

Pnömonoklarda Penisiline Direnç Trendi

Oral ÖNCÜL(*), Hakan ERDEM(**), Hüsnü ALTUNAY(*), M Fevzi ÖZSOY(*),
Alaadin PAHSA(*), Şaban ÇAVUŞLU(*)

(*) GATA Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul
(**) Sivas Asker Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Sivas

ÖZET

Streptococcus pneumoniae, giderek artış gösteren antibiyotik direnci ile önemi her geçen gün artan bir bakteridir. Bu çalışmada GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi Laboratuvarı'nda izole edilen pnömonoklarda yedi yıllık sürede izlenen penisilin direnci sunulmaktadır.

Çalışma 1993-1997 (I.dönem) ve 1997-2000 (II.dönem) tarihleri arasında kesintisiz uygulanmıştır. Penisilin direnci, I.dönemde 148 pnömonok suşunda Müller Hinton buyyonunda mikrodilüsyon, II. dönemde 101 suş üzerinde E-test yöntemiyle araştırılmıştır. Direnç aralığı NCCLS'in önerileri doğrultusunda tanımlanmış ve referans suş olarak ATCC 29546 no'lu *Streptococcus pneumoniae* suşu kullanılmıştır.

Pnömonokların penisiline direnci, I. dönemde %12, II. dönemde %31 bulunmuştur. ($p<0.001$). Buna karşın orta düzeyde direnç (ODD) %12'den %27'e, yüksek düzeyde direncin (YDD) ise %0'dan %4'e yükseldiği saptanmıştır. Direncin özellikle 1999-2000 yılları arasında diğer yıllara oranla daha fazla artış gösterdiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda saptadığımız direnç artışı, bu sorunun bölgemizde dikkate değer ölçülere ulaştığını ortaya koymuştur. Dirençle mücadelede, kitlesel önlemlere başvurulmasının ve multidisipliner yaklaşımların gerekli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: *Streptococcus pneumoniae*, penisilin, direnç.

SUMMARY

Trends of the Penicillin Resistance In Pneumococci

Streptococcus pneumoniae has an ongoing increasing importance with its escalating antibiotic resistance. In this study, 7-year period of penicillin resistance in pneumococcal strains isolated in GATA Haydarpaşa Training Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department is presented.

The study was carried on without interruption between 1993-1997 (I.interval) and 1997-2000 (II. Interval). Penicillin resistance was investigated in 148 isolates by Mueller Hinton Broth Microdilution in the first interval and by E-test for 101 bacteria in the second period. The resistance interval was defined according to the NCCLS instructions and ATCC 29546 pneumococcal strain was used as the reference.

The penicillin resistance in the pneumococci was 12% in the first interval while 31% in the latter one ($p<0.001$). In addition, intermediate resistance (IR) elevated from 12% to 27% while 4% of the isolates encountered in the second period was highly resistant (HR) to penicillin compared with the absence of HR strains in the previous period. Especially it was observed that the resistance trend accelerates during 1999-2000 with respect to the preceding years.

The augmentation of penicillin resistance we detected in our study emphasizes that the burden of nonsusceptibility has reached noteworthy levels. It was concluded that applying mass measures and providing multidisciplinary approaches are necessary for the struggle in bacterial resistance.

Key Words: *Streptococcus pneumoniae*, penicillin, resistance.

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae (Pnömonokok) solunum yolu florasının doğal bir elemanı olmasına karşın, infeksiyon etkeni olarak da önemli rol oynamaktadır.

Toplumdan kazanılmış pnömoni, otitis media, sinüzit, menenjit ve bakteriyemi, pnömonokların neden olduğu önemli klinik tablolardır. Pnömonok infeksiyonları uzun yıllar beta-laktam antibiyotikler

ve özellikle penisilin G ile tedavi edilmiştir. Ancak 1960'lı yıllarda Avustralya ve Papua Yeni Gine'den, 1970'li yıllarda da Güney Afrika'dan penisiline dirençli pnömonok (PDP) suşlarının bildirilmiştir. (1). Günümüze dek, PDP suşları tüm dünyada giderek artış göstermiş ve dünyanın bazı bölgelerinde son yıllarda tehlike sinyalleri verecek boyutlara ulaşmıştır.

