

Pnömonoklarda Makrolid ve Florokinolonlara Direnç

Ayşen BAYRAM, M. Esra KOÇOĞLU, Fahriye EKŞİ, İclal BALCI

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

ÖZET

Bu çalışmada, Ocak 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında erişkin toplum kökenli pnömoni hastalarına ait alt solunum yolu örneklerinden soyutlanan *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobiyal maddelere duyarlılıkları incelenmiştir. Yüzdört adet pnömokok klasik yöntemlerle tanımlandıktan sonra, penisilin ile birlikte üç makrolid ve dört florokinolona olan duyarlılıkları disk difüzyon testi ile değerlendirilmiştir. Alt solunum yollarından izole edilen 104 *S. pneumoniae* suşunun %23'ü penisiline, %25'i eritromisine, %29'u azitromisine, %23'ü klaritromisine dirençli bulunmuştur. Florokinolon grubu antibiyotiklerden ofloksasine %5.8, siprofloksasine %6.7 oranlarında direnç geliştiği, levofloksasin ve moksifloksasine tüm suşların duyarlı oldukları saptanmıştır. Penisiline dirençli suşların çoğalması ile birlikte pnömokoksik pnömoni tedavisinde sıkça kullanılmaya başlanan makrolid ajanlara direnç giderek artmaktadır. Bununla birlikte, florokinolonlar pnömokok enfeksiyonlarında *in vitro* olarak etkinliklerini korumaktadır.

Anahtar kelimeler: *Streptococcus pneumoniae*, penisilin, makrolid, florokinolon, antimikrobiyal direnç

SUMMARY

Resistance of Pneumococci Against Macrolides and Fluoroquinolones

In this study, antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from lower respiratory tract samples of the adult patients with community acquired pneumonia between January 2004 - January 2005 were assessed. Following the identification of 104 pneumococci with classical methods, their antimicrobial susceptibilities were performed with disc diffusion method. The resistance rates of the pneumococci to penicillin, erythromycin, azithromycin, and clarithromycin were 23%, 25%, 29%, and 23%, respectively. Among the fluoroquinolones, pneumococci were resistant 5.8% to ofloxacin, 6.7% to ciprofloxacin, whereas all of the isolates were susceptible to levofloxacin and moxifloxacin. Due to the increased use of macrolides in penicillin nonsusceptible cases, their resistance rates are growing. On the other hand, fluoroquinolones have still satisfactory *in vitro* activity against pneumococci.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, penicillin, macrolide, fluoroquinolone, antimicrobial resistance

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae, insanda nazofarinks florası üyesi yada otitis media, sinüzit, pnömoni, bakteriyemi ve menenjit gibi çeşitli klinik sendromlardan birisinde rol alan bir patojen olarak bulunabilir (1). Toplumda pnömokok taşıyan insanların sayısı mevsime bağlı olarak zaman zaman artar ve %70'e kadar ulaşabilir. Pnömonoklar, mikroorganizmaların bulunduğu sekresyonlarla yaygın direkt temas sonucu insandan insana bulaşır. Bu nedenle günlük bakım merkezleri, cezaevleri, düşkünleri ve askeri kışlalar gibi ortak yaşamsal alanları paylaşan bireyler, toplumdaki edinilmiş pnömokok enfeksiyonları için sürekli risk altında bulunurlar (2).

Günümüzde çok sayıda ve etkin antibiyotik kullanımına ve etkili aşılarla bağlı olarak enfeksiyon hastalıklarından ölümler azalmakta iken, alt solunum yolları enfeksiyonları içinde yer alan toplum kökenli pnömoni (TKP) halen sık rastlanan, tedavi maliyeti yüksek ve ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır (3). Erişkinlerde TKP'li hastaların %33-47'sinde etken belirlenemezken, olguların yaklaşık %30'unda *S. pneumoniae* en sık soyutlanan bakteriyel etken olmaktadır (4). Bu oran çeşitli yayınlarda %16-60 arasında rapor edilmekle birlikte, hemen hemen tüm yayınlarda pnömokoklar TKP etyolojisinde ilk sırada yer almaktadır (5).

