

**ARAŞTIRMA/RESEARCH****Solunum yolu örneklerinden izole edilen streptococcus pneumoniae ve haemophilus influenzae suşlarının antibiyotiklere dirençlerinin belirlenmesi**

Antibiotic resistance of streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae isolated from respiratory tract specimens

Hikmet Eda Alışkan¹, Şule Çolakoğlu¹, Jülide Sedef Göçmen²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):201-207.

Abstract

Purpose: Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae are two of the major pathogens in respiratory infections, treatment is usually started empirically. The aim of this study was to detect in vitro resistance rates of S. pneumoniae and H. influenzae strains isolated from different lower respiratory clinical samples to the antibiotics which are used for therapy of infections due to these pathogens.

Material and Methods: Seventy seven S.pneumoniae and 117 H.influenzae strains, isolated from patients were included in the study. S.pneumoniae isolates which gave an inhibition zone diameter of >20 mm for oxacillin were considered susceptible for penicillin. For the isolates which had an oxacillin zone diameter of <20 mm, MIC values of penicillin and cefotaxime were obtained by E-test method (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France).

Results: Of 77 S.pneumoniae isolates, 24.6 % were resistant (MIC>2 mg/l) and 31.1 % were intermediately resistant to parenteral penicillin. Resistance rates to antibiotics were as follows: erythromycin 40 %, trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) 54.5 % and ofloxacin 6.4%. β -lactamases were detected in 15.6% of the H.influenzae isolates by nitrocefin positivity.

Conclusion: H.influenzae strains (8.6%) were identified as β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) strains. Resistance rates for other antibiotics were as follows: ampicillin 28.6%, cefaclor 36.5% , cefuroxime 30.1%, clarithromycin 9.6%, cloramphenicol 7% and TMP-SMX 43.9%.

Key words: Antibiotic resistance, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae

Öz

Amaç: Solunum yolu infeksiyonlarının en önemli bakteriyel patojenlerinden olan Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae infeksiyonlarının tedavisi genellikle ampirik olarak başlanmaktadır. Çalışmanın amacı, alt solunum yolu örneklerinden izole edilen S.pneumoniae ve H.influenzae izolatlarının tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç oranlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiş olan, 77 S.pneumoniae ve 117 adet H.influenzae izolatu çalışma kapsamına alınmıştır. S.pneumoniae izolatlarının oksasilin zon çapı >20 mm olanlar duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Oksasilin zon çapı <20 mm olan izolatların E-test (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) yöntemi ile penisilin ve sefotaksim minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenmiştir.

Bulgular: Toplam 77 izolatuın %24.6'sının parenteral penisiline dirençli (MİK> 2 mg/l), %31.1'inin orta duyarlı oldukları görülmüştür. Diğer antibiyotiklere direnç oranları ise, eritromisin %40, trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMZ) %54.5, ve ofloksasin %6.4'tür. H.influenzae izolatlarının, nitrosefin disk yöntemi ile tespit edilen β -laktamaz pozitifliği %15.6'dır.

Sonuç: H.influenza'nın %8.6'sı β -laktamaz negatif ampicilin dirençli (BLNAR) olarak tanımlanmıştır. Diğer antibiyotiklere direnç oranları: ampicilin %28.6, sefaklor %36.5, sefuroksim %30.1, klaritromisin %9.6, kloramfenikol %7.0 ve TMP-SMZ %43.9, olarak belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hikmet Eda Alışkan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: eliskan@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 10.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 01.09.2015

