:** Çift disk difüzyon yöntemi ile eritromisin (15 µg), klindamisin (2 µg) ve streptogramin B (25 µg) diskleri kullanılarak belirlenir<sup>(12)</sup>.

### Diğer antimikrobiklere direnç

Tedavide (A) grubu içinde bulunan trimetoprim-sulfametoksazol (SXT)’e direnç yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda ilk sırada yer alır. Ülkemizdeki oranlar % 8.4 - 76.1 arasında değişmektedir<sup>(32,43,68,73,78)</sup>. Tetrasikline direnç genel olarak orta düzeydedir (% 6.6-33.8) (Tablo 4) ve duyarlı suşlar aynı zamanda doksisisiklin ve minosikline de duyarlı kabul edilirler<sup>(21)</sup>. Direnç genellikle penisiline dirençli suşlarda saptanır.

*S.pneumoniae* birinci kuşak kinolonlara doğal dirençlidir, ancak nadir bazı suşlar siprofloksasin, ofloksasin ve pefloksasine duyarlı bulunabilir. Üçüncü kuşak kinolonların temel özelliği *S.pneumoniae*’ye etkili olmalarıdır; bu nedenle 4. kuşak kinolonlarla birlikte ‘solunum yolu kinolonları’ veya ‘yeni kinolonlar’ olarak da adlandırılırlar. Kinolonlara saptanan direnç, daha önce bildirilmemiş, nadir ve/veya teknik hatalardan kaynaklanan sonuç olarak değerlendirilmeli ve doğrulanmalıdır<sup>(21)</sup>. Bu grubun farklı bir özelliği de bir florokinolon direncinin diğer florokinolonlar için geçerli olmamasıdır. Levofloksasin gibi yeni kinolonların MİK’leri çok düşüktür; ancak siprofloksasine dirençli suşların gatifloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin MİK değerleri oldukça yüksek saptanmaktadır.

Kloramfenikol üçüncü tedavi seçeneği (C) içinde yer alan ve direnç oranı % 0.7-16 arasında değişen bir antibiyotiktir<sup>(32,68)</sup>. CLSI önerilerine göre orta duyarlı suş değerlendirilmesi bulunmamaktadır<sup>(21)</sup>.

Glikopeptit ve oksazolidinon grubu antibiyotikler tüm pnömokoklara etkilidir; henüz dünyada ve ülkemizde vankomisin ve linezolid dirençli suş bildirilmemiştir. Vankomisin zon çapı 17 mm, linezolid zon çapı 21 mm’den küçük suşlar bir referans laboratuvarına gönderilerek doğrulanmalıdır<sup>(21)</sup>.

**Çoğul direnç:** Penisiline dirençli suşların çoğu makrolit, tetrasiklin, kinolon grupları ile kloramfenikol, klindamisin ve SXT gibi farklı antibiyotiklere de direnç gösterebilir (çoğul direnç)<sup>(68)</sup>. Direnç kazanımında konjugasyon ve transpozonların önemi büyüktür. En sık saptanan çoğul direnç penisilin, makrolit ve SXT’e karşı görülür. Genellikle

belirli serotiplere ait dirençli suşlar, araştırmalara göre değişmekle birlikte, daha çok çocuklarda görülür. Bildirilen direnç oranları Manisa’da % 4.8<sup>(60)</sup>, Ankara’da % 40<sup>(57)</sup>, % 40.7<sup>(74)</sup>’dir.