Ülkemizle ilgili ilk veri 1990'da Erbaş ve ark (2) tarafından %12.3 olarak bildirilmiştir. Sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda penisilin direncinin hastaneler arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. Orta düzeyde direnç %12.2 ve %50, yüksek düzey direnç ise %0-17 arasında değişiklik göstermektedir. (3, 4, 5, 6). Ülkemizde penisiline dirençli pnömokok suşlarına son zamanlarda daha fazla oranda rastlandığı dikkati çekmektedir. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalar, hastanelerin kısa süreli PDP oranlarını yansıtmakta olup, uzun süreli epidemiyolojik değişimler hakkında fikir vermemektedir. Bu çalışmada GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nde çeşitli yaş gruplarında PDP oranlarının yedi yıllık değişim trendi sunulmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Kasım 1993 ve Haziran 2000 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi laboratuvarında çeşitli yaş gruplarına ait hastalardan alınan klinik örneklerden ve sağlıklı nazofarenks taşıyıcılarından izole edilen toplam 249 pnömokok suşu incelenmiştir. Pnömokokların izole edildiği hasta ve sağlıklı yaş grubu, 0-2, 3-10, 11-60 ve 61 yaş üzeri olmak üzere dört gruba ayrılmıştır.

Çalışmamız 1993-1997 (I.dönem) ve 1997-2000 (II.dönem) süresince iki aşamada yapılmıştır. I.Dönem'e ait 148 pnömokok suşunda penisilin direnci Müller Hinton boyunda (MHB) mikrodilüsyon yöntemiyle, II.döneme ait 101 pnömokok suşunda penisilin direnci E test yöntemiyle araştırılmış ve her iki dönem boyunca penisilin direncindeki değişim karşılaştırılmıştır.

İzole edilen pnömokok suşlarının tanımlanmasında klinik örneklerin direkt mikroskopik incelenmesi, %5 koyun kanlı agar besiyerinde kültürü, bakteri kolonilerinin makroskopik görünümü ve alfa - hemoliz yapma özelliği, Gram boyası ile yapılan mikroskopik inceleme, kapsül boyama, katalaz testi, optokine duyarlılık deneyi ve safrada erime deneyi kullanılmıştır (7, 8). Alfa hemoliz yapan, Gram olumlu ve mum alevi şeklinde morfoloji gösteren, katalaz olumsuz, optokine duyarlı ve safrada eriyen bakteriler pnömokok olarak tanımlanmıştır.

Pnömokok suşlarında penisiline direnç NCCLS

önerilerine uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi(9), Müeller-Hinton Broth (MHB) mikrodilüsyon yöntemi ve E test yöntemiyle araştırılmıştır(10,11). Kirby-Bauer disk difüzyon yönteminde NCCLS önerileri doğrultusunda penisilin yerine oksasilin diski (1mg) tercih edilmiştir. (9). Mikrodilüsyon yönteminde lize edilmiş at serumuyla hazırlanan MHB kullanılmıştır.

Bakterilerin Saklanması

Pnömokok suşlarının saklanmasında çok sayıda plastik boncuk içeren mikrobanklar (Diomed, Türkiye) kullanılmıştır. Taze kültürden steril öze ile 4-5 koloni alınmış ve mikrobanka aktarılmıştır. Mikrobankın ağzı kapatılarak homojenize edilmiş ve ardından da enjektörle mikrobankın içerisindeki gliserol içeren sıvı alınarak, bakteri içeren boncuklu tüpler -80 °C'de saklamaya alınmıştır.