GİRİŞ

Solunum yolu infeksiyonlarının en önemli bakteriyel patojenlerinden olan *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* infeksiyonlarının tedavisine genellikle empirik olarak başlanmaktadır. Fakat bu iki tür mikroorganizmada bölgesel olarak, değişen oranlarda direnç sorunları gündeme gelmektedir^{1,2}. Penisilin grubu antibiyotiklerin yıllardır bu iki tür patojenin etken olduğu infeksiyonlarda tedavi seçeneği olarak yaygın bir şekilde kullanılması nedeni ile, bakterilerin penisilinlere duyarlılık durumlarının takibi önemlidir. *S.pneumoniae*'da tek başına penisilin direncinin yanı sıra, diğer antibiyotiklere de çoklu ilaç direnç görülebilmesi nedeni ile direnç oranlarının izlenmesi önemlidir³. *S.pneumoniae*'nın penisilin antibiyotiğinin bağlandığı hedef moleküllerinde, penisilin bağlayan proteinlerde PBP1A, PBP2X, PBP2B meydana gelen yapısal değişiklikler penisiline direnci oluşturmaktadır^{4,5}. Bu durum penisilin gurubu antibiyotiklerin bağlanma affinitesini azaltmaktadır. Bunun yanı sıra, sefotaksim, seftriakson ve karbapenemler bu durumdan daha az etkilenmektedir⁵. *H.influenzae*'lar aminopenisilinlere çeşitli mekanizmalarla direnç oluşturmaktadır. Bu mekanizmalar β -laktamaz üretimi ve penisilin bağlayan proteinlerin (PBP3) aminoasitlerinde meydana gelen yapısal değişikliklerdir. Son bahsedilen mekanizma özellikle β -laktamaz negatif ampisilin dirençli suşlar için (BLNAR) bildirilmektedir^{6,7}.

Bu çalışmada merkezimizde üç yıllık süreçte alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* türlerinin, infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere duyarlılık durumlarının belirlenmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2012-Ocak 2015 arasında Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen alt solunum yolu örneklerinden üretilmiş *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşları çalışma kapsamına alınmıştır. Toplam 184 hastadan alınmış 184 örneğin 120'si (% 65.2) balgam, 20'si (% 10.8) derin trakeal aspirat, 44'ü (% 23.9) bronkoalveolar lavaj örnekleridir. Bronkoskopi ile alınan bronşiyal yıkama (10^4 CFU/ml) ve fırçalama (10^3 CFU/ml) örneklerinden yapılan kantitatif ekim sonrasında yeterli sayıda olan; balgam ve derin trakeal aspirat örneklerinde gram

boyalı preperatta >25 nötrofil ve <10 epitel hücre/sahada olan örneklerde yoğun olan bakteri üremeleri değerlendirilmiştir.

Tüm alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiş olan 77 *S.pneumoniae* ve 117 *H.influenzae* izolatının retrospektif olarak antibiyotik duyarlılık test sonuçları araştırılmıştır. İzolatların tanımlanması için konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz testi, optokin duyarlılığı, X ve V Faktör gereksinimi) kullanılmıştır⁸. *S.pneumoniae*'nın eritromisin, trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMZ), ofloksasin, levofloksasin, linezolid ve rifampin duyarlılığı Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır⁹. Penisilini test etmek için 1 μ g oksasilin diski (BD Diagnostic, USA) kullanılmıştır. Zon çapı > 20 mm olanlar duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Zon çapı daha dar olan izolatlarda E-test (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Fransa) yöntemi ile penisilin ve sefotaksim için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenmiştir. Parenteral penisilin için MİK < 2 μ g/mL, sefotaksim için MİK < 1 mg/l olan izolatlar CLSI kriterlerine göre duyarlı olarak kabul edilmiştir. *S.pneumoniae*'nın penisiline duyarlılığını değerlendirmek için kullanılan eşik değerler Tablo 1'de yer almaktadır. *H.influenzae*'nın ampisilin, klaritromisin, kloramfenikol, sefaklor, sefuroksim, TMP/SMZ duyarlılıkları, *Haemophilus* Test besiyeri kullanılarak, CLSI kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır⁹. *H.influenzae* izolatlarının β -laktamaz oluşturup oluşturmadığı nitrosefin diski (BD Diagnostic, USA) kullanarak test edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının kalite kontrolü için *S.pneumoniae* ATCC 49619 ve *H.influenzae* ATCC 49247 kullanılmıştır.