### KAYNAKLAR

1. Aktaş Z, Can B, Berkiten R: Dikkat: Safrada eriyen optokine duyarlı, psaA PCR negatif alfa-hemolitik Gram pozitif kok (Gemella ?), ANKEM Derg 2005;19(Ek 1):56.
2. Altındış M, Aktepe OC, Çetinkaya Z, Beştepe G: Huzurevi sakinleri ve personeline A grubu beta-hemolitik streptokok ve orofarengal pnömokok taşıyıcılığı, ANKEM Derg 2002;16(2):116.
3. Arbiq JC, Poyart C, Trieu-Cuot P et al: Accuracy of phenotypic and genotypic testing for identification of Streptococcus pneumoniae and description of Streptococcus pseudopneumoniae sp. nov, J Clin Microbiol 2004;42(10):4686-96.
4. Aslan G, Emekdaş G, Delialioğlu N, Bayer M: Kreş çocukları ve huzurevinde kalan yaşlılarda orofarengal Streptococcus pneumoniae taşıyıcılığı ve izole edilen suşlarda penisiline direnç, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005;35(2):85-90.
5. Aydemir Ş, Şamlıoğlu P, Tünger A, Çilli F, Özinel MA: Streptococcus pneumoniae kökenlerinde penisiline direnç, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005;35(2):91-7.
6. Aydın S, Öksüz L, Öngen B, Aydın D, Gürler N: Hemokültürden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç: 2003’de durum, ANKEM Derg 2004;18(Ek 1):5.
7. Aydın N, Sarı C, Okyay P ve ark: Aydın ili’nde 7-14 yaş grubu çocuklarda A grubu beta-hemolitik streptokok, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Staphylococcus aureus taşıyıcılığı ve beden kitle indeksi, İnfeksiyon Derg 2002;16(4):427-34.
8. Bayraktar MR, Durmaz B, Kalcıoğlu MT, Fırat M: Malatya ilindeki kreşlerde bulunan sağlıklı çocuklarda nasofarengal Streptococcus pneumoniae taşıyıcılığı, İnfeksiyon Derg 2005;19(3):315-8.
9. Bayraktar MR, Fırat M, Ersoy Y, Durmaz B: Kan ürünlerinden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik duyarlılığı ve serogrup tayini, ANKEM Derg 2005;19(Ek 1):39.
10. Bayram A, Koçoğlu E, Ekşi F, Balcı İ: Pnömokoklarda makrolit ve florokinolonlara direnç, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005;35(4):284-90.
11. Baysal B, Arslan U, Tuncer İ: Kreş çocukları ve huzurevi yaşlılarında orofarengal Streptococcus pneumoniae taşıyıcılığı ve bu suşların penisilin ve diğer antibiyotiklere direnci, ANKEM Derg 2002;16(4):441-4.
12. Berkiten R: Streptococcus pyogenes’de direnç fenotipleri ve 1970-2001 tarihleri arasında Türkiye’de izole edilen suşlarda direnç, ANKEM Derg 2003;17(4):429-34.
13. Berkiten R: The evaluation of Streptococcus pneumoniae strains isolated from lower respiratory tract infections in Istanbul retrospectively (1995-2001), 3. Balkan Conference of Microbiology, Özet kitabı



