

MENENJİTLİ HASTALARDAN İZOLE EDİLEN PNÖMOKOKLARIN SEROTİP DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI*

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY AND SEROTYPE DISTRIBUTION OF PNEUMOCOCCI STRAINS ISOLATED FROM MENINGITIS PATIENTS

M. FIRAT**, **Y. ERSOY****, **D. EŞEL*****, **M. BAYRAKTAR******
R. ÇAYLAN*****, **R. DURMAZ*******

ÖZET: Pnömoklarda antibiyotik direnci, son yıllarda menenjit gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonların tedavisinde sorunlara yol açmaktadır. Pnömokok direnci ile ilgili verilerin çoğu tüm pnömokok suşlarının dahil edildiği çalışmalardan kaynaklanmakta olup, ülkemizde menenjit etkeni suşların antimikrobiyal direnci ile ilgili fazla veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada menenjit etkeni pnömokok suşlarının penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı direnç durumlarının tespit edilmesi ve serotip dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır. Retrospektif ve çok merkezli olarak başlatılan çalışmaya, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanelerinden, menenjitli hastaların beyin omurilik sıvılarından izole edilen toplam 72 pnömokok suşu dahil edilmiştir. Pnömokokların bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıkları disk difüzyon testi ve E-test yöntemleri ile araştırılmıştır. Tüm suşlar kapsül şişme reaksiyonu (Pneumotest-kit Plus, Statents Serum Institut, Copenhagen-Denmark) ile serotiplendirilmiştir. Disk difüzyon testi ile 11 (%15.3) suшта oksasiline direnç saptanmakla beraber, E-test yöntemiyle bunlardan sadece altısının (%8.3) penisiline düşük düzeyde dirençli olduğu tespit edilmiştir. Penisiline karşı yüksek düzey dirence rastlanmamıştır. Yine E-test yöntemiyle, seftriakson ve meropenem karşı direnç tespit edilmemiş, kloramfenikol direnci %1.4 gibi oldukça düşük bir oranda saptanmıştır. Çalışmamızda disk difüzyon testi ile eritromisin ve levofloksasin direnci %2.8, ko-trimoksazol direnci %26.4 bulunmuş, vankomisin direnci tespit edilmemiştir. Çalışılan 72 *S.pneumoniae* suşunda, kapsül şişme reaksiyonu ile toplam 16 farklı serotipe rastlanırken, 4 izolat tiplendirilememiştir. En fazla rastlanan serogrup 23 (n: 19) olarak tespit edilmiş, onu serogrup 19 (n: 9) ve serogrup 14 (n: 7) izlemiştir. Dirençli altı izolattan üçü serogrup 23, birer suş ise serotip/serogrup 11, 14 ve 19 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda menenjit etkeni pnömokok

* Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2004/6 GÜZ proje numarası ile desteklenmiş ve XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sözel olarak sunulmuştur.

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

**** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

***** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

suşları arasında penisilin direnci düşük bulunmuş ve seftriakson direnci saptanmamıştır. Menenjit ampirik tedavisinde seftriakson uygun bir yaklaşım olarak görünmektedir. Ayrıca kapsül polisakkarit pnömokok aşısının, çalışılan menenjit suşlarının çoğunu kapsadığı izlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Streptococcus pneumoniae, pnömokoksik menenjit, duyarlılık, serotiplendirme.