BULGULAR

Toplam 77 *S.pneumoniae* izolatının 66'sının E-test yöntemi ile tespit ettiğimiz, penisilin MİK düzeylerini, ilacın oral ve parenteral kullanımındaki eşik değerlere göre yorumladığımızda verilerimiz Tablo 1'de yer almaktadır. MİK değerlerine göre, 66 izolatın penisilin antibiyotiği için MİK50 değeri: 0.5 mg/l, MİK90 değeri: 2 mg/l olarak saptanmıştır. *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* izolatlarının tüm antibiyotiklere olan direnç oranları Tablo 2'de yer almaktadır. Tabloda verilmiş olan *H.influenzae* suşlarının %28.6 olan ampisilin direncinin %24.2'si dirençli, %4.4'ü orta duyarlı olarak belirlenmiştir. *H.influenzae* izolatlarında nitrosefin disk yöntemi ile

β -laktamaz pozitifliği %15.6, β -laktamaz negatif bulunmuştur. ampisilin dirençli (BLNAR) suş oranı %8.6 olarak

Tablo 1. S.pneumoniae izolatlarının penisilin MİK (mg/L) düzeylerine göre duyarlılık ve direnç durumu.

	Oral penisilin direnç oranları			Parenteral penisilin (menenjit dışı) direnç oranları		
	S 1 (MİK < 0.06 mg/l)	I2 (MİK 0.12-1 mg/l)	R3 (MİK 0.12-1 mg/l)	S1 (MİK < 2 mg/l)	I2 (MİK 4 mg/l)	R3 (MİK > 8 mg/l)
n (%)	34 (44.2)	24 (31.1)	19 (24.6)	70 (91)	5 (6.4)	2 (2.5)

1 S: Duyarlı, 2 I: Orta duyarlı, 3 R: Dirençli

Tablo 2. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen S.pneumoniae ve H.influenzae suşlarının antibiyotiklere direnç oranları* (%).

Antibiyotikler	S.pneumoniae (n:67) Dirençli (I1+R2)*	H.influenzae (n:117) Dirençli (I1+R2)*
Ampisilin	-	28.6
Eritromisin	40	-
Sefaklor	-	36.2
Sefotaksim	3.8	-
Sefuroksim	-	29.3
Klaritromisin	-	9.6
Kloramfenikol	-	7.0
Ofloksasin	6.4	-
Levofloksasin	11.5	-
TMP-SMZ	54.5	43.9

TARTIŞMA

Son yıllarda tüm bakterilerde karşımıza çıkan antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranlarındaki artışlar halen devam etmektedir. Alt solunum yolu infeksiyonlarında sık olarak karşılaştığımız patojenler olan, S.pneumoniae ve H.influenzae izolatlarının antibiyotiklere olan dirençleri, farklı oranlarda tüm dünyadan bildirilmektedir^{10,11}.

CLSI önerilerinde 2008 yılında yapılan değişiklik ile, S.pneumoniae'da penisilin duyarlılığının yorumlanması için kullanılan eşik değerler, menenjit dışı izolatlar için değiştirilmiş, ilacın parenteral kullanımındaki eşik değerleri yükseltilmiştir. Ancak oral kullanım için önerilen kriterler, 2008 öncesi kılavuzlardaki eşik değerler ile aynıdır⁹. Bu durumda 2008 öncesindeki kriterler ile değerlendirme yapılarak bildirilmiş S.pneumoniae'nın penisilin direnç oranları, 2008 ve sonrası CLSI kriterlerine göre bildirilen oral penisilin direnç oranları ile karşılaştırılabilir. Yeni kriterlerin kullanıldığı raporlarda pnömokoklarda bildirilen parenteral penisilin direncinin azaldığı fark edilmektedir. Örneğin İlki ve arkadaşları¹² 2010 yılındaki çalışmalarında 2003-2006 yılları arasında

