

# ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARININ AMPİRİK TEDAVİSİNİN PLANLAMASINDA ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: TÜRKİYE VE DÜNYADAKİ MEVCUT DURUM VE MÜCADELE STRATEJİLERİ

Mustafa Kemal HACIMUSTAFAOĞLU<sup>1</sup>✉, Nezahat GÜRLER<sup>2</sup>✉, Serhat ÜNAL<sup>3</sup>✉

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, BURSA

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZ

*Antimikrobiyal direnç (AMD) kötü klinik sonuçlar, artmış rekürren enfeksiyon ve ölüm riski nedeniyle çok önemli, dünya genelinde prevalansı hızla artan bir sorundur. Son yıllarda aşırı ve akılcı olmayan antibakteriyel kullanımına bağlı artan direnç gelişimi sorununa karşın gelişen teknolojiye rağmen yeni bir antibakteriyel ilaç kullanıma alınmamıştır. Bu durum AMD probleminin hızla büyümesine neden olmaktadır. Türkiye ESAC-Net kapsamındaki tüm Avrupa ülkeleri arasında en yüksek oranda antibakteriyel ilaç kullanımına sahip ülke konumundadır. Solunum yolu enfeksiyonları oldukça yaygın ve yüksek antibiyotik kullanım oranları açısından hastane kaynaklı enfeksiyonlarda olduğu kadar, toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavisi için de süregiden bir sorun ve AMD önleme stratejileri için zorlu bir alandır. Gerek birinci basamak gerekse hastane düzeyinde aşırı ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi için alınacak tedbirlerin AMD ile mücadelede rolü büyüktür. Bu derlemede, üst solunum yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinin planlamasında genelde göz ardı edilen AMD, Türkiye ve dünyadaki mevcut durum ve mücadele stratejileri açısından ele alınacaktır.*

**Anahtar sözcükler:** antimikrobiyal direnç, antibiyotik kullanımı, solunum yolu enfeksiyonları

## ABSTRACT

### Antimicrobial Resistance in the Planning of the Empirical Therapy of Upper Respiratory Tract Infections: Current Situation and Treatment Strategies in Turkey and in the World

*Antimicrobial resistance (AMR) is a very important problem with increasing prevalence worldwide and poor clinical outcomes due to recurrent infections and risk of death. In spite of the increased development of antibiotic resistance due to excessive and irrational antibacterial use in recent years, a new antibacterial drug has not been developed despite the developing new technologies. This situation causes rapidly growing AMR problem. As a country among all ESAC-net European countries, Turkey has the highest rate of antibacterial drug use. Respiratory tract infections are a common problem in terms of high prevalence and high rates of antibiotic use, as well as an ongoing problem for the treatment of community-acquired and hospital-acquired infections and represent a challenge for AMR prevention strategies. Approaches to prevent excessive and irrational use of antibiotics at both the primary and hospital levels have a significant role in combating AMR. In this review, AMR which is generally ignored in the planning of empirical treatment of upper respiratory tract infections will be evaluated in terms of the current situation and strategies to combat, in Turkey and in the world.*

**Keywords:** antimicrobial resistance, antibiotic use, respiratory tract infections

**İletişim adresi:** Mustafa Hacımustafaoğlu. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA  
GSM: (0532) 441 91 98  
e-posta: mkemal@uludag.edu.tr

Alındığı tarih: 27.11.2018, Yayına kabul: 06.12.2018

Yazarların Orcid ID noları: M. K. H. 0000-0003-4646-660X, N. G. 0000-0002-1134-658X, S. Ü. 0000-0003-1184-4711

## GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç (AMD), mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişerek antimikrobiyal ajanların etkisiz kalması olarak tanımlanır. AMD, fenotipik veya genotipik direnç şeklinde olabilir. Genetik direnç, doğal (kromozomal) veya edinsel (kromozomal mutasyon ve horizontal transfer yoluyla ekstrakromozomal) olabilir. Klinik sorun oluşturan AMD, genellikle edinsel gelişir ve bakteriler arasında horizontal transfer yoluyla ekstrakromozomal olarak kazanılır. Mikroorganizmaların genetik yapılarını değiştirerek direnç kazanma özellikleri, antimikrobiyal ajanlara karşı verdikleri savaşta en önemli doğal güçleridir. Öte yandan, kontrolsüz antibiyotik kullanımı antibiyotiklerin çevresel ve ekolojik etkilerinin de olabilmesi nedeniyle bir hasta için reçete edilen bir antibiyotiğin, birçok hastada doğrudan veya dolaylı yollarla kolonizasyon durumunu etkileyebilmesine bağlı olarak, AMD gelişiminin çok yönlü bir şekilde ivme kazanmasına neden olmaktadır<sup>(37,82)</sup>. 2009 da yapılan bir çalışmada bakteriyel genom sekans analizlerinin incelenmesiyle 400 farklı bakteri tipinde 20.000'den fazla potansiyel direnç geninin saptandığı bildirilmiştir<sup>(40)</sup>. Antibiyotiklere çoklu dirençli (MDR) mikroorganizmalarının bazıları çok virulan seyredebilir ve/veya invaziv enfeksiyona yol açabilir. ABD'de, AMD bakterilere bağlı olarak yılda en az 23.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir ki, bu yaklaşık 7/100.000 gibi önemli bir mortalite insidansına karşı gelir<sup>(2)</sup>. Ayrıca AMD ülke çapında önemli bir ekonomik yük de oluşturur. ABD'de MDR bakterilere bağlı ve yüksek mortalite ile sey-

reden enfeksiyonların tahmini ekonomik yükü >20 milyar dolar/yıl olarak tahmin edilmiştir<sup>(16,48)</sup>.

Son yıllarda aşırı ve uygunsuz antibakteriyel kullanımına bağlı olarak AMD gelişimi giderek artmaktadır. Ancak gelişen teknolojiye rağmen yeni antibakteriyel ilaç geliştirme çalışmaları ihtiyacı karşılayabilecek düzeyde değildir. Bu nedenle AMD sorunu hızla büyümekte ve bu olumsuz durum en azından bazı çoklu dirençli mikroorganizmalara karşı yüzyıl öncesi çaresizliğe dönüşün olası sinyallerini vermektedir<sup>(83)</sup>. Dirençli mikroorganizmalar daha çok hastanelerde görülmesine rağmen, giderek topluma da yayılmaktadır. Bu durum tehlikenin boyutunu potansiyel olarak daha da arttırır. Dolayısıyla AMD; hastalar, sağlık hizmeti sağlayıcıları, ilaç sanayi ve toplum paydaşlarının tümünü etkileyen, global ölçekte bir sorun olupsağlık hizmetinin tüm düzeylerinde AMD ile mücadelenin öncelikli konumda olması gerektiği vurgulanmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antibiyotik direncinin 21.yy'ın en önemli üç halk sağlığı tehdidinden biri olduğunu öne sürmektedir<sup>(3)</sup>.

## TÜRKİYE'DE ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARI VE AMD

Akut üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) genellikle virüs kaynaklıdır. Viral enfeksiyonlarda antibiyotiklerin klinik semptomları iyileştirme veya sekonder bakteriyel enfeksiyonları önlemede rolü yoktur<sup>(36)</sup>. Buna rağmen, çoğu viral olan ve büyük oranda kendiliğinden düzelen bu hastalık grubunda, hastalarının üçte ikisinden fazlası gereksiz antibiyotik tedavisi

almaktadır<sup>(11,46)</sup>. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı vücut florasını bozmakta ve sıklıkla uzun süre devam edebilen dirençli suşların oluşmasına ve ardından toplumda yayılmasına neden olmaktadır. TEB 2016 yılı raporuna göre; antibiyotiklerin tüm satılan ilaçlar içindeki pazar payı ortalama %10 kadar olup, ilaç grupları arasında beşinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde yazılan her üç reçetenin birinde antibiyotik yer almakta olup, Türkiye OECD ülkeleri arasında günlük kullanım miktarına göre antibiyotik tüketiminde birinci sırada yer almaktadır<sup>(79)</sup>. Oldukça yaygın bu hastalık grubunda aşırı ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi için alınacak tedbirlerin, toplumdan kazanılmış solunum yolu patojenlerinde AMD sorunu ile mücadelede rolü büyüktür.

## **Toplum kaynaklı üst solunum yolu infeksiyonlarında etkenler ve AMD**

### ***Streptococcus pneumoniae* (Pnömonokok)**

#### Direnç mekanizmaları

*S.pneumoniae* suşlarında penisiline direnç, penisilin bağlayan proteinlerdeki değişikliklerle ilgilidir. Penisilinler ve diğer beta-laktamlara direnç gelişmesinden PBP-1a, PBP-2x, PBP-2a, PBP-2b genleri sorumludur. Geniş spektrumlu sefalosporinlerin PBP-1a ve PBP-2x'e afiniteleri daha yüksektir ve sefalosporinlere direnç bu genlerdeki değişikliklerle ilişkilidir<sup>(20,30,85)</sup>.

#### Penisilin direnci

*S.pneumoniae*'de penisilin direnci tüm dünyada önemli bir sorundur ve Türkiye dahil birçok ülkede 1980'li yıllardan beri

saptanan dirençli suşlar her geçen gün artış göstermektedir<sup>(8,28,70)</sup>. Bazı ülkelerde kontrollü antibiyotik kullanımı başta olmak üzere bazı önlemler alınarak direncin artışı kontrol altına alınmış ve direncin düşüş gösterdiği gözlenmiştir<sup>(1,30)</sup>. Ülkemizde *S.pneumoniae* suşlarında henüz yüksek düzeyde olmasa da orta düzeyde penisilin direnci söz konusudur ve dirençli suşlar giderek artmaktadır. Penisiline dirençli pnömokok suşları ilk kez 1992 yılında Ankara'dan Tunçkanat ve ark.<sup>(78)</sup> tarafından bildirilmiş; % 26.3 orta düzeyde, % 7.3 yüksek düzeyde direnç saptanmıştır. Bunu izleyen yıllarda çeşitli merkezlerden, gittikçe artan sayıda penisiline dirençli suşlar bildirilmeye başlanmış; penisiline orta düzeyde direncin % 51'lere, yüksek düzeyde direncin % 15'e yükseldiği bildirilmiştir<sup>(70,77)</sup>.