ABSTRACT: Treatment of life threatening pneumococcal infections such as meningitis has recently become problematic due to the emergence of antibiotic resistant strains. Antimicrobial susceptibility data usually derived from the studies that included all clinical pneumococcal isolates. However, resistance patterns of this microorganism isolated from meningitis cases in our country are not exactly known. The aim of this study was to determine the antimicrobial susceptibility and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from meningitis cases. This retrospective study was designed in three university hospitals in Turkey and 72 pneumococci isolated from patients with meningitis were evaluated. In this study disk diffusion test and E-test methods were used to determine the susceptibility of pneumococci to some antibiotics. All *S.pneumoniae* isolates were serotyped using Quellung reaction. Although resistance for oxacillin was found by disc diffusion method in 11 isolates, only six of them were found to be resistant by E-test. By the latter procedure, no resistance was recorded against ceftriaxone and meropenem, while chloramphenicol resistance was found as 1.4%. In our study, erythromycin, ciprofloxacin and levofloxacin resistance were 2.8%, TMP-SMX resistance was 26.4%, while no vancomycin resistance was detected by disk diffusion. In evaluation of 72 pneumococci, we found 16 different serotypes and four isolates could not be serotyped. The serogroup 23 (n: 19) was the most common one followed by serotype 19 (n: 9) and serotype 14 (n: 7). Of six resistant isolates, three pneumococci were serogroup 23 and the remaining were from three different serotype/serogroups 11, 14 and 19. As a result penicillin resistance in pneumococci isolated from meningitis was low and there was no resistance to ceftriaxone. It seems that ceftriaxone is an appropriate choice for empirical treatment of meningitis in our patients. These findings also revealed that pneumococcal polysaccharide capsule vaccines in use cover most of the invasive pneumococcal serotypes.

Key words: Streptococcus pneumoniae, pneumococcal meningitis, susceptibility, serotyping.

G İ R İ Ő

Pnömokokların neden olduğu en önemli hastalıkların başında pnömoni ve menenjit gelmektedir. Ancak hayatı tehdit eden bir enfeksiyon olmasından dolayı menenjit tedavisi özel bir öneme sahiptir. Erken tanı ve tedavinin son derece önemli olduğu bu hastalıkta uygun antibiyotiklerle hemen başlanacak tedavi ile ölüm oranını azaltmak ve komplikasyonsuz iyileşme sağlamak mümkündür¹. Dünyada penisilin ve sefalosporinlere dirençli pnömokokların oranında artış olması, klinisyenleri ampirik tedavilerde değişiklik yapmak zorunda bırakmıştır².

Pnömonoklar, birçok antibiyotiğe karşı duyarlı olup, güç direnç kazanan bakterilerdir. Bununla birlikte, son zamanlarda giderek artan oranda penisilin, tetrasiklin, eritromisin ve linkomisine dirençli pnömokok suşları tespit edilmiştir. Menenjit tedavisinde ampirik antibiyotik seçimi oldukça önemli olup yöresel direnç oranlarının bilinmesi yol göstericidir³. Dünya literatüründe menenjit etkeni pnömokoklar ile yapılan duyarlılık çalışmaları olmakla birlikte ülkemizden bu konuda bildirilmiş çalışmaya rastlanmamıştır. Çok merkezli olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, menenjitli hastaların beyin omurilik sıvılarından izole edilen pnömokok suşlarının, menenjit tedavisinde kullanılan bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının araştırılması, minimal inhibitör konsantrasyon düzeylerinin saptanması ve serotip dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif ve çok merkezli olarak planlanan çalışmaya, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi (İÜ-TÖTM), Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF), Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanelerinden (KTÜ-FH), Ocak 2000-Aralık 2004 tarihleri arasında menenjit tanısı almış çocuk ve erişkin hastalara ait beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden izole edilen pnömokok suşları dahil edildi.

Safrada erime ve optokin duyarlılığına göre tanımlanan pnömokokların antibiyotik duyarlılıkları NCCLS önerileri doğrultusunda belirlendi^{2,4}. Disk difüzyon yöntemi ile; eritromisin (15µg), trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX, 25µg), kloramfenikol (30µg), levofloksasin (5µg), siprofloksasin (5µg) ve vankomisin (30µg) diskleri ile (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, England) antibiyotik duyarlılıkları araştırıldı. Penisilin direnci, 1 µg oksasilin diskıyla (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, England) çalışıldı. Pnömonokoksik menenjit tedavisinde sık kullanılan bazı antibiyotiklerin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri E-test yöntemi ile belirlendi; bu amaçla penisilin G, meropenem, kloramfenikol ve seftriakson E-test stripleri (AB BIODISK) kullanıldı. Kalite kontrol suşu olarak *S.pneumoniae* ATCC 49619 kullanıldı.