pnömokoklarda %39.9 olarak hesaplanan parenteral penisilin direncinin, yeni eşik değerlere göre %3.5'e gerilediğini belirtmişlerdir. Bu durum, eski raporlarda yıllar içinde arttığı bildirilen pnömokok penisilin direnci için umut vericidir. Örneğin Felmingham ve ark.'nın¹⁰, eski olmasına rağmen son yıllardaki en kapsamlı çalışmalardan biri olan, Avrupa'dan 10 ve Amerika Birleşik Devletleri'nden (ABD) beş merkezin katılmış olduğu Alexander Projesi çalışma raporlarında, 1992 ve 2001 yılları arasında S.pneumoniae suşlarında antibiyotik direnç oranları kıyaslanmıştır. Bu raporda pnömokoklarda penisilin direncinin Fransa'da 1992 yılında % 7.7'den 2001 yılında % 35.8'e; Almanya'da % 0'dan % 1.4'e; İtalya'da % 0'dan %4.9'a; İspanya'da % 24.9'dan % 30.2'ye; İngiltere'de % 0.6'dan 1.1'e; ABD % 5.6'dan % 20.4'e yükseldiği görülmektedir.

Yakın dönem raporlara baktığımızda ise, Fransa'da S.pneumoniae'da EUCAST eşik değerlerine göre, penisilin direnç oranı 2004-2012 yılları aralığında % 3.2 olarak izlenmiştir¹³. Yakın komşumuz olan Yunanistan'da 2009-2010 yıllarında toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen S.pneumoniae suşlarında %17.6 olan oral penisilin direncinin 2011-2012 yıllarında % 6.4'e gerilediğini,

orta duyarlı izolatların oranlarının yükseldiği görülmüştür (%24.3-%30.4)¹⁴. Uzak Doğu ülkelerinden Japonya'da pnömokok oral penisilin kullanımı için duyarlılık oranı %15.3, orta duyarlı izolat oranı %41.8 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir¹⁵. Mamishi ve ark.¹⁶ içinde Türkiye'nin de olduğu, Asya ülkelerinde pnömokoklarda penisilin direncini saptamak için yaptıkları bir meta-analiz raporunda, penisilin direncinin tüm Asya ülkeleri için büyük bir endişe kaynağı olabileceğini belirtmektedirler. Dolayısıyla yayınlarda pnömokoklarda penisilin direnç oranlarının bazı yerlerde azaldığını, bazı yerlerde arttığını söylemek mümkündür.

S.pneumoniae için Türkiye'den bildirilen çok ve tek merkezli çalışma raporlarında verilen antibiyotik direnç oranları ve bu çalışmada bildirilen oranlar Tablo 3'te yer almaktadır. Tabloda 2008 öncesi çalışmalar da bulunmakla birlikte, 2008 sonrası raporlarda verilen oral penisilin eşik değerleri ile belirlenen direnç oranlarını, eski raporlardaki direnç oranları ile kıyaslamak mümkündür. Taralı olan alanlardaki direnç oranları ise, penisilin parenteral kullanımındaki yeni eşik değerlere göre olan direnç oranlarını ayırt etmektedir.

Çalışmamızda 77 S.pneumoniae izolatının penisilin direnç oranlarını, ülkemizden diğer verilerle kıyasladığımızda, % 2.5 olan parenteral penisilin direnç oranımızın (MİK > 8 mg/l), Telli ve ark.²², Güler ve ark.²¹, İlki ve ark.¹²'nin bildirdikleri oranlara göre biraz daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Tanrıverdi ve ark.¹⁹ penisilin için direnç oranlarını %17.5 olarak bildirdikleri raporlarında eşik değer için kullanıldığı anlaşılmadığı için bizim verilerimizle kıyaslanamamıştır. S.pneumoniae'nın, ofloksasin ve levofloksasin için %2.5 direnç düzeyimizin, levofloksasin için diğer merkezlerin direnç oranlarına yakın olduğu, ofloksasin için ise diğer çalışmaların direnç oranlarına göre düşük olduğu, TMP/SMZ için % 48 olan direnç oranının, ülkemizden bildirilen diğer çalışmalardan bildirilenlere yakın olduğu gözlenmiştir^{12,17,20}. Bu durumda merkezimizin S.pneumoniae izolatlarının empirik tedavide kullanılacak antibiyotiklere karşı ciddi bir direnç sorunu gözükmemektedir. Merkezimize çevre illerden yaklaşık % 25 oranında hasta kabulü yapılmaktadır. Bu yüzden verilerimizi bir miktar bölgesel veriler olarak da yorumlamak mümkündür.