#### Makrolid direnci:

Pnömonoklarda penisiline dirençli suşların artmasıyla, alternatif antimikrobiklerin daha fazla kullanılmasına bağlı olarak makrolidler başta olmak üzere diğer antimikrobiklere de direnç gelişmeye başlamıştır. Çapraz direnç nedeniyle eritromisine dirençli suşlar klaritromisin, azitromisin gibi diğer makrolid grubu antibiyotiklere de dirençli olurlar<sup>(22,26)</sup>. Makrolidlere direncin, giderek artmakta olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur<sup>(49,64)</sup>. Avrupa Antimikrobiyal Direnç İzleme Sistemi'nin (EARSS) 2005 yılı verilerine göre, Türkiye'deki pnömokoklarda eritromisin direnç oranı %10 iken, bu oran 2008 yılında % 29'a yükselmiştir<sup>(21,22)</sup>.

Antibiyotik Direnç Sürveyansı (SOAR) Türkiye de dahil olmak üzere, Orta Doğu, Afrika, Latin Amerika, Asya-Pasifik ve

Bağımsız Devletler Topluluğu genelinde 2002 yılından bu yana AMD izlemine hedeflemiş ve devam eden bir sürveyans çalışmasıdır<sup>(68,73)</sup>. SOAR çalışmasının Türkiye bacağına makrolid direncinin 2002-2009 döneminde % 14.7'den giderek % 17.3 ve % 38.1'e, 2011-2013 döneminde ise %49'a çıktığı bildirilmiştir.

#### Çoğul direnç:

Penisilin dirençli pnömokoklarda, diğer antibiyotiklere de direnç gelişmekte ve yüksek düzeyde penisiline dirençli bulunan suşlarda tetrasiklin, eritromisin ve kloramfenikole de direnç saptanmaktadır<sup>(61)</sup>. Ülkemizde penisiline duyarlı suşlarda, eritromisin, kloramfenikol ve TMP/SMX'e direnç oranları sırasıyla % 2, % 9 ve % 13 olarak bulurken, penisiline düşük düzeyde dirençli suşlarda, bu oranları sırasıyla % 28, % 7 ve % 86 olarak rapor edilmiştir<sup>(69)</sup>. Bir diğer çalışmada penisilin duyarlı suşlarda eritromisin, kloramfenikol, tetrasiklin ve TMP/SMX direnci sırasıyla % 1.3, % 0, % 16.5 ve % 24.0 olarak bulunmuşken, penisilin orta derecede dirençli suşlarda bu oranlar sırasıyla % 13.6, % 9.1, % 45.4 ve % 77.3 olarak bulunmuştur<sup>(35)</sup>. Bir diğer çalışmada pnömokoklarda izolatların % 12.4'ünün eritromisin, tetrasiklin ve TMP/SMZ'ye çoklu direnç gösterdiği bulunmuş<sup>(34)</sup> ve bir başka çalışmada 50 *S.pneumoniae* kökeninin tamamının, disk difüzyon yöntemiyle makrolid grubu antibiyotiklere (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), % 88'inin klinik damasına dirençli bulunduğu rapor edilmiştir<sup>(72)</sup>.

#### ***Haemophilus influenzae***

Toplum kaynaklı solunum yolu infek-

siyonlarının en önemli etkenlerinden olan *Haemophilus influenzae* beta laktam antibiyotikler başta olmak üzere birçok antibiyotiğe duyarlı iken, günümüzde direnç problemi bu bakterilerde de yaşanmaktadır.

#### Direnç mekanizmaları:

Ampisilin direnci beta laktamaz oluşumu ile ilgilidir. Beta laktamaz enzimini kodlayan genler plazmidlerle taşınarak ampisiline direncin gelişmesine neden olmuştur. *H.influenzae* ve diğer *Haemophilus* cinslerinde saptanan ampisilin direncinden TEM-1 tipi beta laktamazlar sorumludur. TEM-1 tip beta laktamazlar 3 mega daltonluk transpozonlarla taşınır. *H.influenzae*'da ilk kez 1981'de saptanan fakat nadir olarak bulunan ROB-1 adı verilen ikinci tip beta laktamaz bulunabilir.

*H.influenzae* suşları arasında ampisiline dirençli, ancak beta laktamaz oluşturmayan suşlar (BLNAR) da bulunmaktadır. Çoğu ülkede çok seyrek karşılaşılan bu suşlarda direnç, hücre duvarında bulunan penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklik veya hücre duvarının antimikrobik maddeye afinitesinin azalması ile ilişkilidir.

#### Ampisilin direnci

Günümüzde birçok ülkede kontrollü antibiyotik kullanımının dışında, 2000'li yıllarda *H.influenzae* tip b aşısının rutin aşılama takvimlerine alınması ve aşılamanın yaygınlaşmasıyla bu bakterilerle infeksiyonların ve bununla ilgili olarak beta laktamaz oluşturan suşların ve AMD'nin azaldığı belirtilmektedir. Öte yandan bazı ülkelerde bu yıllarda bile yüksek oranlar bildirilmiştir<sup>(25,27,31)</sup>.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda da

özellikle 2000'li yılların başında *H.influenzae* suşlarında beta laktamaz oluşumu bölgeler, merkezler arasında çok çeşitlilik göstermiştir. 1987-2002 yılları arası yapılmış olan çalışmaların derlendiği bir yazıda ampisilin direncinin % 0-% 37 oranında bulunduğu bildirilmiştir<sup>(9)</sup>.

#### Amoksisilin-klavulanik asit direnci

SOAR çalışmasında beta-laktamaz pozitif *H.influenzae* suşlarında bile amoksisilin-klavulanik asit duyarlılık (Clinical and Laboratory Institute (CLSI) ve yüksek doz pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) kriterlerine göre) % 95.7 bulunmuştur<sup>(68)</sup>.

#### Makrolid direnci

Makrolid grubu antibiyotikler in vitro ortamda *H.influenzae* üzerinde etkilidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda makrolidlerin *H.influenzae*'da etkinliği konusunda değişken sonuçlar saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada<sup>(7)</sup> üst solunum yolu infeksiyonu düşünülen 0-6 yaş grubu çocuklardan izole edilen ve % 42.4'ü serotip b olan suşların klaritromisin ve azitromisine direnç oranlarını sırasıyla % 50 ve % 4.5 olarak bulunmuş, diğer çalışmalarda da azitromisine direnç bulunmazken<sup>(29,45,52)</sup>, klaritromisine % 2.7<sup>(45)</sup> direnç saptanmıştır.

#### *Moraxella catarrhalis*

Solunum yolu infeksiyonlarında *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*'dan sonra en önemli etkenlerdendir. *M.catarrhalis* suşlarında penisilin G'ye duyarlılık 1980'li yıllarda % 80'den fazla iken son yıllarda beta laktamaz oluşturan suşların oranının % 95'in üzerine çıktığı bildirilmektedir<sup>(74)</sup>. Beta

laktamaz oluşturan suşlar kromozomal olarak kodlanan BRO-1 veya BRO-2 enzimlerini oluşturarak penisilin, ampisilin ve amoksisiline direnç gösterirler<sup>(74)</sup>. *M.catarrhalis* penisilin, ampisilin ve amoksisiline oluşturdıkları beta laktamaz nedeniyle dirençli olmalarına rağmen, diğer antibiyotiklere duyarlıdırlar<sup>(74)</sup>.

#### **A grubu beta hemolitik streptokoklar (*Streptococcus pyogenes*)**

Günümüzde birçok bakteride antibiyotiklere direnç önemli bir sorun iken, A grubu beta hemolitik streptokoklara penisilin G, kullanıma sunulduğu 1940'lı yıllardan bu yana hala en etkili antibiyotik olup, henüz direnç gelişmemiştir<sup>(16)</sup>.

#### **Son 10 yılda Türkiye'de solunum yolu patojenlerinde antimikrobiyal direnç durumuna genel bakış: SOAR çalışmaları**

SOAR çalışmalarının 10 yıllık bulgularını topluca ele alındığında solunum yolu patojenlerinde AMD sorunu açıklıkla ortaya koyulabilir.

SOAR-Türkiye 2002-2009 bulgularına göre<sup>(73)</sup>:

- Toplum kökenli SYE etkeni olarak 900 *S. pneumoniae* izolatu için 2002 ve 2009 yılları arasında duyarlılık oranlarında; penisilinde (% 74.7'den % 46.2'ye), sefaclorda (% 85.3'den % 53.5'e; p<0.001) ve klaritromisinde (% 85.3'den % 61.9'a; p<0.001) belirgin (yaklaşık % 50-60) azalma varken, amoksisilin/klavulanik asit duyarlılığında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (% 100'den % 97.7'ye; p=0.116).

- İncelenen 930 *H.influenzae* izolatında ampisilin (% 90.8-95.5), amoksisilin/klavu-

lanik asit (%99.5-100.0), klaritromisin (% 95.2-100.0) ve sefaklor (% 90.4-99.2) için % 90'ın üzerinde duyarlılık bulunmuş; sadece sefaklor duyarlılığında zamanla anlamlı azalma (% 99.2'den % 90.4'e; p<0001) bildirilmiştir.

SOAR-Türkiye 2011-2013 sonuçlarına göre<sup>(68)</sup>:

- Test edilen 339 *H.influenzae* izolatında beta-laktamaz pozitifliği % 6.8 iken, % 9.1 oranında beta-laktamaz negatif + ampisilin-dirençli (BLNAR) izolata rastlanmıştır<sup>(56)</sup>. Test edilen 333 *S. pneumoniae* izolatına göre penisilin (% 38), eritromisin (% 51) ve sefuroksim (% 47 ve 65) için düşük; amoksisilin/klavulanik asit, seftriakson (% 76 ve 97) ve levofloksasin (% 98) için ise yüksek duyarlılık gösterilmiştir.