Direnç Tanımlaması

Disk difüzyon yönteminde ≥ 21 mm zon çapı duyarlı, < 20 mm zon çapı ise dirençli olarak değerlendirilmiştir. (9). Penisilin için, MİK değerleri olarak 1999 NCCLS standartları kabul edilmiştir. 2 µg/ml ve üzerinde olan durumlarda, "yüksek düzey direnç" (YDD) tanımı, MİK değerlerinin 0.12-1 µg/ml değerleri arasında bulunan Suşlarda "orta düzey direnç" (ODD) tanımı ve MİK değerlerinin 0.06 µg/ml ve altında bulunduğu değerler için de "duyarlı" tanımı kullanılmıştır. (9). 0.06-0.12 ve 1-2 µg/ml arasında saptanan değerler, E test metodu uyarınca dilüsyon yöntemlerince ölçülen bir üst değere yuvarlanmıştır.

Oksasiline dirençli suşlarda duyarlılık deneyinin kapsamı genişletilerek disk difüzyonla klindamisine, kloramfenikole, tetrasikline, eritromisine, trimetoprim sülfometoksazole duyarlılıkları incelenerek çoklu direnç araştırılmıştır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri "Ki-kare" ve "Korelasyon Katsayısı Analizi" yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. Standart suş olarak ATCC 29546 no'lu S. pneumoniae suşu kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada I.dönemde 148, II. dönemde de 101 pnömokok suşu incelenmiştir. I. Dönemde

bunların 49'u (% 33.2) çeşitli klinik örneklerden ve 99'u (% 66.8) sağlıklı kişilerin nazofarenks sürüntülerinden, II.dönemde de 25'i çeşitli klinik örneklerden ve 76'sı da sağlıklı kişilerin nazofarenks sürüntülerinden izole edilmiştir. I ve II. dönemlerde sırasıyla 0-2 yaş grubundan 10 ve 3, 3-10 yaş grubundan 27 ve 36, 11-60 yaş grubundan 86 ve 52, 60 yaş üzeri gruptan da 25 ve 10 izolat çalışma grubuna dahil edilmiştir. (Tablo 1).

Her iki dönemde de pnömokokların en sık izole edildikleri klinik materyal balgamdı. Bunu I.dönemde kulak akıntısı materyali, II.dönemde kan izlemiştir. (Tablo2).

Tablo 1. İzolatların Yaşlara Göre Dağılımı

DÖNEM	YAŞLAR				TOPLAM
	0-2	3-10	11-60	61 ve üstü	
I.Dönem	10	27	86	25	148
II.Dönem	3	36	52	10	101

Tablo 4. Pnömonok suşlarının izole edildikleri klinik örneklerle göre penisiline duyarlılıkları (%)

DÖNEM	DU		ODD		Dİ	
	I	II	I	II	I	II
Klinik Örnek	n* (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n* (%)
Nazofarenks	87 (88)	54 (72)	12 (12)	18 (24)	-	3 (4)
Balgam	28 (97)	6 (55)	1 (3)	5 (45)	-	-
Hemokültür	4 (100)	4 (67)	-	2 (33)	-	-
Kulak akıntısı	7 (64)	-	4 (36)	-	-	-
BOS	3 (100)	4 (80)	-	-	-	1 (20)
Adenoidvejetasyon	1 (50)	-	1 (50)	-	-	-
Plevra	-	1 (50)	-	1 (50)	-	-
Yara	-	1 (100)	-	-	-	-
Vagen	-	1 (100)	-	-	-	-
TOPLAM	130	71	18	26	0	4

*: suş sayısı

Tablo 5. Pnömonok suşları için antibiyotiklere duyarlılık ile yaş ilişkisi

YAŞ	DU (%)		ODD (%)		YDD (%)	
	I Dönem	II Dönem	I Dönem	II Dönem	I Dönem	II Dönem
	n %	n %	n %	n %	n %	n %
0-2	9 (90)	3 (100)	1 (10)	-	-	-
3-10	20 (74)	21 (58)	7 (26)	14 (39)	-	1 (3)
11-60	78 (91)	40 (77)	8 (9)	9 (17)	-	3 (6)
>60	23 (92)	7 (70)	2 (8)	3 (30)	-	-
TOPLAM	130 (88)	71 (71)	18 (12)	26 (26)	-	4 (4)