Pnömonoklar, beta-laktam antibiyotiklere (başta penisilinler olmak üzere sefalosporinler ve karbapenemler) duyarlı mikroorganizmalardır. Bir aşırı duyarlılık yoksa pnömokoksik pnömoninin tedavisin-

İletişim: Ayşen Bayram

e-posta: aysenbayram@hotmail.com

de en seçkin antibiyotik penisilin G'dir (6). Penisilin, klinik kullanıma girmesinden bu yana yaklaşık yarım yüzyıldır pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Ancak dünyada ilk kez 1967 yılında, ülkemizde ise 1992 yılında penisiline dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır (3, 7). Yakın zamanda yapılan çeşitli çalışmalarda, pnömokokların ABD'de %28-44, Avrupa ülkelerinde %21, Avustralya'da %16, Türkiye'de %29 oranında penisiline orta düzeyde ve sırasıyla %19, %7, %8, %3 oranlarında yüksek düzeyde dirençli oldukları bildirilmektedir (8-11).

Penisiline orta ve yüksek düzeyde dirençli suşların artışına paralel olarak, erişkin TKP olgularında gerek hastane dışı, gerekse hastanede yatırarak uygulanan ampirik antimikrobiyal tedavide makrolidler ve florokinolonlar beta-laktam ajanlarla birlikte ya da onlara alternatif olarak tek başlarına birinci seçenek ilaç olarak kullanıma girmiştir (3, 4, 12, 13).

Makrolidlerin *S. pneumoniae* ve diğer sık görülen respiratuar patojenlere etkili, güvenilir ve iyi tolere edilen ajanlar olması, alt solunum yolu infeksiyonlarının ampirik tedavisinde yaygın olarak kullanılmalarına ve bununla birlikte pnömokokal makrolid direncinin tüm dünyada giderek artmasına yol açmıştır (14). Yurtdışında son yıllarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda %4-66 arasında değişen oranlarda eritromisin direnci bildirilmiştir (15-20).

Ofloksasin ve siprofloksasin, Gram-pozitif patojenlere sınırlı etkilerine rağmen son yirmi yıldır TKP olgularının ampirik tedavisinde geniş çapta kullanılmıştır. Bunların yanında levofloksasin ve moksifloksasin gibi yeni florokinolonlar solunum yolları patojenlerine karşı etkili bulunarak, respiratuar sistem infeksiyonlarında sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (21). Literatürde artan penisilin ve makrolid direnciyle ilişkili olarak, son yıllarda florokinolonlara karşı düşük düzeyde antimikrobiyal direnç bildirilmektedir (17, 22-25).

Antimikrobiyal maddelere dirençli pnömokoklara dünyanın her tarafında rastlanmakta ve daha önceleri benimsenmiş tedavi rejimleri, dirençli suşlar nedeniyle yeniden gözden geçirilmektedir. Çalışma-

mızın amacı, bölgemizde bulunan üç büyük hastaneye başvuran TKP hastalarına ait alt solunum yolu örneklerinden soyutlanan *S. pneumoniae* suşlarının penisilinin yanında makrolid ve florokinolon grubu antibiyotiklere direnç durumlarını belirlemektir. Antimikrobiyal direnç özellikleri coğrafi bölgelere ve ülkelere göre dirençli suşların yayılımı, antibiyotik kullanımı ve yaşam koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterdiğinden, her ülkenin sürveyans çalışmaları ile kendi direnç durumunu belirlemesi ve izlemesi gerekmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gaziantep Devlet Hastanesi ve Sani Konukoğlu Tıp Merkezi göğüs hastalıkları kliniklerine Ocak 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında başvuran 165 erişkin TKP'li hastadan alınan 180 adet respiratuar örnek incelenmiştir. Hastalardan balgam, plevra, transtrakeal aspirasyon sıvısı ve bronş aspirasyon sıvısı gibi alt solunum yollarına ait örnekler toplanmıştır. Malignitesi, karaciğer yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği bulunan, son bir hafta içinde antibiyotik tedavisi almış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tablo 1. Örneklerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Örnek Türü		Balgam	Bronşiyal aspirasyon sıvısı	Transtrakeal aspirasyon sıvısı	Plevral sıvı
Yaş	Cinsiyet				
18-34 Y	Kadın	11	2	1	-
	Erkek	12	1	2	-
35-54 Y	Kadın	21	3	3	-
	Erkek	25	5	3	2
55-68 Y	Kadın	45	3	4	5
	Erkek	25	2	3	2
Toplam		139	16	16	9