- s.474, İstanbul (2003).
14. Biçmen M, Gülay Z: Antibiotic susceptibility patterns and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in İzmir, Turkey, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(Suppl 1):356.
  15. Biçmen M, Gülay Z: Eritromisin dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarının makrolid direnç mekanizmaları ve moleküler epidemiyolojisi, 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı s.264, Kuşadası (2004).
  16. Biçmen M, Gülay Z, Gür D, Watson A, Musher D: Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, *Clin Microbiol Infect Dis* 2003;9(Suppl 1):157.
  17. Briles DE, Swiatlo E, Edwards K: Vaccine strategies for *Streptococcus pneumoniae*, "Stevens DL, Kaplan EL (eds): *Streptococcal Infections: Clinical Aspects, Microbiology, and Molecular Pathogenesis*" kitabında s.419-33, Oxford University Press, Oxford (2000).
  18. Can B: Solunum yolu örneklerinde *Streptococcus pneumoniae*'nin saptanmasında optokin disk duyarlılığı, safrada erime ve PCR yöntemlerinin yeri, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul (2004).
  19. Can B, Berkiten R: Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* suşları, *ANKEM Derg* 2005;19:(Ek 1):40.
  20. Can B, Berkiten R: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from lower respiratory tract infections and their resistance to some antibiotics in the year 2004 in Istanbul, 23. World Congress of Pathology and Laboratory Medicine (XXIII. World Congress of WASPaLM), Abstract Book s.166, İstanbul (2005).
  21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/NCCLS: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Suppl., M100-S15, Wayne, PA (2005).
  22. Dowson CG: What is a pneumococcus, "Tuomanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG (eds): *The Pneumococcus*" kitabında s. 3-14, ASM Press, Washington (2004).
  23. Durmaz R, Özerol IH, Kalcıoğlu MT, Öncel S, Aşgın N, Direkel S: Nazofarinks örneklerinde üç solunum yolu patojeninin multipleks polimeraz zincir reaksiyon (PZR) yöntemiyle araştırılması, 29. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve özet kitabı P11-07, Antalya (2000).
  24. Erdoğan H, İnan N, Nazik H, Öngen B, Gürler N: Çocuklarda alt solunum yollarından izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2004;18(1):12-8.
  25. Ertuğrul N, Gür D: Penisiline dirençli *S.pneumoniae*'nin çeşitli antimikrobik ilaçlara in vitro duyarlılığı, 5. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Özet kitabı s.159, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No.41, İstanbul (2002).
  26. Eşel D, Bozdoğan B, Sümerkan B, Appelbaum PC: Makrolitlere dirençli *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve direnç mekanizmaları, 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı s.143, Ankara (2004).
  27. Fırat M, Ersoy Y, Eşel D ve ark: Menenjit etkeni pnömokoklara karşı bazı antibiyotiklerin MİK değerlerinin belirlenmesi ve suşların serotiplendirilmesi, 12. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.212, Antalya (2005).
  28. Genç L, Berkiten R: 2001 yılında acil Mikrobiyoloji laboratuvarında alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* suşları, 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Özet kitabı s.147, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No.46, İstanbul (2004).
  29. Gonullu N, Berkiten R: Antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Istanbul, *Int J Antimicrobial Agents* 2000;16(1):77-8.
  30. Gülay Z, Biçmen M, Gür D: Resistance mechanisms to macrolide antibiotics in erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, 13th ESCMID, Abstracts s.376, Glasgow (2003).
  31. Gülay Z, Biçmen M, Gür D, Musher D: Penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarının moleküler epidemiyolojisi, 5. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Özet kitabı s.139, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No.41, İstanbul (2002).
  32. Gür D, Güçiz B, Haşçelik G et al: *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in Turkey, *J Chemother* 2001;13(5):541-5.
  33. Gür D, Özalp M, Sümerkan B et al: Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicentre study in Turkey, *Int J Antimicrobial Agents* 2002;19(3):207-11.
  34. Gür D, Ünal S, Türkiye E-basket-II Çalışma Grubu: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*'in çeşitli antibiyotiklere in-vitro direnç oranları (E-basket II sürveyansının Türkiye sonuçları), 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı s.264, Kuşadası (2004).
  35. Gürol Y, Berkiten R, Georgopoulos A: Alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının serotiplendirilmesi, *ANKEM Derg* 2004;18(4):213-5.
  36. Gürol Y, Turhan E, Berkiten R: Antimicrobial resistance to newer quinolones of bacterial strains isolated from community-acquired pneumoniae and acute exacerbations of chronic bronchitis, *Infect Dis J Pakistan* 2005;14(3):77-9.
  37. İlki A, Akbenlioğlu C, Yağcı A, Söyletir G, Bakır M: Solunum yolu infeksiyonu olan çocuklarda nazofarinksde *Streptococcus pneumoniae* kolonizasyon epidemiyolojisi, *Mikrobiyol Bül* 2004;38(1-2):1-7.
  38. Jehl F, Chomarat M, Weber M, Gérard A: De l'Antibiogramme à la Prescription, p.58, BioMerio yayını, Marey L'Etoilei, France (2003).
  39. Kanra G, Erdem G, Ceyhan M, Klugman KP, Vasas A: Serotypes and antibacterial susceptibility of pneumococci isolated from children with infections in Ankara in relation to proposed pneumococcal vaccine coverage, *Acta Paediatr Jpn* 1998;40(5):437-40.
  40. Kanra G, Özalp M, Gür D: Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a children's hospital, 8th International Congress of Infectious Diseases, Abstracts p.188, Boston (1998).
  41. Karakaş A, Öncül O, Çavuşlu Ş: Toplu yaşam merkezlerinde bulunan 2-6 yaş grubu çocuklar ile 20 yaş grubu yetişkinlerin nazofarengal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılık oranlarının karşılaştırılması, 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Özet kitabı s.145, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No.47, İstanbul (2004).