Tablo 6. MİK değerleri ve yaş arasındaki ilişki

MİK	≤0,06		0,125-1		≥2,000	
	I Dönem	II Dönem	I Dönem	II Dönem	I Dönem	II Dönem
0-2	9	3	1	-	-	-
3-10	20	21	7	14	-	1
11-60	78	40	8	9	-	3
>60	23	7	2	3	-	-
TOPLAM 130	71	18	26	-	4	-

Tablo 2. Pnömonok suşlarının izole edildikleri klinik örneklerle göre dağılımı

Materyal	No	%	No	%
Nazofarenks taşıyıcısı	99	67	75	74
Kulak akıntısı	11	7	-	-
Adenoid vejetasyon	2	1	-	-
Vajinal taşıyıcı	-	-	1	1
Hemokültür	4	3	6	6
BOS	3	2	5	5
Balgam	29	20	11	11
Plevra	-	-	2	2
Yara	-	-	1	1
TOPLAM	148	100	101	100

Tablo 3. Pnömonok suşlarının penisiline duyarlılıkları.

DÖNEMLER	DU (%)	ODD (%)	Dİ (%)
I.Dönem*	88	12	0
II.Dönem**	69	27	4

(*: Mikrodilüsyon yöntemi, **: E test yöntemi)

DU: Duyarlı ODD: Orta Düzey Dirençli Dİ: Dirençli

Pnömonok suşlarında penisiline direnci, I. dönemde %12 iken, II. dönemde %31'e yükselmiştir. ($p<0.001$). Buna karşın ODD %12'den %27'e, YDD'de %0'dan %4'e yükseldiği belirlenmiştir. ($p<0.001$) (Tablo3).

I.dönemde nazofarenks kaynaklı pnömokokların %12'sinde, II. dönemde de %28'inde penisilin direnci saptanmıştır ($p<0.001$). YDD sadece ikinci dönemde nazofarenks kaynaklı üç, BOS kaynaklı bir suşta görülmüştür. Her iki dönem arasında direnç oranlarında en belirgin artış, balgam (%3 ve %45), hemokültür (%0 ve %33) ve BOS (%0 ve %20) kaynaklı suşlarda saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4).

Her iki dönem karşılaştırıldığında 0-2 yaş grubu dışında, tüm gruplarda penisilin direncinin arttığı görülmüştür. 3-10 yaş grubunda direnç %26'dan %42'e, 11-60 yaş grubunda %9'dan %23'e ve 60 yaş üzeri grupta da %8'den %30'a yükselmiştir. Çalışmamızda 0-2 yaş grubunda ise direncin %10'dan %0'a gerilediği görülmüştür. YDD 3-10 yaş grubunun %3'ünde, 11-60 yaş grubunun ise %6'sında saptanmıştır (Tablo 5). YDD geliştiği saptanan 3 pnömokok suşunun MİK değerleri 2 µg/ml düzeyinde bulunmuştur (Tablo 6).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Penisiline dirençli suşların varlığı, tüm dünyada olduğu gibi, ülkemiz açısından da gözardı edilmemesi gereken önemli bir konudur. Toplum kaynaklı infeksiyonların en başta gelen etkenlerinden biri olması, toplumda hemen her yaş grubunu etkileyebilmesi, yakın temas ile toplu yaşam birimlerinde kolaylıkla yayılım göstermesi ve bunlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde penisilin halen en sık kullanılan antibiyotikler olması, pnömokoklarda penisilin direncini önemli kılan başlıca faktörlerdir (12, 13, 14).

Bakteriler arasında direnç gelişimi ve türler arasında aktarım belirli bir süreci gerektiren ve birçok parametrenin etilediği dinamik bir konudur. Bir bakteri türünde antibiyotiğe karşı gelişen direnç, türler arasında aktarım göstererek ivme kazanır ve hedef aldığı populasyonlar için kontrolü güç sorunlar oluşturur (15). Bu nedenle, bakteriler arasında görülen antibiyotik direncinin kontrol altına

alınması, direncin zaman içinde sergilediği değişimin izlenmesini de gerekli kılar. Değişimin direnç oranında artış yönünde olması, etkin mücadelenin yapılması konusunda önemli bir göstergedir. Bu veriler aynı zamanda mortalite, morbidite ve maliyet yönüyle beliren toplumsal tehlikenin erken dönemde farkedilmesi açısından değer taşır (16).