Tablo 3. S.pneumoniae için Türkiye'den bildirilen direnç oranları.

	Penisilin		Eritromisin	Ofloksasin	Levofloksasin	TMP/SMZ
	R %	I %	R %	R %	R %	R %
Şener ve ark.(2007)(17)	7.6	24.6	16.9	27.9	-	46.8
Gür ve ark.(2007)(18)	3.9	25.8	-	-	-	55.4
İlki ve ark.(2010)(12)	0.4	3.1	19.0	0.4	-	49.2
Tanrıverdi ve ark.(2013)(19)	15.4	2.1	18.4	11	5.7	-
Toksoy ve ark.(2010)(20)	0	19	23	-	3	41
Güler (2010) ve ark. (parenteral)(21)	0	2.1	11.4	-	-	21.8
Güler ve ark. (oral)	4.2	25				
Telli ve ark. (parenteral)(22)	0	3	40	-	1	-
Telli ve ark.(oral)	13.0	34.0				
Sirekbasan ve ark.(parenteral)(23)	0	2.5	22.5	-	-	-
Sirekbasan ve ark.(oral)	7.5	20				
Bizim verilerimiz (parenteral)	2.5	6.4	36.2	2.5	2.5	48
Bizim verilerimiz (oral)	24.6	31.1				

R: Dirençli, I: Orta Duyarlı

Merkezimizde 2005-1006 yıllarında izole edilen S.pneumoniae suşlarını kapsayan ve 2007'de yayınlanan bir çalışmada²⁴, S.pneumoniae için penisilin direnç oranınının 2008 öncesi kriterlerle yapılan değerlendirme ile %49.4 olduğunu görmekteyiz. S.pneumoniae için diğer antibiyotik

direnç oranlarının, ofloksasin için %1.2'den %5.4'e, TMP/SMZ için %42.8'den %54.2'ye yükseldiğini; eritromisin direnç oranlarının birbirine benzer olduğunu (2007'de % 37.6, 2012-2015'te % 38.7) söyleyebiliriz.

Solunum yolu enfeksiyonlarının önemli diğer bir patojeni olan H.influenzae'nın çalışmalarda bildirilen antibiyotik direnç oranlarına baktığımızda; Alexander projesinde β -laktamaz pozitiflik oranlarının sırası ile 1992 yılından 2001 yılına ulaşıldığında Fransa'da % 16.1'den % 35.6'ya, İngiltere'de % 6.8'den % 15.4'e artış gösterdiğini; Almanya'da % 10.1'den % 6.6'ya, İtalya'da % 3.6'dan % 2.9'a, İspanya'da % 34.3'den % 15'e, ABD'de ise % 26.3'den % 24.5'e azaldığı dikkati çekmiştir. Ancak doksisiklin ve TMP-SMZ direnç oranlarında yükselmeler olduğu belirtilmiştir¹⁰.

Yakın dönemde Fransa'dan rapor edilen H.influenzae β -laktamaz pozitiflik oranı % 22.6 olup, ampisilin duyarlılığı % 75.6'dır¹³. Yunanistan'da H.influenzae için β -laktamaz pozitiflik oranının yıllar içerisinde artış göstererek % 13.8, ampisilin direncinin yıllara göre değişerek % 15, makrolid gurubu antibiyotiklere direncin % 30 civarlarında olduğu, kinolonlara direnç saptanmadığı bildirilmiş, H.influenzae enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak kinolonların önerildiği görülmüştür¹⁴. Japonya'da solunum yolu patojenlerinde oldukça yüksek direnç oranları bildirilirken, β -laktamaz pozitifliği % 10.9, BLNAR oranı % 33.5'tir¹⁵.