- 2011-13 yılı verilerinde, *S.pneumoniae* izolatlarında önceki SOAR bulgularına göre, eritromisin direncinde artış (2004-2005'deki %15.6'ya karşı % 45.8)<sup>(80)</sup> ve sefaklor aktivitesinde azalma (2002-2003'deki % 85.3'e

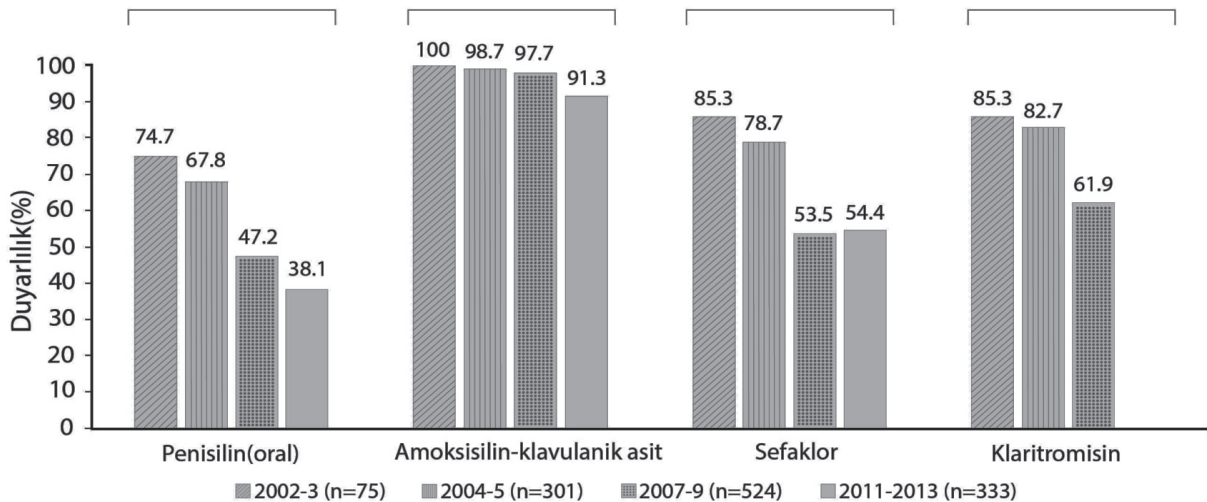
karşı % 54.4'e)<sup>(71)</sup> mevcut iken, amoksisilin/klavulanik asite direnç gelişimi daha az düzeydedir (duyarlılık 2002-2003'deki % 100'e karşı % 91.3)<sup>(70,73)</sup>.

- Yüksek duyarlılık (>% 95) gösteren diğer ajanlar ise sadece seftriakson ve levofloksasindir<sup>(68)</sup>.

SOAR çalışmasına göre 2002-2013 Gram (+) bakteri izolatlarında antimikrobiyal duyarlılık profilleri Şekil 1<sup>(73)</sup> ve Şekil 2'de<sup>(68)</sup> özetlenmiştir.

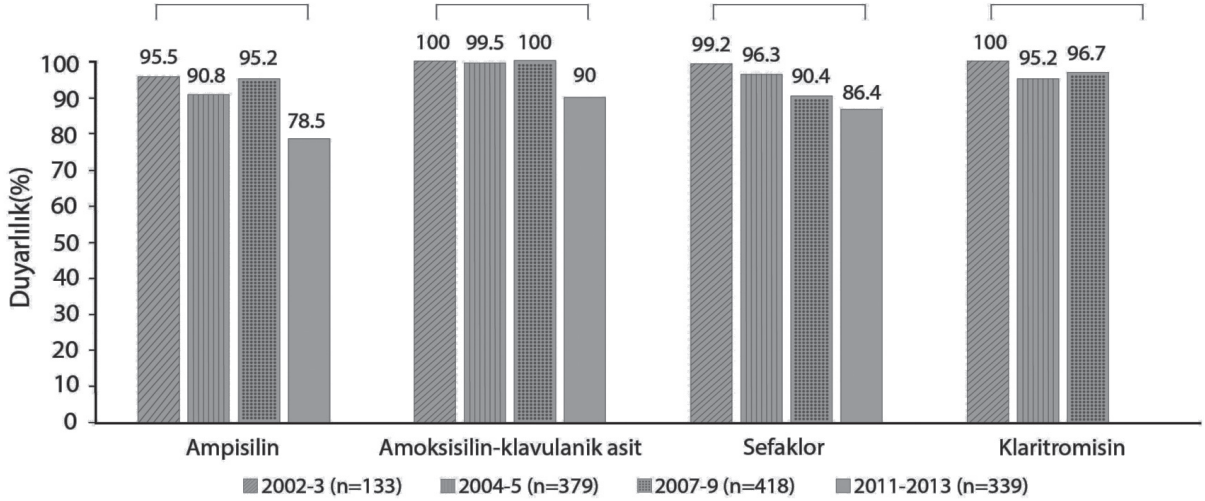
Türkiye hem antibiyotik kullanım oranı hem de belli başlı respiratuvar patojenlerin direnç paternleri açısından diğer Avrupa ülkelerine göre istisnai verilere sahiptir<sup>(68)</sup>. En çarpıcı farklılık *S.pneumoniae* için 2012 EARS-Net raporunda<sup>(24)</sup> belirtilen Avrupa geneli (% 11.9) ve Avrupa'daki en yüksek oranlara (Malta % 39.8, Romanya % 37.2, Bulgaristan % 28.6) göre daha yüksek (% 61.8) ve giderek artış eğilimi gösteren penisilin direncidir<sup>(68,73)</sup>. Pnömonoklar için penisilin direnç oranlarını belirtirken

**2002-2003, 2004-2005, 2007-2009 ve 2011-2013 yılları arasında Antimikrobiyal duyarlılık (CLSI)**



Şekil 1. *S.pneumoniae* duyarlılık eğilimleri (SOAR 2002-2013).

### 2002-2003, 2004-2005, 2007-2009 ve 2011-2013 yılları arasında Antimikrobiyal duyarlılık (CLSI)



Şekil 2. *H. influenzae* duyarlılık eğilimleri (SOAR 2002-2013).

ve/veya kıyaslar ken CLSI/EUCAST standart yaklaşımlar belirtilmeli ve kıyaslamaların buna göre yapılması uygundur. Oranların ve yorumlarının; 2008'deki CLSI sınır değişiminden önceki yıllar ve sonrasında veya EUCAST'a göre farklı olabileceği ve oral penisilin direnç oranlarıyla menenjit için belirtilmiş olan penisilin direnç oranlarının birbirinden farklı olabileceğinin akılda tutulması gerekir. Beta-laktamaz pozitif *H.influenzae* oranları, ülkelerarası değişkenlik göstermekte; örneğin Kore'de % 52.4 iken, Türkiye'de düşük seyretmektedir (% 6.8)<sup>(5,54,70)</sup>. Buna karşın BLNAR suş oranında yükseklik (% 9.1) mevcuttur<sup>(70,87)</sup>. Makrolid direnci de Türkiye'de Avrupa ortalamasına göre daha yüksektir (% 49'a karşın % 17), ve bir artış eğilimi söz konusudur<sup>(24,68)</sup>. Ayrıca levofloksasine direnç oranı (% 3.5), Avrupa (% 1), ABD (% 0) ve 2003 Türkiye (% 0) bulgularına göre daha yüksektir<sup>(19,57,68,87)</sup>. Global bir çalışmada pnömokoklarda bebeklerde yüksek penisilin

(% 79.6) ve eritromisin (% 68.0) duyarlılığı bildirilmiştir<sup>(32)</sup>. Öte yandan SOAR 2012-13 verileri penisilin duyarlılığının çocuklarda erişkinlere göre daha düşük olduğuna ve amoksisilin-klavulanik asit hariç bazı oral ajanların (sefakolor, sefpodoksim, sefuroksim ve penisilin) çocuklardan alınan *S. pneumoniae* izolatlarında daha az etkili olduğuna işaret etmiştir<sup>(68,70)</sup>.

Türkiye Avrupa'da en yüksek antibiyotik kullanım oranına; ilaç grupları bazında penisilinlerde dördüncü, sefalosporinlerde birinci, makrolidlerde dokuzuncu, kinolonlarda dördüncü en yüksek kullanım oranına sahip ülkedir<sup>(81)</sup>. Aşırı antimikrobiyal kullanımı direnç gelişiminin ana tetikleyicisidir. Bu aşırı kullanımının birçok antibiyotik için tespit edilen yüksek düzey ve geniş çaplı *S.pneumoniae* direncine yol açması şaşırtıcı değildir<sup>(68)</sup>.

Öte yandan, diğer patojenler için değişken bir direnç paterni söz konusudur. Örneğin makrolid duyarlılığı *M.catarrhalis*

için azalmış, *H.influenzae* için azalmamıştır. Keza *H.influenzae*'da beta-laktamaz pozitif izolat oranı düşük, BLNAR oranı ise yüksek seyretmiştir<sup>(68)</sup>. Dolayısıyla, SOAR verileri, Türkiye'de AMD dinamiklerini anlayabilmek için ülkeye özgü sürveyans verilerine ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir<sup>(68,73)</sup>.

### **Türkiye'de antibiyotik kullanımı**

Türkiye'de antibiyotikler ilaç piyasasının % 20'sini oluşturmakta, ayaktan başvuran hastalara en sık reçete edilen ilaçlar arasında yer almakta ve akılcı olmayan antibiyotik kullanım oranının ise oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir<sup>(53)</sup>. "Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017" bünyesinde yayınlanan 2015 yılı "Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketimi Araştırma Raporu"na göre ülkemizde en fazla tüketilen antibakteriyel ilaç grupları; beta laktamaz inhibitörü içeren penisilin kombinasyonları, 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, kinolon ve makrolidlerdir<sup>(80)</sup>. Sağlık Bakanlığı Reçete Bilgi Sistemi 2016 raporlarına göre 2013-2015 yılları aile hekimi ve diğer hekimlere ait toplam e-reçeteler arasında, antibiyotik bulunduran reçete oranları % 30'ların üzerindedir (Bkz. Sağlık Bakanlığı Reçete Bilgi Sistemi 2016; <https://rbs.saglik.gov.tr/>).

Türkiye Doğu Avrupa Ülkeleri arasında en yüksek antibiyotik kullanım oranına sahiptir. İlaç grupları bazında bakıldığında, penisilinlerde dördüncü, sefalosporinlerde birinci, makrolidlerde dokuzuncu, kinolonlarda dördüncü en yüksek kullanım oranı gösteren ülkedir<sup>(80,81)</sup>.

## **ÜSYE'DE AMD GELİŞİMİ VE ÖNLENMESİNDE KRİTİK ÖNEME SAHİP FAKTÖRLER**

### **1. Tanı koyma ve viral-bakteriyel infeksiyon ayrımında zorluk**

Solunum yolu infeksiyonları için potansiyel etiyolojik mikroorganizmalar olan *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *S.aureus* solunum yollarında, normal florada kolonize olarak bulunur<sup>(58)</sup>. Bu nedenle kolonizasyon veya solunum yolu infeksiyonu etkeni olduğu ayrımını yapmak kolay değildir. Ek olarak, ÜSYE çoğunlukla viral orijinli olup, komplikasyonlu seyreden olguların dışında tedavi tamamen semptomatiktir. Bazı ayırt edici klinik bulguları olmakla birlikte klinik seyir genellikle benzer olduğundan ve birinci basamakta genelde tanı testleri yapılmadığı için, viral ve bakteriyel infeksiyonları birbirinden ayırmak güç olabilir.