Hastanemizde sekiz yıllık süreçte iki dönem halinde ara verilmeksizin uygulanan bu çalışma sonucu, pnömokoklarda penisilin direncinin giderek arttığını göstermektedir. 1978-87 yılları arasında CDC'a ulaşan ABD'e ait veriler 5000 invaziv pnömokok izolatının yalnızca bir tanesinde penisilin direnci bulunduğunu göstermekte iken, bu oran 1991'de 60 katlık bir artışla %1.3 seviyelerine ulaşmıştır. Aradan geçen süre boyunca ABD'de bölgesel farklılıklar bulunmakla birlikte günümüzde bu oranlar %40-50 düzeylerine ulaşmıştır (17). Direnç artışı Güney Afrika'da 1979'da %4.9 iken, 1990 yılında %14.4 ve 1996 yılında da %40 düzeylerine ulaşmıştır (18, 19). Pnömonok suşlarında penisilin direnci başka ülkelerde de sürekli artış göstermektedir. Fransa'da 1984-86 yıllarında penisilin direnci %1.1 iken, 1990 yılına kadar aşamalı bir artış göstererek, %12 düzeyine ulaşmış, 1997-98 döneminde %41-55 arasında değişen bildirimler yapılmıştır (20, 21, 22).

Pnömonoklarda giderek artış gösteren penisilin direnci aslında dünyanın global bir sorunu haline gelmiştir. Hastane, şehir, ülke ya da kıta farkı gözetmeksizin klonal yayılım devam etmektedir. Kısa süre önce yapılan bir çalışmada dünyanın farklı bölgelerinden toplanan solunum yolu kaynaklı pnömokok suşlarının %36'sında penisiline duyarlılığının azaldığı ve %23'ünde de yüksek düzeyde penisilin direnci geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre Güney Kore'de %80, Japonya'da %65, Fransa'da %63, Hong Kong'da %59 ve Meksika'da %57 direnç varlığından söz edilmiştir (23).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda pnömokoklarda penisilin direncinin yıllar içinde arttığı gösterilmiştir. Erbaş ve ark'nın (2) 1990'da %12.3 olarak saptadıkları direnç oranları, Sümerkan ve ark (5) tarafından 1992-1994 arasında %22 olarak

bildirilmiştir. Kanra (24) 1994-95 yılları arasında direncin %30 olduğunu duyurmuştur. 1997'de Öztürkeri (25) bu oranların kendi hastanesinde %26, bir yıl sonra Gönüllü ve ark (26) da %41.3 olduğunu bildirmişlerdir .

Gelişmiş teknolojik uygulamalar ve etkin kontrol yöntemlerine rağmen, gelişmiş toplumlarda bile direnç sorununun önüne halen geçilememiştir. Bunun en önemli nedenleri, dirençle mücadelenin yeterince anlaşılabilmesi, etkin sağlık politikalarının güçlü ilaç sektörleri karşısında zaman zaman aksaması, halkın ve hekimlerin antibiyotik kullanımı konusunda yeterince bilgilendirilememesi, riskli çocuk ve ileri yaş grubuna yönelik protein konjuge aşuların yaygın kullanılamaması ve bu mücadeleyi verecek ülke kaynaklı kurum ve kuruluşların tam anlamıyla oluşturulmamasıdır.

Çalışmamızda dikkat çekici diğer önemli bir nokta yedi yıllık süreçte, ODD oranlarının %12'lerden %27'e, YDD oranlarının da %0'dan %4'lere ulaşmış olmasıdır. Bu veriler hastanemizden izole edilen pnömokok suşlarında %100'den fazla bir direnç artışını ifade etmektedir. İzole edilen suşların çoğunlukla toplum kökenli olması, ülkemizin değişik bölgelerinde de benzer oranlarda direnç artışından söz edilebileceğini akla getirmektedir.