42. Kaygusuz A: Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2001;15(1):132-9.
43. Kılıç A, Başustaoğlu A, Özyurt M, Güney Ç, Aydoğan H: Klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının penisilin direnci ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 2001;15(2):243-7.
44. Kocagöz S, Gür D, Altun B et al: Epidemiology of penicillin resistant Streptococcus pneumoniae in Turkey, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstracts, Poster No:1813, Toronto (2000).
45. Kocagöz S, Gür D, Ünal S: Erişkin yaş hasta grubundan izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının antimikrobiyal direnci ve serotip dağılımı, ANKEM Derg 1997;11(2): 96.
46. Köseoğlu Ö, Özenen İ, Haşçelik G, Şener B: Streptococcus pneumoniae suşlarında makrolid, linkozamid, oksazolidinon ve ketolit direnci, 5. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Özet kitabı s.158, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No.41, İstanbul (2002).
47. Köseoğlu Eser Ö, Şener B, Gür D, Bryskier A: Streptococcus pneumoniae izolatlarında makrolid direnç mekanizmaları, 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Özet kitabı s.146, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No.47, İstanbul (2004).
48. Küçükateş E: 2000-2001 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü’nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar, ANKEM Derg 2002;16(2):115.
49. Küçükbasmacı 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 Antimicrob Agents 2003;22(5):497-501.
50. Lynch III JP, Martinez FJ: Clinical relevance of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae for community-acquired pneumoniae, Clin Infect Dis 2002;34(Suppl 1):27-46.
51. Mamal Torun M, Bahar H, Alkan E: Streptococcus pneumoniae kökenlerinde penisiline ve diğer antimikrobik maddelere direnç, ANKEM Derg 2001;15(1):109-13.
52. Montanari MP, Mingoia M, Cochetti H, Varaldo PE: Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant pneumococci in Italy, J Clin Microbiol 2003;41(1):428-31.
53. Öncü S, Punar M, Eraksoy H: Comparative activities of  $\beta$ -lactam antibiotics and quinolones for invasive Streptococcus pneumoniae isolates, Chemotherapy 2004;50(2):98-100.
54. Özakin C, Güler H, Sınırtaş M, Oral B, Gedikoğlu S: Comparison of the in vitro activity of macrolide and quinolones antibiotics against Streptococcus pneumoniae isolates at Uludağ University Hospital, Bursa, Turkey, 3. Balkan Conference of Microbiology, Özet kitabı s.477, İstanbul (2003).
55. Özakin C, Yılmaz E, Sınırtaş M, Güler H, Töre O, Gedikoğlu S: Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae at Uludağ University Hospital, Bursa, Turkey, 3. Balkan Conference of Microbiology, Özet kitabı s.476, İstanbul (2003).
56. Paraskakis I, Petridou E, Chrissakis A et al: Pneumococcal acute otitis media in children: Surveillance in an area of central Greece during 2002, 3. Balkan Conference of Microbiology, Özet kitabı s.301, İstanbul (2003).
57. Pinar A, Koseoglu O, Yenisehirli G, Sener B: Molecular epidemiology of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in a university hospital, Ankara, Turkey, Clin Microbiol Infect 2004;10(8):718-23.
58. Reinert RR, Ringelstein A, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Schmitz FJ: Molecular epidemiology of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae isolates in Europe, J Clin Microbiol 2005;43(3):1294-300.
59. Sümerkan B: S.pneumoniae ve enterokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası, ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):61-5.
60. Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Gazi H, Özkütük N, Çelik P, Özbakkaloğlu B: Toplum kökenli pnömonilerden soyutlanan Streptococcus suşlarında penisilin direnci, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(3):151-6.
61. Şaltoğlu N, Taşova Y, Yılmaz G et al: Toplumda edinilmiş pnömoni: etyoloji ve pronostik faktörler, 28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı P.19-336, Antalya (1998).
62. Sener B, Arıkan S, Ergin MA, Günalp A: Rate of carriage, serotype distribution and penicillin resistance of Streptococcus pneumoniae in healthy children, Zentrabl Bakteriöl 1998;288(3):421-8.
63. Şener B, Günalp A: Trends in antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in children in a Turkish hospital, J Antimicrob Chemother 1998;42(3):381-4.
64. Şener B, Köseoğlu O: Comparative in vitro activity of antiribosomal agents on penicillin-susceptible and-resistant Streptococcus pneumoniae in relation to the resistance genotypes, Int J Antimicrob Agents 2004; 24(1):39-42.
65. Şener B, Yenisehirli G, Köseoğlu Ö, Haşçelik G, Günalp A: Streptococcus pneumoniae suşlarında antimikrobiyal direnç ve serotip dağılımı, 5. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Özet kitabı s.157, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını No.41, İstanbul (2002).
66. Şıklar Z, Ünsal R, Dallar Y: Çocukluk çağı toplum kaynaklı pnömonilerinde kan kültürlerinin incelenmesi, ANKEM Derg 2002;16(2):114.
67. Tavakoli A, Yazdani R, Oshaghi M: Penicillin susceptibility testing of Streptococcus pneumoniae by oxacillin disk screening method and standard broth microdilution method, 10th Scientific Meeting of European Society of Chemotherapy and Infectious Diseases, Abstracts P5, Wien (2003).
68. Tuncer İ, Arslan U, Fındık D, Ural O: Klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında artan penisilin direnci ve bazı antibiyotiklere karşı direnç durumu, ANKEM Derg 2005;19(1):35-8.
69. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE: Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci, Mikrobiyol Bül 1992;26(4):307-13.
70. Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Ecemiş T: Huzurevinde kalan yaşlılarda Streptococcus pneumoniae taşıyıcılığı ve bu kökenlerde penisilin direnci, İnfeksiyon Derg 2001;15(1):67-71.
71. Uzuner A, İlki A, Gündoğdu E et al: Sağlıklı çocuklarda Streptococcus pneumoniae taşıyıcılığı, antibiyotik direnci ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi, ANKEM Derg 2005;19(Ek 1): 6.
72. Willke A, Saltoğlu N, Erdoğan S, Klimik Derneği Antibiyotik Çalışma