### **2. Ampirik tedavi seçiminin zorlukları**

Teorik olarak, doğru klinik tanını yapılması ve bakteriyel etiyolojinin belirlenmesi, doğru antibiyotiğin doğru doz ve uygun aralıklarla verilmesi için zorunludur. Ancak pratikte birçok olguda gerçek etken olan mikroorganizmanın mikrobiyolojik tespiti sıklıkla yapılamadığından çoğu respiratuvar infeksiyon ampirik olarak tedavi edilmektedir. Ampirik tedavinin başarısı büyük ölçüde sorumlu ajan ve direnç profillerine dair lokal veya en azından bölgesel ya da global AMD verilerinin bilinmesine bağlıdır<sup>(68,73)</sup>. Ampirik tedavi seçiminde dirençli suşlar dahil tüm olası patojenlerin göz önünde bulundurulması önemlidir. Tedavi önerisi maksimal bakteriyel eradikasyonun farmakokinetik/farmakodinamik



(FK/FD) öngördürücülerini kullanarak, bakteriyel eradikasyonun hedeflenmesi esasına göre şekillendirilmeli ve lokal direnç paternleri ile uyumlu olmalıdır<sup>(6)</sup>.

### 3. ÜSYE’de penisilin dışı antibiyotik kullanımı: sefalosporinler ve makrolidler

Beta-laktam antibiyotiklerin atipik etkenlere karşı etkisiz oluşu ve yapılan değişik çalışmalarda *H.influenzae* suşlarında yüksek oranda beta-laktamaz aktivitesinin tespit edilmesi nedenleriyle tek başlarına ampirik tedavide kullanılmalarının uygun olmayacağı görüşü mevcuttur<sup>(76)</sup>. Makrolid antibiyotikler ve doksisisiklinin tek başına ampirik kullanılmalarının ise pnömokoklardaki yüksek direnç nedeniyle problem oluşturabileceği belirtilmektedir<sup>(76)</sup>. Penisilin direncinden farklı olarak makrolid direncinin kliniğe yansıyan ve tedavi başarısızlıklarına neden olan bir fenomen olmasından hareketle<sup>(41)</sup>, solunum yolu infeksiyonlarında ampirik tedavide atipik ve diğer bakteriyel etken olasılığı yüksek ise beta laktam antibiyotiklerin bir makrolid ile kombinasyonu uygun olabilir<sup>(76)</sup>.

### 4. Direnç profili hakkında bilgi eksikliği ve yeterli çalışma yapılmaması

AMD’nin ortaya çıkmasında ve yayılmasında direnç gelişimine yol açan koşul ve risklere dikkat etmemenin ve bilgi eksikliğinin büyük rolü vardır. Antimikrobiyal ilaç duyarlılığı paternlerine dair oldukça çok sayıda çalışma olmasına rağmen, AMD’nin klinik hastalık yüküne ve maliyetlerine yönelik çok az çalışma mevcuttur<sup>(47)</sup>. AMD dinamik bir problemdir ve klinik uygulama rehberleri sürekli yeni direnç verileri dikkate alınarak güncellenmektedir. Bu nedenle

5-10 yıl önceki çalışmaların sonuçları yeni gelişen AMD özellikler dikkate alındığında güncel klinik pratik açısından yetersiz olabilmektedir<sup>(47)</sup>.

Yeni antibiyotik geliştirilmesi çalışmaları henüz başarılı olamadığından, mevcut ajanların MDR patojenlerin tedavisinde sinerjistik kombinasyonlar ile yeni kullanım biçimleri bulunmasına yönelik ileri araştırmalara, mevcut ilaçların kullanımlarını optimize etmek için farmakolojik özelliklerine dair daha çok bilgi edinmeye ve bakteriyel patojenlerin ve duyarlılıklarının daha erken belirlenerek hedefe yönelik tedavi ile direnç gelişimi riskinin azaltılmasını sağlayacak daha iyi tanısal testlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır<sup>(43)</sup>.

### 5. Hastane ve toplum kökenli infeksiyonlarda AMD

Eş-zamanlı yüksek antibiyotik tüketimi, kritik hastaların tedavisi ve patojenlere yoğun maruziyet nedeniyle hastaneler direnç gelişimi için yüksek riskli alanlardır. Hastaneler, dirençli mikroorganizmaların yayılımı ve dirençli genlerin yatay transferi için de ideal bir ortam sunarlar<sup>(63,71)</sup>. Dolayısıyla AMD gelişimin önlenmesi yaklaşımlarının yanı sıra, MDR mikroorganizmaların hastane ve diğer sağlık hizmeti kurumlarında yönetimi çok önemlidir<sup>(63,71)</sup>. Ancak toplum kaynaklı infeksiyonların da akılcı yönetimi AMD önlenmesinde önemlidir. Örneğin dirençli mikroorganizmaların toplum kaynaklı pnömoni (TKP) etyolojisinde de önemli role sahip olduğu, uygunuz antibiyotik kullanımının TKP için de yaygın olduğu ve mortalite ile bağlantılı olabileceği, bu durumun tedavi açısından getirdiği zorlukların hastane kökenli infek-

siyonlar kadar büyük çaplı olduğu gittikçe daha çok anlaşılmaktadır<sup>(4,15,59,62)</sup>. Bu açıdan, toplum kaynaklı izolatların sürveyans çalışmalarına hastane izolatlarına göre daha seyrek dahil edilmesi ve buna bağlı olarak toplumdaki direnç oranları hakkında daha az bilgi edinilmesi önemli bir sorundur<sup>(4)</sup>.

## 6. Bakteriyel eradikasyon ve klinik iyileşme

Endokardit, menenjit, osteomyelit ve nötropenik hastalardaki infeksiyonlar gibi çok sayıda infeksiyonda klinik etkililik için aktif bakteriyel eradikasyon bir gerekliliktir. Günümüzde solunum yolu infeksiyonlarında da optimal klinik başarı için bakteriyel eradikasyonun sağlanması gerektiğine dair klinik kanıtlar mevcuttur. Solunum yolu infeksiyonlarında artan antibiyotik direnç oranları patojenlerin standart tedavi rejimleri ile eradikasyonunu önlemekte, bu durum dirençli suşların tedavinin bitimini takiben tekrar kolonizasyonuna ve popülasyonda dirençli klonların yayılımında artışa neden olmaktadır<sup>(18)</sup>. Bu nedenle, solunum yolu infeksiyonlarında antibiyotik seçiminde, toplumsal zeminde daha geniş düşünülmesi, dirençli organizmaların infeksiyon sahası ve nazofarenkste taşıyıcılığının devam etme olasılığı akılda tutulmalı ve FK/FD parametrelerin tedavinin bakteriyel eradikasyon potansiyelini öngördürücü rolünden faydalanılması önemlidir<sup>(18)</sup>.

## 7. Viral infeksiyonlarda uygunsuz antibiyotik kullanımı ve klinik düzelme

Antibiyotiklerin viral infeksiyonların tedavisinde ve sonrasında bakteriyel infeksiyon gelişimini önlemede, birkaç istisna dışında, kullanımı olmadığı halde, akut tonsillofarenjit, akut orta kulak iltihabı ve akut viral

rinosinüzitler uygunsuz antibiyotik kullanımının sıklıkla gözlendiği durum-lardır<sup>(86)</sup>. Örneğin, akut farenjitte etkenin yaklaşık % 60-70 virüsler olup, tedavisinde antibiyotiklerin yeri olmadığı influenza infeksiyonlarında bir komplikasyon (bronşit, pnömoni, sinüzit) gelişmedikçe antibiyotik vermenin hiç bir yararı olmadığı ve akut bronşitin birinci basamak hekimlerinin en sık karşılaştığı solunum yolu infeksiyonlarından biri iken sadece %10'unda bakteriyel etkenlerin tablodan sorumlu olması nedeniyle sıklıkla antibiyotik verilmesine gerek olmadığı bilinmektedir, bu olgulara rutin antibiyotik verilmesi ciddi bir AMD riski oluşturmaktadır<sup>(12,55)</sup>. SYE için antibiyotik kullanım oranına dair bir ülkemizde yapılan bir çalışmada, akut bronşit, akut sinüzit otitis media ve pnömoni olgularının tamamına, tonsillofarenjit olgularının % 94'üne, nonspesifik ÜSYE olgularının ise % 34'üne antibiyotik reçetelendiğinin bildirilmesi AMD'e yönelik potansiyel risk açısından dikkat çekicidir<sup>(74)</sup>.

## 8. Yeni antibiyotik ve hızlı tanı testi araştırma-geliştirme çalışmalarının durumu

Antimikrobiyallerin aşırı kullanımı direnç gelişim ve yayılım hızını artırırken, bu dirençli bakterilere yönelik yeni geliştirilen ilaçların eksikliği sorunu daha da sıkıntılı hale getirmektedir. Yeni antibiyotik geliştirilmesi, firmalar tarafından, gerek kısa süreli kullanım ve kısa sürede direnç gelişim riski ve gerekse yeni antibiyotik geliştirme sürecinin pahalı ve çokça düzenleme içeren bir süreç olması yüzünden finansal açıdan getirisi olmayan bir yatırım olarak görülüyor olabilir. Oysa infeksiyonların başarılı şekilde tedavi edilmesi kanser ve kronik hastalıklardaki tedavi başarısını

dolaylı yoldan artıracığından, bu yöndeki araştırmalar, ilaç firmalarını antibiyotik araştırma-geliştirme alanına tekrar girmeye sevk edecek itici gücü sağlayabilir.