Toplanan örneklerin 139'u (% 77.2) balgam, 16'sı (%8.9) bronşiyal aspirasyon sıvısı, 16'sı (%8.9) transtrakeal aspirasyon sıvısı ve 9'u (%5) plevra sıvısı idi. Çalışılan klinik örneklerin tamamı 18-68 (ort. 43) yaş grubundaki kişilerden alındı; hastala-

rın %46.6'sı erkek, %53.3'ü kadın idi. Örneklerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bakteriyolojik tanı için örnekler Gram boyama ile boyandıktan sonra direkt mikroskopik yöntemle incelenmiştir. *Streptococcus pneumoniae*'nin tipik görünümüne sahip olan (Gram pozitif, birbirine bakan yüzleri düz, diğer uçları sivri, boyları enlerinden daha uzun, mum alevi veya lanset biçiminde, kısa zincirler halinde bulunan diplokoklar) örneklerden kültür yapılmıştır. Kültür için balgamın pürülen, mukopürülen veya kanlı kısımlarından, bronş ve transtrakeal aspiratların varsa pürülen kısımlarından %5 koyun kanlı agara ekimler yapılmıştır. Kültürler 18-24 saat 37°C'de %5 CO₂'li ortamda inkübe edilmiştir. Besiyerinde alfa-hemoliz oluşturan, küçük, yuvarlak, besiyeri yüzeyinden hafif kabarık fakat ortası çökük görünümdeki katalaz olumsuz koloniler ayrıldı. Pnömonokların identifikasyonu için 5 µg optokin içeren kuru optokin diski (Bioanalyse, Ankara) ile duyarlılık deneyi ve %2'lik safra tuzunda (Becton Dickinson, Sparks, Md., ABD) koloni eritme deneyi yapılmıştır (1).

Streptococcus pneumoniae olarak tanımlanan izolatların antimikrobiyal maddelere duyarlılık deneyleri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Bu amaçla besiyerindeki 18-24 saatlik saf pnömonok kolonilerinden 0.5 McFarland standardında süspansiyon hazırlandı ve %5 koyun kanlı Mueller-Hinton agara ekim yapılmıştır. Pnömonokların penisilin duyarlılığı 1 µl oksasilin diski (Oxoid, Basingstoke, İngiltere) kullanılarak değerlendirilmiştir. Oksasilin diski ile zon çapı ≥ 20 mm olan suşlar penisiline duyarlı olarak kabul edilirken, zon çapı ≤ 19 mm olan suşlar minimal inhibisyon konsantrasyonlarının (MİK) belirlenmesi amacıyla Mueller-Hinton buyonda mikrodilüsyon yöntemiyle test edilmiştir (26).

Eritromisin, azitromisin, klaritromisin duyarlılıkları için her biri 15 µl'lik, ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin için her biri 5 µl'lik

diskler (Oxoid, Basingstoke, İngiltere) kullanılmış ve besiyerleri 20-24 saat 35°C'de %5 CO₂'li or

Tablo 2. İzole edilen pnömonokların örneklerle göre dağılımı.