Pnömonoklarda penisilin direnci, çeşitli yaşlarda infeksiyonun daha sık görülmesine paralel olarak artış göstermektedir. Toplum geneline bakacak olduğumuzda, dirençli suşların daha çok kreş ve okul çağı çocuk yaş grubu ile toplu yaşam alanlarını paylaşanlarda ve altta yatan hastalığı olan düşünümlerde görüldüğü belirtilmektedir (27). Çalışmamızda dirençli suşların en fazla görüldüğü yaş grubunu, her iki dönem boyunca 3-10 ve 11-60 yaş grubu oluşturmaktadır. Bunların bakterilerle karşılaşma olasılığının yüksek olması ve dirençli suşları birbirlerine aktarabilecek ortamı paylaşmaları direnç artışına zemin hazırlamış olabilir.

Pnömonoklarda penisilin MİK değeri, bu suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde önemli bir belirteçdir. MİK değeri antibiyotikğin in vitro ortamda sergilediği antibakteriyel performansın bir göstergesidir (28). Santral sinir sistemi dışındaki infeksiyonlar için 4 µg/ml ve altındaki MİK

düzeylerine sahip suşların infeksiyonlarında, standart parenteral penisilin tedavisi yeterli tedavi etkinliği sağlamaktadır (29). Bundan ötürü 2000 yılında "Pnömonoklarda Penisilin Direnci Çalışma Grubu" adıyla oluşturulan bir ekip tarafından PDP suşlarının MİK aralığının güncelleştirilmesi yapılmış ve akciğer infeksiyonları için direnç tanımı ODD için 2-4 µg/ml, YDD için de >4 µg/ml olarak değiştirilmiştir (30). Çalışmamızda olduğu gibi, ülkemizde şu ana kadar yapılan benzer çalışmalarda da MİK değeri 2 µg/ml üzerinde olan pnömokok suşu bildirilmemiştir. Ancak giderek artan penisilin direnci, yakın bir gelecekte yüksek MİK değerlerine sahip pnömokokların ülkemiz için de bir sorun teşkil edebileceğini akla getirmektedir. Bu nedenle dirençle mücadeleye ağırlık verilmeli ve iyi bir sürveyans takibi yapılmalıdır.

Sonuç olarak pnömokoklar, gelişmekte olan ülkeler konumunda bulunan ve yetersiz sağlık politikalarının geçerli olduğu ülkemizin yapısı göz önünde bulundurulduğunda, ciddi bir toplumsal sağlık tehdidi haline gelmektedir. Bundan ötürü, geniş kitlelere yönelik rasyonel antibiyotik kullanımı ile ilgili eğitici programlarının hayata geçirilmesi, riskli grupların aşılınması, epidemiyolojik çalışmalara hız verilmesi ve güçlü sağlık politikalarının uygulanması gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1- Klugman KP: Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev 3: 171 (1990).
- 2- Erbaş O, Önde U, Kurt B, Açar N, İçten B: Pnömonoklarda Penisilin Direncinin Saptanması. Ankara Hastanesi Tıp Bülteni 26:219 (1991).
- 3- Öncül O, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ: Pnömonoklarda penisilin direnci ülkemiz için gerçekten bir sorun mu? Flora 4 (Suppl-2) (1999).
- 4- Kansak N, Öksüz L, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: Haemophilus influenzae, Moraxellacatarrhalis, Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg 12 : 1(1998).
- 5-Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M Doğanay M: Pnömonokok infeksiyonları ve penisilin direnci. Klimik Derg 6:29 (1993).
- 6-GürD, TunçkanatF, ŞenerB, KanraG, AkalınH.E: Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:440 (1994).
- 7- Musher, D.M: Streptococcus pneumoniae. "Principles and Practise of Infectious Diseases. Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R.(eds)," Fifth Edition, New York,