Bir mikroorganizmanın antimikrobiyal duyarlılığının hızlı ve güvenilir tespiti, doğru tedaviyi garantileyerek geniş spektrumlu tedavilere olan gereksinimi azaltır ve böylelikle AMD gelişimini kısıtlar<sup>(63)</sup>. Moleküler yöntemler, spesifik direnç tespit süresini kısaltmış ve sekans teknolojilerindeki gelişmeler sekansı yapılan bakteriyel genom sayısında artış sağlayarak daha geniş tanısal uygulama alanı yaratmıştır<sup>(63)</sup>. AMD moleküler temellerinin daha iyi anlaşılması bakteriyel genomlarda direnç genlerinin tespitine yönelik ARGANNOT, ResFinder ve CARD veritabanı gibi biyoinformatif araçların geliştirilmesini kolaylaştırmıştır<sup>(63)</sup>. Ek olarak, kütle spektrofotometri teknikleri bakteriyel türlerin hızlı tespitinde oldukça faydalı olup, bazı antibiyotik gruplarında direnç profillerinin tayininde kullanımları ile çok iyi sonuçlar elde edilmiştir<sup>(17,63)</sup>. Benzeri şekilde, nanopartiküller ve bakteriyel mikroenkapsülasyonun klinikte kullanımı başarılı olup, ilerleyen yıllarda gelişimleri tamamlanabilecektir<sup>(56,63)</sup>.

## DÜNYA GENELİNDE AMD VE GLOBAL MÜCADELE STRATEJİLERİ

Dirençli patojenlere bağlı infeksiyonlar tedavilerindeki sorunlar nedeniyle daha kötü klinik sonuçlar verilebilmesi rekürren infeksiyon ve ölüm riski ile ilişkili olduğundan, AMD dünya genelinde giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Her yıl Avrupa da 25 bin, ABD’de 23 bin ve dünya genelinde 700 binden fazla kişinin antibiyotik-

dirençli mikroorganizmalar nedeniyle öldüğü ve bu rakamın 2050 yılı itibariyle 10 milyon/yıla ulaşacağı tahmin edilmektedir<sup>(13,51)</sup>.

Son yıllarda, özellikle hastane kökenli infeksiyonlarda antibakteriyel ajanlara karşı çoklu ilaç direnci (MDR) gösteren bakteriyel patojenlerin oranında ve mutlak sayısında çarpıcı bir artış söz konusu olup, bunların getirdiği maliyet yükünün yıllık 20 milyar \$ dolayında olduğu belirtilmektedir<sup>(43,60,75)</sup>. Öte yandan, günümüzde toplum kaynaklı infeksiyonlarda, ülkeler arası farklılıklar mevcut olmakla birlikte, antibiyotik direncinde artış eğilimi olduğu ve besi hayvanlarında antibiyotik tüketimi ile insan bakterilerinde direnç gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>(23,55)</sup>.

Hızla büyüyen AMD sorununun önüne geçmek için birçok strateji geliştirilmektedir. Bunlar arasında antimikrobiyal yönetim programları, akılcı olmayan antibiyotik kullanımının önlenmesi, yeni antimikrobiyal ajan keşfinin promosyonu ve ülkeler bazında insan, hayvan ve çevresel AMD izlemine yönelik sürveyans sistemlerinin geliştirilmesi sayılabilir<sup>(33)</sup>.

Buna yönelik olarak global öneriler doğrultusunda 2016’da hazırlanan 10 maddelik AMD ile mücadele planı kısaca şöyle özetlenebilir<sup>(50)</sup>:

1. Global düzeyde, özellikle çocuk ve adölesanlarda, AMD temalı bir toplumsal farkındalık kampanyasının başlatılması
2. Direnç yüzünden artık kullanılamayanların yerini alacak yeni ilaçların geliştirilmesini motive etmek üzere politika yapımcıların gerekli adımları atması
3. Antibiyotiklerin insan ve hayvanlarda gereksiz kullanımının ve dolayısıyla

buna bağılı hızlanan direnç gelişiminin önlenmesi için başvuru semptomlarına dayalı antibiyotik reçeteleme yerine, pahalı olmayan ve hızlı tanı testleri geliştirilmesi için yatırımlarının önünün açılması

4. Çevresel yayılımın sürveyans verileri ile durumu ortaya koyarak, tarım sektöründe yoğun ve gereksiz antibiyotik kullanımının ve önüne geçilmesi; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) ile işbirliği yapılarak insan sağlığı için elzem olan antibiyotiklerin hayvanlarda kullanımına dair kısıtlamaların geliştirilmesi

5. İnfeksiyon yayılımının önlenmesi için hijyenik uygulamaların geliştirilmesi

6. İlaç direnci ve insan ve hayvanlarda antimikrobiyal kullanımına dair global veri toplama süreçlerinin iyileştirilmesi

7. Aşı ve alternatiflerinin üretim ve kullanımının promosyonu

8. İnfeksiyon hastalıkları alanında çalışan insan sayısı, ücreti ve itibarının artırılması

9. Global İnnovasyon Fonu kurularak bu konuda erken-evre ve ticari olmayan araştırmaların desteklenmesi

10. G20 ve UN aracılığı ile eyleme yönelik global koalisyon sağlanması

Ayrıca, 2017 yılında DSÖ Temel İlaç Listesini, hangi antibiyotiğin ne zaman kullanılması gerektiği konusunda bir rehber oluşturmak ve reçete alışkanlıklarını değiştirebilmek amacıyla; güvenlik, ilaçlar "erişim", "izleme" ve "rezerv" olarak üç kategori şeklinde güncellenmiştir<sup>(84)</sup>.

• "Erişim" kategorisi, direnç açısından daha düşük potansiyele sahip ve her zaman hazır bulunması gereken amoksisilin gibi ilaçları içerir.

• "İzleme" kategorisindeki antibiyotikler, yalnızca az sayıda infeksiyon için kullanılması gereken ikinci seçenek tedavilerdir. Komplike olmayan sistit ve üst solunum yolu infeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan siprofloksasin bu kategoride yer almaktadır.

• "Rezerv" grubunda, kolistin ve yeni jenerasyon sefalosporinler gibi ilaçları içeren ve hayatı tehdit eden infeksiyonlar ve MDR bakterilere karşı kullanılan "son çare ilaç" olarak adlandırılan ilaçlar bulunmaktadır.

Direnç kontrolünde başarı oranı, yürürlükte olan ve tüm tarafları (hükümet yetkilileri, sağlık çalışanları, akademisyenler, ilaç firmaları ve tüketiciler) kapsayan bir AMD stratejisi olan ülkelerde daha yüksektir<sup>(37)</sup>. Bunun için başvuru yöntemleri arasında şunlar sayılabilir: akılcı antibiyotik kullanımına dair tüm uygulama alanlarını kapsayan yönetim programları; stabil ve kısıtlı bir antibiyotik listesi hazırlanması; standart tedavi rehberleri; reçete takibi programları; bakteriyel direnç ve antibiyotik kullanımı sürveyansı; her düzeyde sosyal normları ve yerleşik davranış kalıplarını değiştirmeye odaklı eğitimler; yanı sıra insan-dışı antibiyotik kullanım alanlarının kontrolü; infeksiyon kontrolüne dair tedbirler; hızlı tanı testlerinin geliştirilmesine yönelik programlar.

Yüksek-kalitede, kapsamlı ve gerçek-zamanlı sürveyans verilerinin AMD ile mücadeledeki vazgeçilmez rolü nedeniyle, ulusal AMD sürveyans sistemlerinin geliştirilmesi ve uluslararası paydaşlarca koordinasyonu bilimsel ve politik öncelikli bir hedef olarak önerilmektedir.

## ÜSYE'DE KILAVUZLAR VE LOKAL DİRENÇ PROFİLİ BULGULARI İLE UYUMLU AMPİRİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

ÜSYE'de dünyada yapılmış çalışmaların ışığı altında değişik ÜSYE tipleri için ampirik tedavi seçenekleri (antibiyotik verilmemesini de içerecek şekilde) geliştirilmiştir. Aşağıda ampirik tedavi ile ilgili kısa bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Ancak ampirik tedavi seçenekleri için hazırlanan kılavuzların lokal verilerin de dikkate alınarak düzenlenebileceği ve güncellenebileceği dikkate alınmalıdır.

### **Akut rinosinüzit (A. rinit, soğuk algınlığı, common cold, nezle):**

Etken genelde viraldir, antibiyotik tedavisi gerekmez.

### **Akut farenjit / tonsillit / tonsillofarenjit (ATF):**

Çoğunlukla viraldir; majör semptomlar arasında öksürük, burun akıntısı, ses kısıklığı, konjonktivit, ishal sayılabilir.

Etken A grubu streptokok ise, viral infeksiyon bulguları yoksa, hızlı antijen testi ya da boğaz kültürü pozitif ise antibiyotik tedavisi gereklidir. Bu durumda ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, tonsillerde eritem ve eksüda ve ağrılı servikal LAP görülür. Önerilen ilk seçenek penisilin tedavisi, alternatif tedavi ise oral sefalosporin ve makrolidler; ve tedavi süresi 10 genellikle gündür<sup>(10)</sup>.

Grup A streptokok (GAS) *Streptococcus pyogenes* olarak bilinir, bakteriyel akut farenjit/tonsillit/tonsillofarenjitin en sık nedenidir. Çocuklarda bir metaanalizde boğaz ağrısı ile başvuran çocuklarda % 37 (% 95 CI

% 32-43) GAS pozitif olarak saptanmıştır<sup>(66)</sup>. GAS tonsillofarenjiti 5-15 yaş grubu ve okul çağında daha sık görülür. Üç yaş ve üzeri çocuklarda tipik olarak akut başlayan ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, fizik muayenede eksüdatif tonsillofarenjit, damakta peteşi, hiperemik uvula, büyük kızamık tonsiller, büyük ağrılı/hassas anterior servikal lenfadenopati, bazı olgularda kızıl döküntüsüyle seyreder. Üç yaş altındaki çocuklarda GAS infeksiyon bulguları daha farklıdır. Genellikle düşük ateş (<38.3°C) uzamış burun akıntısı ve burun tıkanıklığı ve anterior servikal adenopati ile seyreder ve bu bulgular infantil streptokokus olarak isimlendirilir.

Akut tonsillofarenjit düşünülen bir çocukta etkenin bakteriyel (esas olarak GAS) veya viral olup olmadığı tedavi ve yönetimi açısından önemlidir. Viral tonsillofarenjiti düşündüren bulguların (konjonktivit, burun akıntısı, öksürük, ses kısıklığı, anterior stomatit, ishal gibi) olmaması, yukarıda belirtilen GAS tonsillofarenjiti bulgularının olması, özellikle 5-15 yaş okula giden çocuk ve kış ve erken ilkbahar mevsiminde olunması GAS tonsillofarenjitini destekler. Klinik olarak GAS tonsillofarenjitini düşündüren bu durumlarda ve ayrıca akut romatizmal ateş veya post streptokokal glomerülonefrit şüphesinde mikrobiyolojik test yapılması (hızlı antijen tanı testi veya boğaz kültürü gibi) önerilir. Sadece viral tonsillofarenjiti destekler bulgular varlığında mikrobiyolojik test GAS ihtimali düşük olduğu için rutinde önerilmez<sup>(66,67)</sup>.