Örneğin türü	Pnömonok izole edilen		Pnömonok izole edilmeyen		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
Balgam	48	34.5	91	65.5	139	100
Bronşiyal aspirasyon sıvısı	13	81.3	3	18.7	16	100
Transtrakeal aspirasyon sıvısı	10	62.5	6	37.5	16	100
Plevra sıvısı	76	42.2	104	57.8	180	100

tamda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası oluşan zon çapları ölçülerek, duyarlılık NCCLS kriterlerine göre belirlenmiştir (27). Çalışmada standart suş olarak *S. pneumoniae* ATCC 49619 (American Type Culture Collection, Rockville, Md., ABD) kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda incelenen alt solunum yollarına ait 180 örneğin 104'ünden (%57.8) *S. pneumoniae* izole edilmiştir. İzole edilen pnömonokların örneklerle göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Disk difüzyon yöntemiyle yapılan antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçlarına göre izole edilen pnömonokların 80'i (%77) penisiline duyarlı (zon çapı ≥ 20 mm) bulundu. Oksasilin için zon çapı ≤ 19 mm olan 24 (%23) suş MİK değerlerinin belirlenmesi amacıyla mikrodilüsyon yöntemiyle test edilmiştir. Test edilen 24 (%23) suşun tamamı penisiline orta düzeyde dirençli (MİK 0.12-1 µg/ml) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda penisiline yüksek düzeyde dirençli (MİK ≥ 2 µg/ml) suş tespit

Tablo 3. Pnömonokların antimikrobiyal maddelere duyarlılıkları.

Antibiyotikler	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%	n	%
Penisilin	80	77	-	-	24	23
Eritromisin	63	60.5	15	14.4	26	25
Azitromisin	63	60.5	11	10.5	30	29
Klaritromisin	69	66.5	11	10.5	24	23
Ofloksasin	98	94.2	-	-	6	5.8
Siprofloksasin	97	93.3	-	-	7	6.7
Levofloksasin	104	100	-	-	-	-
Moksifloksasin	104	100	-	-	-	-

edilmemiştir.

Alt solunum yollarından soyutlanan 104 *S. pneumoniae* suşunun %25'i eritromisine, %29'u azitromisine, %23'ü klaritromisine dirençli bulundu. Makrolidlere ortalama direnç %25.7 olarak tespit edilmiştir. Makrolidlerden en az birisine dirençli bulunan 24 pnömokok suşunun 21'i (%87.5) penisiline orta düzeyde dirençli bulunmuştur. Florokinolon grubu antibiyotiklerden ofloksasine 6 (%5.8) suшта, siprofloksasine ise 7 (%6.7) suшта direnç gözlenmiştir. Levofloksasin ve moksifloksasine tüm suşların duyarlı oldukları saptanmıştır (Tablo 3).

Ofloksasine dirençli 6 suşun hepsi siprofloksasine de dirençli bulunmuştur. Bu suşlardan 4'ü (%66.7) penisiline, 2'si (%33.3) penisilin ve eritromisine birlikte ve 1'i (%16.7) azitromisine dirençli idi.

TARTIŞMA

Streptococcus pneumoniae, kullanılan korunma yöntemlerine ve antimikrobiyal ajanlardaki gelişmelere rağmen, halen tüm dünyada önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olan bir infeksiyon etkenidir. Çocuklarda ve erişkinlerde TKP ile ilgili yapılan çalışmaların hemen hepsinde en yaygın etiyolojik ajan olarak bulunmuş ve bütün bakteriyel pnömonilerin üçte ikisinden sorumlu tutulmuştur (28). Bu oran çeşitli yayınlarda %16-60 arasında rapor edilmekle birlikte, hemen hemen tüm yayınlarda pnömokoklar TKP etyolojisinde ilk sırada yer almaktadır (5). Çalışmamızda, TKP hastalarından alınan 180 respiratuar örnekte %58 oranında *S. pneumoniae* izole edildi. Pnökokların tespit edilme oranı çalışmamızda yüksek bulunmuştur. Bu durum solunum yollarından elde edilen klinik örneklerde sıklıkla karşılaşıldığı gibi, patojen ve kolonizan pnömokok suşlarının birbirinden ayırt edilememesinden kaynaklanmaktadır.