- Grubu: Pnömonoklarda penisilin direnci: Bir metaanalitik değerlendirme, X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Özet kitabı P-10/53, Adana (2001).
73. Yaman A, Kibar F, Büyükçelik Ö, Dündar IH: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, ANKEM Derg 2004;18(Ek 1):2.
74. Yenişehirli G, Şener B: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci ve serotip dağılımı, Mikrobiyol Bül 2003;37(1):1-11.
75. Yıldız O, Çalışkan A, Alp E, Sümerkan B, Doğanay M: Toplum kaynaklı pnömoni: Etiyoloji, prognoz ve tedavi, İnfeksiyon Derg 2005;19(3): 287-96.
76. Yother J: Capsules, "Tuomanen EI, Mitchell TJ, Morrison DA, Spratt BG (eds): The Pneumococcus" kitabında s. 30-48, ASM Press, Washington (2004).
77. Yurdakul AS, Calisir HC, Atasever M, Ordulu L, Ogretensoy M: Resistance to penicillin among the *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, Eur Respir J 2001;18(2):436.
78. Zarakolu P, Söyletir G, Gür D, Ünal S: Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey, Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 2003;9(12):1257-8.
79. Zer Y, Orhan G, Çeliksöz C, Bayram A, Balcı İ: Çeşitli vücut sıvılarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığının E test ile araştırılması, İnfeksiyon Derg 2003;17(4):433-5.