### **Akut otitis media (AOM):**

AOM'da etkenler bakteriyel

(*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*) veya viral (RSV, influenza gibi) olabilir. Bakteriyel etkenler sık görülmesinden ötürü genellikle antibiyotik verilmesi önerilir. Bazı ülkelerde risk faktörü olmayan hafif AOM olgularında başlangıçta antibiyotik vermeden klinik izlem bir alternatif olarak önerilebilir.

Akut otitis media (AOM) vakalarının % 50'sinden *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*, geri kalan % 50'sinden *M.catarrhalis* ve diğer mikroorganizmalar büyük oranda olmak üzere, ayrıca virüsler, düşük virülanslı mikroorganizmalar ve nadiren *S.pyogenes* ya da *S.aureus* sorumludur.

Akut otitis media vakalarının yarısından fazlası spontan olarak (antibiyotik tedavisiz) düzeler. Ağrı ve işitme kaybının iyileşmesi antibiyotik tedavisinin amaçlarındandır. *M.catarrhalis*'in düşük virülanslı bir patojen olmasından dolayı sebep olduğu infeksiyonların % 80'inden fazlası tedavisiz iyileşebilir. Buna karşılık, *H.influenzae* infeksiyonlarının % 50'sinde, *S.pneumoniae* infeksiyonlarının % 19 ya da daha azında sadece spontan rezolüsyon meydana gelebilir. Pnömonokoklar mastoidit ve komşuluk yoluyla menenjitte sebep olabilecek en muhtemel invazif patojenlerdir.

AOM hastalarında *S.pneumoniae* eradikasyonu amacıyla yapılan yüksek doz amoksisilin-klavulanik asit tedavisinin 4-6. gününde % 96 oranında başarılı ve bu tedavinin azitromisine göre daha etkin olduğu bildirilmiştir<sup>(39)</sup>. Üst solunum yollarından elde edilen *M.catarrhalis* organizmalarının tamamının beta-laktamaz pozitif olsa da amoksisilin-klavulanik asite duyarlılık korunmaktadır<sup>(39)</sup>.

Gram pozitif respiratuvar organizmalar arasında penisiline dirençli *S.pneumoniae*

ve makrolid ve metisiline dirençli *S.aureus* en büyük tedavi zorluğunu oluşturan gruplar olup, penisilin dirençli *S.pneumoniae* oranları Asya'da % 50'lere dek çıkabilmekte, Akdeniz ülkelerinde ise % 25 dolaylarında seyretmektedir<sup>(42)</sup>. Penisiline dirençli *S.pneumoniae* suşlarının dünya genelinde eş-zamanlı olarak tetrasiklin, eritromisin ve kloramfenikole de direnç göstermesi ve *S.pneumoniae* için makrolid direnç oranlarının dünya genelinde %18-75 dolaylarında seyretmesi ayrıca önemlidir<sup>(38)</sup>. Çapraz direnç nedeniyle eritromisine dirençli suşlar klaritromisin, azitromisin gibi diğer makrolid grubu antibiyotiklere de dirençli olurlar<sup>(20-22,26,85)</sup>.

Farklı yaklaşımlar da olmakla birlikte, komplikasyonsuz ve kesin tanı almış AOM'da başlangıç antibiyotik tedavisi şu durumlarda önerilmektedir<sup>(39)</sup>:

- ≥6 aylık çocuklarda şiddetli (orta dereceli veya şiddetli otalji veya en az 48 saattir devam eden otalji veya ≥39 °C vücut ısısı varlığı) bilateral veya unilateral AOM
- 24 aydan küçük çocuklarda şiddetli olmayan (48 saatten az süreli hafif otalji, <39°C vücut ısısı) bilateral AOM
- 6-23 aylık çocuklarda şiddetli olmayan unilateral AOM (yakın gözlem kararı da alınabilir, bu durumda semptom başlangıcını takip eden 48-72 saat içinde kötüleşen veya durumunda düzelme olmayan hastalarda antibiyotik tedavisine geçilir)
- ≥24 aylık çocuklarda şiddetli olmayan bilateral veya unilateral AOM (yakın gözlem kararı da alınabilir, bu durumda semptom başlangıcını takip eden 48-72 saat içinde kötüleşen veya durumunda düzelme olmayan hastalarda antibiyotik tedavisine geçilir)

Antibiyotik tedavisi için önerileri ise şöyle sıralamak mümkündür<sup>(39)</sup>:

- amoksisilin: AOM tedavisinde birinci sırada seçilecek antibiyotiktir. Son bir ay içinde amoksisilin kullanım öyküsü, eş-zamanlı pürülan konjonktivit veya penisilin alerjisi olmayan hastalarda özellikle tercih edilir.

- beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotikler: Son 30 gün içinde amoksisilin kullanım öyküsü mevcut veya eş-zamanlı pürülan konjonktivit, rekürren AOM veya amoksisiline yanıtız rekürren AOM öyküsü olan hastalarda.

- sefuroksim, sefdinir, sefpodoksim, seftirakson gibi 2. ve 3. kuşak sefalosporinler.

Başlangıç tedavisi altında persistant şiddetli semptomlar veya otolojik bulgular da iyileşme gözlenmemesi durumunda ise<sup>(39)</sup>:

- ilk antibiyotik amoksisilin ise amoksisilin-klavulanik asit kullanılabilir;

- ilk antibiyotik amoksisilin-klavulanik asit veya oral sefalosporin ise IM seftriakson (3 günlük) kullanılabilir;

- trimetoprim-sulfametoksazol ve eritromisin-sulfioksazol pnömokokal sürveyans verilerine göre güncel direnç oranları yüksek olduğu için uygun seçenekler değildir;

- rekürren AOM olgularında, atakların sayısını azaltmaya yönelik profilaktik antibiyotik kullanımı tavsiye edilmemektedir.

AOM çocuklarda prensip olarak ve tedavi yaklaşımı olarak bakteriyel etkenli bir infeksiyon olarak düşünülür. Bazı durumlarda tek başına viral veya bakteri+viral infeksiyonda olabilir. AOM tedavisinde değişik ülkelerin (ABD, Kanada,

Japonya, Hollanda, Avustralya gibi) rehberlerinde bazı farklılıklar olabilir. Bu farklılıklar esas olarak başlangıçta antibiyotik başlama veya gözlem yaparak gerekirse antibiyotik verme veya hiç vermeme yaklaşımı şeklinde olabilir. En kabul gören ABD rehberi Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Aile Hekimleri Birliği tarafından 2013 yılında yeniden düzenlenmiştir. Buna göre AOM tanısı konan; <6 ay bütün bebeklere antibiyotik verilmeli, 6-23 ayda genellikle antibiyotik verilmeli veya ciddi olmayan tek taraflı AOM'da ailenin de uygun görmesiyle ve yakın takiple 48-72 saat gözlenmeli ve düzelme olmazsa antibiyotik verilmelidir. >24 ay çocuklarda ise antibiyotik yazılmalı veya şiddetli olmayan AOM bulguları varsa gene ailenin kararıyla yakın gözlem önerilmeli ve 48-72 saat içinde düzelme olmazsa antibiyotik verilmelidir<sup>(39)</sup>.

AOM ve ABRS'de en sık bakteriyel etkenler yukarıda bahsedildiği gibi, *S.pneumoniae*, non-type b *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'tir. Penisilin duyarlı *S.pneumoniae*'da başlangıç tedavisi olarak normal doz amoksisilin (50 mg/kg/g, 3 doza bölerek oral) önerilir. Penisilin duyarlı olmayan *S.pneumoniae*'larda ise, tedavide yüksek doz amoksisilin (90 mg/kg/g, 2 doza bölerek oral) önerilir. Hastanın yukarıda bahsedilen risk faktörleri (son bir ayda antibiyotik kullanımı, küçük bebek, önceki tedaviye yanıtızlık, kreş veya yuvaya devam etme gibi) var ise yüksek doz amoksisilin önerilir. Non-tip b *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'in beta-laktamaz üretmeyen duyarlı suşlarının neden olduğu AOM için de ilk seçenek olarak amoksisilin normal doz önerilir. Beta-laktamaz üreten dirençli suşlarında ise 2. ve 3. kuşak sefalosporinler

veya tercihan beta-laktamaz inhibitörlü amoksisilin (amoksisilin+ klavulanik asit; normal doz amoksisilin dozu olarak) önerilir. Dirençli etkenin hangi bakteriye ait olduğu bilinmiyorsa, her üç bakterinin de dirençli suşlarını içeren tedavi olarak yüksek doz amoksisilin+klavulanik asit (amoksisilin dozu 90 mg/kg/g olacak şekilde ayarlanır ve günde 2 doza bölerek verilir) uygun bir seçenek olacaktır. Tedavi süresi genellikle çocuklarda 10 gün olarak planlanır. AOM'da olan tedavi yaklaşımı etkenlerin benzer olması nedeniyle ABRS'de aynı prensipler çerçevesinde önerilir.

### Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS)

Klinik tanı sonrası başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi için önerileri şöyle özetlenebilir<sup>(38)</sup>:

- Çocuklarda ve erişkinlerde genellikle ilk seçenek olarak amoksisilin veya amoksisilin-klavulanik asit kullanılabilir.

- Aşağıdaki durumlarda yüksek doz amoksisilin (veya amoksisilin-klavulanik asit) kullanılmalıdır:

- o Penisiline-dirençli invaziv *S.pneumoniae* için yüksek endemik (>% 10) bölgelerde yaşayanlar,

- o Şiddetli infeksiyonu olanlar (ateş >39°C ve sistemik toksisite ve süpüratif komplikasyon riski),

- o Kreşe devam edenler,

- o <2 veya >65 yaşında olanlar,

- o Yakın zamanlı hospitalizasyon geçmişi olanlar, bir ay içinde antibiyotik kullanımını öyküsü olanlar,

- o İmmünkompromize hastalar.