Pnökokların TKP'nin başlıca etkenlerinden biri olması ve bunlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde penisilin halen en sık kullanılan antibiyotik olması, bu mikroorganizmalarda penisilin direncini artıran başlıca faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemiz açısından

da penisiline dirençli pnömokokların varlığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Türkiye'de dirençle ilgili ilk verilere 1990'lı yılların başından itibaren rastlanmaktadır (29, 30). Penisilin direncinin ülkemizde çeşitli bölgeler arasında farklılıklar göstermekle beraber zamanla yaygınlaştığı izlenmektedir. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda pnömokoklara %12-29 oranında orta düzeyde, %0-4 oranında yüksek düzeyde direnç bildirilmiştir (11, 31-33).

Çalışmamızda soyutlanan pnömokokların %77'si penisiline duyarlı, %23'ü penisiline orta düzeyde dirençli olarak bulunurken, penisiline yüksek düzeyde dirençli (MİK $\geq 2 \mu\text{g/ml}$) suş tespit edilmedi. Hastanemizde 2003 yılında çeşitli vücut sıvılarından izole edilen pnömokok suşları ile yapılan bir çalışmada penisilin direnci %15.1 suшта orta düzeyde, %9.3 suшта ise yüksek düzeyde bulunmuştur (34). Bu çalışmada yüksek düzeyde dirençli suşların kan ve beyin-omurilik sıvısı kültürlerinden soyutlanmış olmaları invaziv pnömokok infeksiyonunu düşündürmekte olup, bizim çalışmamızda ele alınan hasta grubundan farklılık göstermektedir. Hofmann ve ark. (35) tarafından yapılan çalışmada, normalde steril olan vücut bölgelerinden elde edilen pnömokok suşlarının penisilin direncinin, steril olmayan bölgelerden soyutlanana oranla yaklaşık iki kat fazla olduğu bildirilmiş ve invaziv infeksiyonların ilaç direncindeki önemi vurgulanmıştır.

Makrolid grubu antibiyotikler hem pnömokoklara, hem de atipik pnömoni ajanlarına etkinlikleri nedeniyle birçok kaynakta TKP olgularının tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (3, 4, 12, 13, 36). Penisiline dirençli suşların artmasına paralel olarak, özellikle son yıllarda makrolidlerin TKP tedavisinde kullanımı sıklaşmış ve bu durum beraberinde direnç sorununu getirmiştir.

Dünyanın çeşitli merkezlerinde son yıllarda yapılan büyük kapsamlı çalışmalarda, eritromisin direnci coğrafi farklılıklar göstererek %4-66 gibi geniş bir aralıkta değişen oranlarda bildirilmiştir (15-20). Halpern ve ark. (37) tarafından yapılan, 1998-2003

yılları arasında yayınlanmış 3849 klinik çalışma ile 407 derlemenin tarandığı meta-analiz çalışmasında ise *S. pneumoniae* için ortalama eritromisin direnci %30.4 olarak verilmiştir.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda eritromisin direnci %4-19.4 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (38-41). Çalışmamızda soyutlanan *S. pneumoniae* suşlarının %25'i eritromisine, %29'u azitromisine, %23'ü klaritromisine dirençli bulunurken, makrolid ajanlara direnç ortalaması %25.7 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma bölgemizde makrolid direncini belirlemeye yönelik olarak yapılan ilk araştırma olup, elde ettiğimiz sonuçlar bölgemizde makrolid direncinin azımsanamayacak düzeyde olduğunu göstermiştir. Makrolid ajanlara direnç gelişiminin, pnömonokların aynı zamanda penisiline de dirençli hale gelmelerine sebep oldukları bilinmektedir (42). Eritromisin direnç oranlarında gözlenen coğrafi farklılıkların kesin sebebi bilinmese de, bu durumun antibiyotik kullanma alışkanlıkları ve çoklu ilaca dirençli suşların bölgesel yayılımı ile ilgili olduğu tahmin edilmektedir. Sonuçlarımıza bu açıdan bakıldığında, makrolidlerin TKP olgularında ampirik kullanımının, gelecekte bölgemizde pnömonokların tedavisinde sorun yaratabileceği göz önüne alınmalıdır.