- Edinburg, London, Melbourne, Churchill Livingstone Inc. Co., 2128 (2000).
- 8- Austrian R: Streptococcus pneumoniae, "Infectious Diseases, Gorbach SL, Barlett JG, Backlow NR (eds)" second edition, WB Saunders Company:1719 (1998).
- 9- 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).
- 10- Jorgensen JH, Ferraro MJ, Mcelmeel ML, Spargo J, Swenson JM, Tenover FJ: Detection of penicillin and extended spectrum cephalosporin resistance among streptococcus pneumoniae clinical isolates by use of E test. J Clin Microbiol, Jan.; 159 (1994).
- 11- Jacobs M.R, Bajaksouzian S, Appelbaum P.C, Balmström A. Evaluation of the e test for susceptibility testing of pneumococci. 5th European Congress on Infectious Diseases, Oslo, Norway, September (1991).
- 12- Klugman K P: Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol. Rev 3:171 (1990).
- 13- Stanck R.J, Mufson A.M, A 20-year Epidemiological Study of Pneumococcal Meningitis. Clin Infect Dis 28:1265 (1999).
- 14- Song J.H, Lee N.Y, Ichiyama S, Yoshida R, Fu W, Chongthaleong A, Aswapokee N, Chiu CH., Lalitha M.K., Thomas K., Perera .., Yee T.T, Jamal F, Warsa U.C, Vinh B.X, Jacobs M.R, Appelbaum P.C, Pai C.H, ANSORP Study group, spread of drug resistant streptococcus pneumoniae in asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. Clin Infectious Dis 28:1206 (1999).
- 15- Kaplan S.L, Mason E.O, Management of infections due to antibiotic resistant streptococcus pneumoniae. Clin Microbiol Revi 11:628 (1998).
- 16- Jacobs M.R, Drug Resistant Streptococcus Pneumoniae: Rational Antibiotic Choices. Am J Med 106:19 (1999).
- 17- Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR, Emergence of Drug Resistant Pneumococcal Infections in the United States, JAMA 271: 1831 (1994).
- 18- Kornhof H.J, Wasas A, Klugman K.P. Antimicrobial Resistance in Streptococcus pneumoniae: A South African Perspective. Clin Infect Dis 15:84 (1992).
- 19- Kornhof HJ, Wasas A, Klugman K.P. Antimicrobial Resistance in Streptococcus pneumoniae: A South African Perspective. Clinical Infectious Diseases 15:84 (1992).
- 20- Geslin P, Buu-Hoi A, Fremaux A, Acar J.F, Antimicrobial Resistance in Streptococcus pneumoniae: An Epidemiological Survey in France, 1970-1990. Clin Infect Dis 15:95 (1992).
- 21- Geslin P, Resistance Du Pneumocoque Aux Antibiotiques. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire 7:29 (1992).
- 22- Schmitz F.C, Verhoef J, Fluit A.J, SENTRY Participants Group., Comparative Activity Of 27 Antimicrobial Compounds Against 698 Streptococcus pneumoniae Isolates Originating from 20 European University Hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18:450 (1999).
- 23- www.protekt.org.
- 24- Kanra, G, Akan, S, Ceyhan, M, Erdem, G, Ecevit, Z, Seçmeer G: Çocuklarda hastalık etkeni olan Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci. Mikrobiyol Bül 30: 25 (1996).
- 25- Öztürkeri H., Cerrahoğlu K., Aydılek R., Pnömoni etkeni olarak izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 12:8 (1998).
- 26- Gönüllü N., Berkiten R., Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin ve sefotaksim MİK değerleri. Türk Mikrobiyol. Cem Derg 29:47 (1999).
- 27- Pons J.L., Mandement M.N, Martin E, Lemort C., Nouvellon M., Mallet E., Lemeland J.F., Clonal and temporal patterns of nasopharyngeal penicillin susceptible and penicillin resistant Streptococcus pneumoniae strains in children attending a day care center. Clin Microbiol 24:3218 (1996).
- 28- Ball.P. Therapy for pneumococcal infection at the millennium: Doubts and certainties. Am J Med 107:77 (1999).
- 29- Harwell J.I., Brown R.B: The drug resistant Pneumococcus: Clinical relevance, therapy, and prevention. Chest 117:530 (1998).
- 30- Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgenez JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM et al. Management of community a acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from drug-resistance. S.pneumoniae Therapeutic Working Group Arch Intern Med. 160: 1399 (2000).