- Makrolidler (klaritromisin ve azitromisin) yüksek *S.pneumoniae* direnci (% 30), trimetoprim-sulfametoksazol ise yüksek

*S.pneumoniae* ve *H.influenzae* direnci (% 30-40) nedeniyle önerilmez. 2. ve 3. kuşak oral sefalosporinler değişken *S.pneumoniae* direnci gösterirler, tedavide bunun dikkate alınması gerekir.

- Erişkinlerde doksisilin respiratuvar patojenlere yüksek duyarlılık ve mükemmel FK/FD özellikleri nedeniyle amoksisilin-klavunata alternatif olarak ilk-sıra tedavide kullanılabilir.

- Penisilin alerjisi varsa;

- o erişkinlerde doksisilin veya respiratuvar florokinolon (levofloksasin veya moksisfloksasin) önerilir

- o çocuklarda respiratuvar florokinolon (levofloksasin) kullanımı ancak daha güvenli bir alternatif olmadığı koşullarda ve uygun gerekçe ile mümkündür

- Tip I penisilin hipersensitivitesi olan çocuklarda levofloksasin, non-tip I hipersensitivitesi olanlarda ise 3. kuşak oral sefalosporin (sefiksim, sefdinir veya sefpodoksim), klindamisin kullanılabilir.

- *S.aureus* (özellikle MRSA) ABRS için potansiyel bir patojen olmakla birlikte, ilk ampirik tedavinin bunu kapsamaması gerekliliği yoktur, başlangıçta önerilmez.

İlk başlanan ampirik tedavi süresi komplike olmayan ABRS tanılı erişkinlerde 5-7 gündür. Çocuklarda daha uzun süreli 10-14 günlük tedavi önerilmektedir. Semptomlarda tedavinin 48-72 saati içinde kötüleşme veya 3-5 günlük tedaviye rağmen düzelme olmaması durumunda alternatif tedaviye geçilmelidir (Tablo 1). Bu hastalar, dirençli patojen, non-enfeksiyöz patoloji veya yapısal bir anormallik olasılığı veya diğer tedavi başarısızlığı nedenleri açısından değerlendirilmelidir. Direkt sinüs aspirasyonu veya endoskopi kılavuzluğunda orta



Tablo 1. Çocuklarda ve erişkinlerde ABRS antibiyotik tedavisi önerileri<sup>(10,14)</sup>.

ENDİKASYON	ÇOCUKLAR		ERİŞKİNLER	
	Birinci-sıra (günlük doz)	İkinci-sıra (günlük doz)	Birinci-sıra (günlük doz)	İkinci-sıra (günlük doz)
Başlangıç ampirik tedavi	Amoksisilin-klavulanik asit (45 mg/kg/gün PO bid)	Amoksisilin-klavulanik asit (90 mg/kg/gün PO bid)	Amoksisilin-klavulanik asit (500 mg/125 mg PO tid, veya 875 mg/125 mg PO bid)	Amoksisilin-klavulanik asit (2000 mg/125 mg PO bid) Doksisislin (100 mg PO bid veya 200 mg PO qd)
B-laktam alejji		Levofloksasin (10-20 mg/kg/gün PO 12-24 sa bir) Amoksisilin-klavulanik asit (90 mg/kg/gün PO bid)		Doksisislin (100 mg PO bid veya 200 mg PO qd) Levofloksasin (500 mg PO qd) Moksifloksasin (400 mg PO qd)
Tip I hipersensitivite		Klindamisin (30-40 mg/kg/gün PO tid) artı Sefksim (8 mg/kg/gün PO bid) veya sefidoksım (10 mg/kg/gün PO bid) Levofloksasin (10-20 mg/kg/gün PO 12-24 sa bir)		Amoksisilin-klavulanik asit (2000 mg/125 mg PO bid) Levofloksasin (500 mg PO qd) Moksifloksasin (400 mg PO qd)
Antibiyotik direnci riski veya başarısız ilk tedavi				Amoksisilin/sulbaktam (1.5-3 g IV 6 sa bir) Levofloksasin (500 mg PO or IV qd) Moxifloksasin (400 mg PO or IV qd) Seftriakson (1-2 g IV 12-24 sa bir) Sefotaksim (2 g IV 4-6 sa bir)
Hospitalizasyon gerekti- ren şiddetli infeksiyon		Amoksisilin/sulbaktam (200-400 mg/kg/gün IV 6 sa bir) Seftriakson (500 mg/kg/gün IV 12 sa bir) Sefotaksim (100-200 mg/kg/gün IV 6 sa bir) Levofloksasin (10-20 mg/kg/gün IV 12-24 sa bir)		

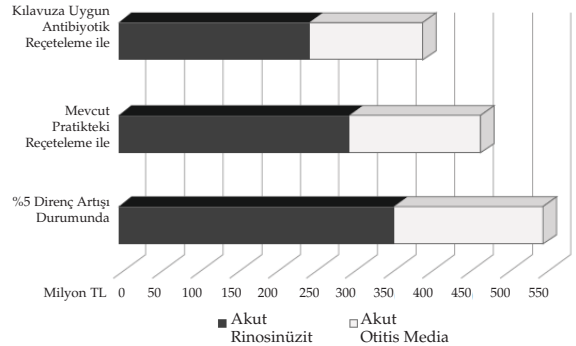
Bid: günde iki kez; IV: intravenöz; PO: oral; qd: günde üç kez.

Başlangıç ampirik tedavi stresi komplike olmayan ABRS de erişkinlerde genellikle 5-7 gün, çocuklarda 10-14 gün olarak önerilir.

meatus kültürü (erişkinlerde) ile persistant bakteriyel infeksiyon veya dirençli patojen varlığı gösterilebilirken, naofarengal kültürler güvenilir değildir ve önerilmez.

## AKUT RİNOSİNÜZİT VE AKUT OTİTİS MEDIA'DA REHBERLERE GÖRE VE SIK KULLANILAN TEDAVİLERE GÖRE MALİYET KARŞILAŞTIRMASI

Ülkemizde mevcut pratikte reçeteleme ile ARBS ve AOM için çocuk ve erişkinde yayınlanmış iki SOAR arasındaki antibiyotik direnç gelişim oranı dikkate alınarak yapılan bir maliyet çalışmasında, kılavuzlara uygun reçetelemenin ARBS ve AOM maliyetlerinde sırasıyla % 20 ve % 9.8 tasarruf sağladığı; bu tasarruf miktarlarının SGK tarafından bir yılda ödenen toplam antibiyotik bütçesinin % 4.8 ve % 1.3'üne karşılık geldiği tespit edilmiştir<sup>(44)</sup>. Antibiyotik direncinde % 5 oranında artışın ise ARBS ve AOM maliyetlerinde sırasıyla % 18.3 ve % 14.1 artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 3). Bu araştırma sadece akılcı antibiyotik kullanımı ile tüm antibiyotiklere harcanan rakamlarda AOM ve ABRS'de oranının sadece rehberlere uyum ile kısa sürede yaklaşık % 6 tasarruf sağlanabileceği-



Şekil 3. Akut rinosinüzit ve akut otitis media toplam yıllık maliyetlerinin karşılaştırılması.

ni ortaya koymaktadır. Diğer alanlarda da aynı şekilde akılcı kullanım benimsenerek kaynak artırımını için politikalara geliştirilmiştir.

Ülkemizde sağlık kaynaklarımızın daha etkin kullanılarak gelecek nesillere aktarılması gerekmektedir. Çok yakın gelecekte toplumun çok daha fazla kaliteli sağlık hizmetine ihtiyaç duyacağı kesindir. İstenen kaliteli sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğinin sağlanması ise ancak akılcı sağlık politikaları ile mümkündür. Sağlık harcamaları içinde önemli bir paya sahip olan ilaç harcamalarının düşürülebilmesi, yenilikçi ilaçlara daha çok pay ayrılması akılcı ilaç kullanımının önemini vurgulamaktadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak üst solunum yolu infeksiyonları özellikle çocuklarda olmak üzere tüm yaş gruplarında en sık doktora başvurmaya neden olan hastalıkların başında gelir. Üst solunum yolu infeksiyonları; akut viral rinit/rinosinüzit, AOM, akut bakteriyel rinosinüzit, akut tonsillofarenjit (viral ve bakteriyel), akut epiglottit, influenza, krup ve pseudokrup, nonspesifik viral infeksiyonlar, nonspesifik viral infeksiyonlara bağlı üst solunum yolu infeksiyonları olmak üzere heterojen hastalık gruplarını içerir. Üst solunum yolu infeksiyonlarının çoğu viral olmaklar birlikte bazıları (streptokoksik akut tonsillofarenjit, AOM, ABRS, akut epiglottit) özellikle bakteriyel etkenlidir. Antibiyotik seçimi, en sık görülen bakteriyel etkenler ve bunların direnç özelliklerine göre yapılmalıdır bu çerçevede grup A streptokok tonsillofarenjitinde başlangıçta

seçilecek antibiyotik penisilin, AOM ve ABRS'de ise duyarlıysa amoksisilin, dirençli ise ve direncin hangi bakteriden kaynaklandığı bilinmiyorsa yüksek doz amoksisilin+ klavulanik asit düşünülmesi uygun olacaktır.