Ofloksasin ve siprofloksasin, pnömonoksik pnömoninin tedavisinde sınırlı etkinliklerine rağmen son yirmi yıldır kullanılmaktadır. Bu antibiyotiklere yurtdışında yapılan çeşitli çalışmalarda sırasıyla %10.1-22.3 ve %1.4-7.1 oranlarında direnç rapor edilmiştir (43, 44). Çalışmamızda ofloksasine %5.8, siprofloksasine %6.7 oranlarında direnç saptanmıştır. Elde ettiğimiz direnç oranları yüksek düzeyde olmasa da, ikinci kuşak kinolonların da makrolidler gibi penisiline direnç gelişimi ile ilgili buldukları, tedavinin planlanma aşamasında dikkate alınmalıdır.

Solunum yollarına etkili florokinolonlar günümüzde pnömonoklar tarafından oluşturulan respiratuar sistem infeksiyonlarının tedavisinde en etkin ajanlar olarak kabul edilmektedir (45). Literatürde solunum yolları florokinolonlarına karşı düşük düzeyde anti-

mikrobiyal dirençten bahsedilmekte, son yıllarda yapılan çalışmalarda ise direncin yavaş ta olsa artma eğiliminde olduğu belirtilmektedir (17, 22-25). Ülkemizde levofloksasine çok düşük oranlarda da olsa, direnç bildiren çalışmalar vardır (46, 47). Çalışmamızda levofloksasin ve moksifloksasine dirençli pnömonok saptanmamıştır.

Respiratuar florokinolonlara karşı özellikle 65 yaşın üstünde ve kronik akciğer hastalığı bulunan kişilerde direnç gözlenmektedir (24). Çalışmamızda izole edilen tüm suşların levofloksasin ve moksifloksasine duyarlı olması, çalışma grubumuza bu nitelikte hastaların alınmamasından kaynaklanmış olabilir. Bu yüksek duyarlılık durumu bölgemiz açısından olumlu bir bulgudur, çünkü çoklu ilaca dirençli ve ağır seyirli pnömoni olgularında florokinolonlar tek başlarına tedavide etkin ajanlar olarak bildirilmektedir (19, 42, 48).

Sonuç olarak, bölgemizde TKP etkeni *S. pneumoniae* suşlarında penisilin direncinin ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda saptanan oranlarla belirgin farklılık göstermediği izlenmiştir. Makrolid grubu antimikrobiyal maddelerde saptadığımız direnç oranları Türkiye genelinde belirtilen direnç oranlarından yüksek bulunmuştur. Florokinolonlara direnç, tüm dünyada olduğu gibi bölgemizde de düşük düzeyde tespit edilmiştir. Çocuklarda pnömonok taşıyıcılığının, yaşlılarda ise kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına bağlı olarak kolonizasyonun artması, bu kişilerin florokinolonlara dirençli suşlarla karşılaşma riskini ve toplumda bu suşların yayılımı artırabilir. Bu nedenle, florokinolonların ayaktan tedaviye gelen TKP hastalarında kullanımının kısıtlanması gerektiğini düşünmekteyiz. Toplum kaynaklı pnömoni olgularının tedavisinde patojenin direnç durumunun yanında, hastalığın şiddeti, risk faktörleri ve hastanın yakın geçmişteki antibiyotik kullanım öyküsü de dikkatle değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Musher DM: Streptococcus pneumoniae. "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases", p 2128, 5th ed Churchill Livingstone, Philadelphia

(2000).