Merkezimizde 2012-2015 yıllarında izole edilen 117 H.influenzae suşunda β -laktamaz pozitiflik oranı % 15.8'dir. H.influenzae'nın, merkezimizin ve

Türkiye'den diğer merkezlere ait β -laktamaz pozitif ve BLNAR oranlarının yanı sıra, ampisilin, sefaklor, TMP/SMZ antibiyotiklerine karşı direnç oranlarını içeren veriler Tablo 4'te yer almaktadır.

Çalışmamızda alt solunum yolu örneklerinden izole edilen toplam 117 H.influenzae izolatının, ampisilin direnci %24.3, sefaklor direnci % 27.8 ve TMP-SMZ direnci % 43.1 olarak bulunmuş, veriler diğer merkezlerle kıyaslandığında, direnç oranlarımızın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle β -laktamaz pozitiflik oranımız (%15.6) diğer merkezlere göre oldukça yüksektir. Bunda merkezimizin bölge hastanesi niteliğinde hizmet vermesi ve özellikle son dönem hastaların başvurduğu bir merkez olmasının etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Klaritromisin için % 9.6 olarak bulduğumuz direnç oranına göre merkezimiz H.influenzae izolatları için, yeniden tedavi protokollerinin, bu bilgiler ışığında geliştirilmesi gerektiğini bize göstermiştir.

Merkezimizin 2007'de bildirilmiş olan direnç oranları ile bu çalışmada elde edilen oranları karşılaştırdığımızda, H.influenzae için merkezimizde ampisilin direnç oranı % 3.2'den % 28.1'e yükselerek sekiz yıl içinde oldukça ciddi bir çıkış göstermiştir 24. Ayrıca diğer antibiyotiklere karşı direnç oranlarının kloramfenikol için % 6.4'ten % 9.8'e, TMP/SMZ için % 25.8'den % 44.4'e yükselmiş olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. H.influenzae izolatlarının Türkiye'deki merkezlerden bildirilen direnç oranları

	β -laktamaz pozitif %	BLNAR %	Ampisilin	Sefaklor	TMP/SMZ
			R %	R %	R %
Şener ve ark.(2007) (17)	5.5	0.5	4.7	4.0	23.5
Gür ve ark.(2007) (18)	7.0	3.3	8.8	3.0	23.5
İlki ve ark.(2010)(12)	3.3	0.0	3.3	-	25.5
Bu çalışma	15.6	8.6	24.3	27.8	43.1

Sonuç olarak merkezimizde izole edilen S.pneumoniae patojenlerinin etken olduğu alt solunum yolu enfeksiyonlarının empirik tedavisinde, penisilini halen tercih edilebilecek antibiyotik olarak kabul edebiliriz. Bunun yanı sıra ilacın oral kullanımında daha dikkatli olunmasını, kinolon gurubu antibiyotiklere karşı düşük direnç oranlarımız nedeni ile, özellikle erişkin hastaların enfeksiyonların tedavisinde diğer bir seçenek olarak bu grup antibiyotiklerin düşünülebileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamız, H.influenzae patojenin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde ampisilin, kloramfenikol,

TMP-SMZ direnç oranlarının yüksekliği, klaritromisin antibiyotiğinin düşük direnç oranlarının varlığı nedeni ile tedavi seçeneklerinin yeniden düzenlenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Empirik tedavi protokollerinin sıklıkla kullanıldığı alanlardan biri olan solunum yolu enfeksiyonlarında etken olan patojenlerin, tedavide kullanılan antibiyotiklere duyarlılık sonuçlarının dönem dönem belirlenmesi önemlidir. Kliniklerde tedavi protokolleri bu doğrultuda değiştirilebilir, yenilenebilir. Ayrıca merkezimizin alt solunum yolu örneklerinde patojen olan S.pneumoniae ve

H.influenzae için direnç oranlarının bölgesel veri olarak önemini vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

- Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;45:279-85.
- Thornsberry C, Sahn DF, Kelly LJ, Critchley IA, Jones ME, Evangelista AT et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. *Clin Infect Dis.* 2002;34:4-16.
- Golden AR, Rosenthal M, Fultz B, Nichol KA, Adam HJ, Gilmour MW et al. Characterization of MDR and XDR *Streptococcus pneumoniae* in Canada, 2007-13. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2199-202.
- Ip M, Ang I, Liyanapathirana V, Ma H, Lai R. Genetic analyses of penicillin binding protein determinants in multidrug-resistant streptococcus pneumoniae serogroup 19 CC320/ 271 clone with high-level resistance to third-generation cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4040-5.
- Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:402-10.
- Fluit AC, Florijn A, Verhoef J, Milatovic D. Susceptibility of European beta-lactamase-positive and -negative *Haemophilus influenzae* isolates from the periods 1997/1998 and 2002/2003. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:133-8.
- García-Cobos S, Moscoso M, Pumarola F, Arroyo M, Lara N, Pérez-Vázquez M et al. Frequent carriage of resistance mechanisms to β -lactams and biofilm formation in *Haemophilus influenzae* causing treatment failure and recurrent otitis media in young children. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2394-9.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6th ed., Philadelphia, Lippincott, 2006.
- Clinical Laboratory Standarts Institute. Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing; M100-S24. 24th Informational Supplement, CLSI, Wayne PA. 2014.
- Felmingham D, White AR, Jacobs MR, Appelbaum PC, Poupard J, Miller LA et al. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:3-21.
- Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Grüneberg RN; Alexander Project Group. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:229-46.
- Ilki A, Sağiroğlu P, Elgörmüş N, Söyletir G. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık paternlerindeki değişim: dört yıllık izlem. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44:169-75.
- Cattoir V, Dowzicky MJ. A longitudinal assessment of antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in France between 2004 and 2012. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014;3:36.
- Maraki S, Papadakis IS. Antimicrobial resistance trends among community-acquired respiratory tract pathogens in Greece, 2009-2012. *Scientific World Journal.* 2014;27:941564.
- Yanagihara K, Kadota J, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Yagisawa M et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2015;28:1341-321.
- Mamishi S, Moradkhani S, Mahmoudi S, Hosseinpour-Sadeghi R, Pourakbari B. Penicillin-Resistant trend of *Streptococcus pneumoniae* in Asia: a systematic review. *Iran J Microbiol.* 2014;6:198-210.
- Sener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, Tunger A, Soyletir G, Mulazimoglu L et al. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004 2005. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:587-93.
- Gur D, Ozalp M, Sümerkan B, Kaygusuz A, Töreci K, Köksal I et al. Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicentre study in Turkey. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:207-11.
- Tanrıverdi Çaycı Y, Yılmaz H, Yanık K, Karadağ A, Günaydın M. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnci. *ANKEM Derg.* 2013;27:70-4.
- Toksoy B, Bayraktar B, Bulut E, Başarı F. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2010;24:7-11.
- Guler H, Öztürk Ç, Dalyan BC, Sınırtaş M, Özakin C. CLSI 2008 öncesi ve 2008 kriterlerine göre dokuz yılda izole edilen 643 *Streptococcus pneumoniae*

- suşunda penisilin duyarlılığının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2010;24:20-7.
22. Telli M, Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. Streptococcus pneumoniae'nin menenjit dışı klinik izolatlarında penisilin direnci ile serotip ilişkisi ve bazı antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg. 2010;24):55-60.
23. Sirekbasan L, Gönüllü N, Sirekbasan S, Kuşkucu M, Midilli K. Phenotypes and genotypes of macrolide-resistant streptococcus pneumoniae. Balkan Med J. 2015;32:84-8.
24. Uncu H, Colakoğlu S, Turunç T, Demiroğlu YZ, Arslan H. Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae klinik izolatlarının tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç oranları. Mikrobiyol Bul. 2007;41:441-6.