**Teşekkür:** Yazım koordinasyonu için GSK'ya teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Amsdemn GW. Pneumococcal resistance in perspective:how well are we combating it? *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(Suppl 2):S125-8. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000112526.55182.e0>
2. Antibiotic Resistance Threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Downloaded from <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html> (erişim tarihi 20.1.2018).
3. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. World Health Organization; 2014. Downloaded from <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/> (erişim tarihi 12.03.2018).
4. Appaneal HJ, Caffrey AR, Jiang L, Dosa D, Mermel LA, LaPlante KL. Antibiotic resistance rates for *Pseudomonas aeruginosa* clinical respiratory and bloodstream isolates among the Veterans Affairs Healthcare System from 2009 to 2013. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;90(4):311-5. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.022>
5. Bae S, Lee J, Lee J, et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):65-71. <https://doi.org/10.1128/AAC.00966-09>
6. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. The consensus group on resistance and prescribing in respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(1):31-40. <https://doi.org/10.1093/jac/49.1.31>
7. Baysallar M, Küçükkaaslan A, Özyurt M. *Haemophilus influenzae*'de in vitro makrolit

- direncinin araştırılması ve yorumlama kriterlerinin değerlendirilmesi. *Infeksiyon Derg.* 2002;16:43-7.
8. Baquero F. Antibiotic resistance in Spain. What can be done? Task force of the general direction for health planning of the Spanish Ministry of Health. *Clin Infect Dis.* 1996;23(4):819-23. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.4.819>
  9. Berkiten R. Beta-lactamase activity and ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* strains isolated in Turkey (1987-2002). *ANKEM Derg.* 2004;18(1):53-60.
  10. Bodur H. Akılcı antibiyotik Kullanımı. Akılcı antibiyotik kullanımı ve farkındalık sempozyumu, Kasım 2015. <http://www.anh.gov.tr> (erişim tarihi 01.2.2018).
  11. Boonyasiri A, Thamlikitkul V. Effectiveness of multifaceted interventions on rational use of antibiotics for patients with upper respiratory tract infections and acute diarrhea. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(Suppl 3):S13-9.
  12. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(Suppl 1):95-103. [https://doi.org/10.1378/chest.129.1\\_suppl.95S](https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.95S)
  13. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. (erişim tarihi 01.03.2018).
  14. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):72-112. <https://doi.org/10.1093/cid/cis370>
  15. Cilloniz C, Gabarrus A, Ferrer M, et al. Community-acquired pneumonia due to multidrug- and non-multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest.* 2016;150(2):415-25. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.042>
  16. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Suppl 2):S82-9. <https://doi.org/10.1086/499406>
  17. Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology, FEMS. *Microbiol Rev.* 2012;36(2):380-407. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00298.x>
  18. Dagan R, Klugman KP, Craig WA et al. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(2):129-40. <https://doi.org/10.1093/jac/47.2.129>
  19. Darabi A, Hocquet D, Dowzicky MJ. Antimicrobial activity against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2004 and 2008 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;67(1):78-86. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.12.009>
  20. 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.
  21. European Antimicrobial Resistance Surveillance System, (EARSS) Annual Report 2005 Bilthoven, The Netherlands (2005). <https://ecdc.europa.eu> (erişim tarihi 10.10 2017).
  22. European Antimicrobial Resistance Surveillance System, (EARSS) Annual Report 2008 Bilthoven, The Netherlands (2008). <https://ecdc.europa.eu> (erişim tarihi 10.10 2017).
  23. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority, European Medicines Agency. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. *EFSA J.* 2015;13(1):4006-114. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4006>
  24. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobialresistance-surveillance-europe-2012.pdf> (erişim tarihi 01.01.2018).
  25. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: Implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis.* 2002;35(5):547-55. <https://doi.org/10.1086/341896>
  26. Fırat M, Ersoy Y, Eşel D, Bayraktar M, Çaylan R, Durmaz R. Meninjitli hastalardan izole edilen pnömokokların serotip dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul.* 2006;40(3):169-77.
  27. Fraser D, Givon-Lavi N, Bilenko N, Dagan R. A decade (1989-1998) of pediatric invasive pneumococcal disease in 2 populations residing in 1 geographic location: Implications for vaccine choice. *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):421-7.

- <https://doi.org/10.1086/321874>
28. Gren K, Porter Pong S, Low DE. Pneumococcal resistance surveillance in Canada. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(2):314.
  29. 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(3):207-11.  
[https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00003-1)
  30. Harbarth S, Albdirch W, Braun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: A sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(12):1460-7.  
<https://doi.org/10.3201/eid0812.010533>
  31. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):100-21.  
<https://doi.org/10.1086/313608>
  32. Hoban D, Baquero F, Reed V et al. Demographic analysis of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae*: worldwide results from PROTEKT 1999-2000. *Int J Infect Dis.* 2005;9(5):262-73.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.07.008>
  33. Hwang AY, Gums JG. The emergence and evolution of antimicrobial resistance: Impact on a global scale. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(24):6440-5.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.04.027>
  34. İlki A, Sagirolu P, Ergormus N, Soyletir G. Trends in antibiotic susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates: four years follow up. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(2):169-75.
  35. Kaleli İ, Aksit F. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains. *FLORA.* 1999;4(4):287-92.
  36. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD000247.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000247.pub3>
  37. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-98.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
  38. Liapikou A, Cilloniz C, Mensa J, Torres A. New antimicrobial approaches to gram positive respiratory infections. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:137-43. Review.  
<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.05.003>
  39. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013;131(3):e964-99.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2012-3488>
  40. Liu B, Pop M. ARDB-Antibiotic Resistance Genes Database. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(Database issue):D443-7.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkn656>
  41. Lonks JR, Garau J, Medeiros AA. Implications of antimicrobial resistance in the empirical treatment of community-acquired respiratory tract infections: The case of macrolides. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(Suppl 2):87-92.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkf512>
  42. Lynch III JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(3):217-25.  
<https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283385653>
  43. MacGowan A, Macnaughton E. Antibiotic resistance. *Medicine.* 2017;45(10):622-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.07.006>
  44. Malhan S, Oksuz E, Unal S. The economic burden of acute bacterial rhinosinusitis and acute otitis media in Turkey: an epidemiology based cost of illness study with respect to clinical practice and available guidelines. *Value in Health.* 2017;20:A785.  
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2294>
  45. Mamal-Torun M, Alkan E, Altunkum SM, Aksın E, Kulaksız B, Yüksel P: *Haemophilus influenzae*'de antimikrobiklere direnç sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 1998;28:49.
  46. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA.* 2002;287(23):3096-102.  
<https://doi.org/10.1001/jama.287.23.3096>
  47. Metlay JP, Singer DE. Outcomes in lower respiratory tract infections and the impact of antimicrobial drug resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(Suppl 2):1-11.  
<https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.8.s.2.4.x>
  48. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2):1-37.
  49. Naguchi N, Tano J, Nasu Y, et al. Antimicrobial susceptibilities and distribution of resistance genes for beta-lactams and macrolides in *Streptococcus pneumoniae* isolated between 2002 and 2004 in Tokyo. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1):26-33.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.09.004>
  50. O'Neill J. Review on antimicrobial resistance.

- Tackling a global health crisis: initial steps. Tackling drug-resistant infections globally. London, UK: HM Government (2015).
51. O'Neill J. Review on antimicrobial resistance. Tackling drug-resistant infections globally. Final report and recommendations. London, UK: HM Government (2016)
52. 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).
53. Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis.* 2005;58(6):338-43.
54. Ozyilmaz E, Akan OA, Gulhan M, et al. Major bacteria of community-acquired respiratory tract infections in Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2005;58(1):50-2.
55. Öztürk R. Akilci antibiyotik kullanımı ve ülkemizde antimikrobik maddelere direnç sorunu I.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi etkinlikleri, Toplumdan edinilmiş infeksiyonlara pratik yaklaşımlar Sempozyum Dizisi 2008;61:1-16.
56. Pelgrift RY, Friedman AJ. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(13-14):1803-15. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.011>
57. Pfaller MA, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. AWARE Ceftaroline Surveillance Program (2008e2010): trends in resistance patterns among Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012;55(Suppl. 3):S187-93. <https://doi.org/10.1093/cid/cis561>
58. Prat C, Lacombe A. Bacteria in the respiratory tract-how to treat? Or do not treat? *Int J Infect Dis.* 2016;51:113-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.09.005>
59. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(2):153-60. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-305OC>
60. Queenan K, Häsler B, Rushton J. A one health approach to antimicrobial resistance surveillance: is there a business case for it? *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(4):422-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.06.014>
61. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of Streptococcus pneumoniae. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(Suppl 3):7-11. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x>
62. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest.* 2008;133(3):610-7. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1456>
63. Roca I, Akova M, Baquero F, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015;6(6):22-9. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
64. Rüggeberg JU, Ketteler K, MacKenzie CR, Von Kries R, Reinert RR, Schrotten RH. Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease. *Infection.* 2004;32(7):78-81. <https://doi.org/10.1007/s15010-004-3104-2>
65. Sener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, et al. A survey of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in Turkey, 2004-2005. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):587-93. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm232>
66. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2010;126(3):e557-564. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2648>
67. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):e86-102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>
68. Soyletir G, Altınkanat G, Gur D, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011-13 in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(Suppl 1):i71-83. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw075>
69. Sümerkan B, Gökahmetoğlu S, Aygen B, Karagöz S. Klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul.* 1997;31:331-8.
70. Şener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, et al. A survey of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in Turkey 2004-2005. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):583-93. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm232>
71. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.*

- 2014;20(Suppl 1):1-55.  
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>
72. Tiryakioğlu N, Aksu B, Hasdemir UÖ. The relationship between macrolide resistance mechanisms and serotypes of *Streptococcus pneumoniae*. *MÜSBED*. 2012;2(3):124-9.
73. Torumkuney D, Gur D, Soyletir G, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2002-09 in Turkey. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(Suppl 1):i85-91.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw067>
74. Tosun E, Oya Topaloglu O, Yalçın A. Respiratory tract infections: antibiotic usage rates and cost of treatment. *Türk Aile Hek Derg*. 2008;12(1):25-30.  
<https://doi.org/10.2399/tahd.08.025>
75. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR). Progress report: recommendations for future collaboration between the US and EU. Atlanta, GA: US Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2014.
76. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):368-89.  
<https://doi.org/10.1128/CMR.00040-06>
77. 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.
78. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bul*. 1992;26(4):307-13.
79. Türk Eczacılar Birliği. 2016'da sağlık, ilaç ve eczacılık alanında neler oldu? Eczacılar gözünden kuşbakışı bir değerlendirme.
80. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı – 2011. Ankara, 2015. <http://www.akilciilac.gov.tr/?p=2280> (erişim tarihi 10.1.2018).
81. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al; WHO/Europe-ESAC Project Group. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):381-7.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70071-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70071-4)
82. Viens AM, Littmann J. Is antimicrobial resistance a slowly emerging disaster? *Public Health Ethics*. 2015;8(3):255-65.  
<https://doi.org/10.1093/phe/phv015>
83. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance-2014.
84. WHO updates Essential Medicines List. <http://www.who.int/news-room/detail/06-06-2017-who-updates-essential-medicines-list-with-new-advice-on-use-of-antibiotics-and-adds-medicines-for-hepatitis-c-hiv-tuberculosis-and-cancer> (erişim tarihi 03.1.2018).
85. Yaman A, Kibar F, Büyükçelik Ö, Dündar İH. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg*. 2004;18(Ek 1):2.
86. Yıldız I, Varkal MA, Unuvar E. Günümüzde sefalosporinler ve antibiyotik direnci. *Çocuk Derg*. 2014;14(1):22-7.
87. Zarakolu P, Soyletir G, Gur D et al. Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(12):1257-8.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2003.00780.x>