2. **Drew WL:** Streptococcus pneumoniae. "Dündar İH (Çeviri ed): Current infeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi", s 489, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (2004).
3. **Ece T, Arman D, Akalın H, Alataş F, Biberoğlu K, Çakar N ve ark:** Toraks Derneği Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu. Erişkinlerde toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. Toraks Derg 3(Ek 3): 1 (2002).
4. **Virk A, Wilson WR:** Trakeobronşit ve Alt Solunum Yolu infeksiyonları. "Dündar İH (Çeviri ed): Current infeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi", s 118, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (2004).
5. **Donowitz GR, Mandel GL:** Acute pneumoniae. "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases", p 717, 5th ed Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
6. **Eraksoy H:** Bakteriyel Pnömoniler. "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi", s 522, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri (2002).
7. **Fogarty CM, Kohno S, Buchanan P, Aubier M, Baz M:** Community-acquired respiratory tract infections caused by resistant pneumococci: clinical and bacteriological efficacy of the ketolide telithromycin. J Antimicrob Chemother 51: 947 (2003).
8. **Thornberry C, Ogilvie PT, Holley HP Jr, Sahn DF:** Survey of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolates to 26 antimicrobial agents: a prospective U. S. study. Antimicrob Agents Chemother 43: 2612 (1999).
9. **Fluit AC, Schmitz FJ, Jones ME, Acar J, Gupta R, Verhoef J:** Antimicrobial resistance among community-acquired pneumoniae isolates in Europe: first results from the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997. SENTRY Participants Group. Int J Infect Dis 3: 153 (1999).
10. **Turnidge JD, Bell JM, Collignon PJ:** Rapidly emerging antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae in Australia. Pneumococcal Study Group. Med J Aust 15: 152 (1999).
11. **Gür D, Güçüz B, Haşcelik G, et al:** Streptococcus pneumoniae penicilin resistance in Turkey. J Chemother 13: 541 (2001).
12. **Garau J:** Role of beta-lactam agents in the treatment of community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 24: 83 (2005).
13. **Lynch PL, Martinez FJ:** Clinical Relevance of Macrolide resistant Streptococcus pneumoniae for Community Acquired Pneumoniae. Clin Infect Dis 34: 27 (2002).
14. **Marrie TJ:** Therapeutic implications of macrolide resistance in pneumococcal community-acquired lower respiratory tract infections. Int J Clin Pract 58: 769 (2004).
15. **Pottumarthy S, Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Jones**

RN: Susceptibility patterns of Streptococcus pneumoniae isolates in North America (2002-2003): contemporary in vitro activities of amoxicillin/clavulanate and 15 other antimicrobial agents. Int J Antimicrob Agents 25: 282 (2005).

16. **Bruinsma N, Kristinsson KG, Bronzwaer S, Schrijnemakers P, Degener J, Tiemersma E, Hryniewicz W, Monen J, Grundmann H:** European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive Streptococcus pneumoniae in Europe. J Antimicrob Chemother 54: 1045 (2004).
17. **Brown SD, Farrell DJ, Morrissey I:** Prevalence and molecular analysis of macrolide and fluoroquinolone resistance among isolates of Streptococcus pneumoniae collected during the 2000-2001 PROTEKT US Study. J Clin Microbiol 42: 4980 (2004).
18. **Farrell DJ, Jenkins SG:** Distribution across the USA of macrolide resistance and macrolide resistance mechanisms among Streptococcus pneumoniae isolates collected from patients with respiratory tract infections: PROTEKT US 2001-2002. J Antimicrob Chemother 54: 17 (2004).
19. **Ewig S:** Community-acquired pneumonia--treatment perspectives in the physician's office. MMW Fortschr Med 146: 43 (2004).
20. **Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia-de-Lomas J, Doern GV:** The GRASP Study Group. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis and group A beta-haemolytic streptococci in 2002-2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. Int J Antimicrob Agents 25: 148 (2005).
21. **Bhavnani SM, Hammel JP, Jones RN, Ambrose PG:** Relationship between increased levofloxacin use and decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae in the United States. Diagn Microbiol Infect Dis 51: 31 (2005).
22. **de la Campa AG, Balsalobre L, Ardanuy C, Fenoll A, Perez-Trallero E, Linares J:** Spanish Pneumococcal Infection Study Network G03/103. Fluoroquinolone resistance in penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae clones, Spain. Emerg Infect Dis 10: 1751 (2004).
23. **Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE, Miller NJ, Rice CL, Doern GV:** The molecular epidemiology of Streptococcus pneumoniae with quinolone resistance mutations. Clin Infect Dis 40: 225 (2005).
24. **Ho PL, Que TL, Chiu SS, Yung RW, Ng TK, Tsang DN, Seto WH, Lau YL:** Fluoroquinolone and other antimicrobial resistance in invasive pneumococci, Hong Kong, 1995-2001. Emerg Infect Dis 10: 1250 (2004).
25. **Canton R, Morosini M, Enright MC, Morrissey I:** Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae: data from the global PROTEKT surveillance programme. J Antimicrob Chemother 52: 944 (2003).

- 26. National Committee for Clinical Laboratory Standards:** Zone diameter interpretive standards and equivalent minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints for *S. pneumoniae*, performance standards for antimicrobial susceptibility, 9. Informational Supplement, Table 2G, (1999).
- 27. National Committee for Clinical Laboratory Standards:** Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests. Disc diffusion Supplemental Tables. M100-S13 (M2-A8), p48 (2003).
- 28. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Schulz R, Ricci EM, Rogers JC, Kapoor WN:** Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 159: 970 (1999).
- 29. Tunçkanat F, Akan O, Gür D, Akalın HE:** Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains. *Mikrobiyol Bül* 26: 307 (1992).
- 30. Erbaş O, Önde U, Kurt B, Açar N, İçten B:** Pnömonoklarda penisilin direncinin saptanması. *Ankara Hastanesi Tıp Bülteni* 26: 219 (1991).
- 31. Ögünç D, Öngüt G, Saygan MB, Gökay S, Çolak D, Gültekin M:** Pnömoni etkeni *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 30: 23 (2000).
- 32. Öncül O, Erdem H, Altunay H, Özsoy MF, Pahsa A, Çavuşlu Ş:** Pnömonoklarda penisiline direnç trendi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 33: 109 (2003).
- 33. Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Gazi H, Özkütük N, Çelik P, Özbakkaloğlu B:** Toplum kökenli pnömonilerden soyutlanan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 34: 151 (2004).
- 34. 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* 17: 433 (2003).
- 35. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, Baughman WS, Facklam RR, Elliott JA, Deaver KA, Breiman RF:** The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 333: 481 (1995).
- 36. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ:** Guidelines from the Infectious Diseases Society of America, Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 31: 347 (2000).
- 37. Halpern MT, Schmier JK, Snyder LM, Asche C, Sarocco PW, Lavin B, Nieman R, Mandell LA:** Meta-analysis of bacterial resistance to macrolides. *J Antimicrob Chemother* 55: 748 (2005).
- 38. Erdem H, Öncül O, Çavuşlu Ş, Pahsa A:** Sivas bölgesinde hastalık etkeni pnömonoklarda direnç. *Klinik Derg* 15: 46 (2002).
- 39. Gür D:** Solunum sistemi patojenleri ve Türkiye'deki direnç durumları. "Arman D, Ulusoy S (eds). Üst Solunum Yolu İnfeksiyonlarının Tedavisi". Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
- 40. Erdem H, Pahsa A:** Antibiotic resistance in pathogenic *Streptococcus pneumoniae* isolates in Turkey. *J Chemother* 17: 25 (2005).
- 41. Şener B, Köseoğlu O, Gür D, Bryskier A:** Mechanisms of macrolide resistance in clinical pneumococcal isolates in a university hospital, Ankara, Turkey. *J Chemother* 17: 31 (2005).
- 42. Cunha BA:** Severe Community-Acquired Pneumonia: Determinants of Severity and Approach to Therapy. *Infect Med* 22: 53 (2005).
- 43. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN:** The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 52: 229 (2003).
- 44. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN:** The Alexander Project Group 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 52: 229 (2003).
- 45. Jacobs MR:** *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and patterns of resistance. *Am J Med* 117: 3S (2004).
- 46. Ak Ö, Benzonana N, Özer S, Eraksoy H:** Türkiye'de izole edilen ilk florokinolon dirençli *Streptococcus pneumoniae* izolatu. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program Kitabı, s 282, Adana (2001).
- 47. Azap A, Altunsoy A, Memikoğlu KO, Balık İ:** Solunum sistemi infeksiyonlarından izole edilen pnömonok suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm* 57: 63 (2004).
- 48. Feldman C:** Clinical relevance of antimicrobial resistance in the management of pneumococcal community-acquired pneumonia. *J Lab Clin Med* 143: 269 (2004).