Serotiplendirme için, Pneumotest-kit Plus (Statens Serum Institut, Copenhagen-Denmark) ile tipik kapsül şişme (Quellung) reaksiyonu uygulandı. Besiyerinden alınan pnömokok kolonileri, lam üzerinde serum fizyolojik ile karıştırılarak üzerlerine özgül antiserumlar damlatıldı ve %1'lik metilen mavisi eklenerek 100x büyütme ile mikroskopta incelendi. Özgül antiserumlara göre reaksiyon veren pnömokokların serotip tayini yapıldı.

B U L G U L A R

Çalışmaya, İÜ-TÖTM'nden 22, EÜTF'nden 48 ve KTÜ-FH'nden iki olmak üzere toplam 72 pnömokok suşu alınmıştır. Pnömonokok suşlarının en çok 17-60 yaş grubundan izole edildiği izlenmiştir (Tablo I).

Disk difüzyon metodu ile izolatların oksasilin direnci %15.3 (11/72) olarak tespit edilmiştir. Vankomisine karşı dirence rastlanmamış, eritromisin ve levofloksasine karşı %2.8 oranında orta duyarlılık bulunmuştur (Tablo I). E-test yöntemi ile yüksek düzey penisilin direnci tespit edilmemiştir. Oksasilin direnci olan 11 suştan sadece altısı penisilin-G E-test ile orta düzeyde dirençli olarak

tespit edilmiş (6/72, %8.3), diğer beş suş ise E-test yöntemi ile penisiline duyarlı bulunmuştur. Penisiline azalmış duyarlılık gösteren altı pnömokok suşunun beş tanesinin Kayseri izolatu (5/48, %10.4) ve bir tanesinin Malatya izolatu (1/22, %4.5) olduğu görülmüştür. Bu suşlardan dördünde TMP-SMX'e karşı da direnç tespit edilmiş, diğer antibiyotiklere karşı dirence rastlanmamıştır. Oksasiline duyarlı olan hiçbir suşta, E-test yöntemiyle penisiline azalmış duyarlılık görülmemiştir. E-test yöntemiyle seftriakson ve meropenem direncine rastlanmazken, kloramfenikole karşı bir suşta (%1.4) direnç belirlenmiştir (Tablo I).

Tablo I: Dirençli Pnömokok Suşlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Antibiyotik	Yaş Grupları (Yıl)				Toplam (%)*
	0-2 (n: 12)	3-16 (n: 25)	17-60 (n: 28)	≥61 (n: 7)	
Penisilin-G ^{a,b}	1	3	1	1	6 (8.3)
Seftriakson ^a	-	-	-	-	-
Kloramfenikol ^a	-	-	1	-	1 (1.4)
Meropenem ^a	-	-	-	-	-
Eritromisin ^c	-	1	1	-	2 (2.8)
Vankomisin ^c	-	-	-	-	-
Levofloksasin ^c	-	1	1	-	2 (2.8)
TMP-SMX ^c	4	9	4	1	19 (26.4)

^a: E-Test sonuçlarıdır, ^b: Orta düzey direnç sonuçlarıdır. Yüksek düzey penisilin direnci saptanmamıştır, ^c: Disk duyarlılık sonuçlarıdır. *: Yüzdeler genel toplama (n: 72) göre alınmıştır.

Pnömokok izolatlarının serotiplendirilmesi sonunda toplam 16 farklı serotipe rastlanmış, en fazla serogrup 23 (n: 19) tespit edilmiştir (Tablo II). Serotiplerin yaş gruplarına dağılımı incelendiğinde; serogrup 23'ün en fazla 17-60 yaş grubundan izole edildiği (n: 10) ve yaş grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). İkinci sırayı alan serogrup 19 ise en fazla 3-16 yaş grubundan (n: 4) izole edilmiş, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$). Penisiline orta düzey dirençli olan altı suştan üçünün (%50) serogrup 23, birer suşun ise 11, 14 ve 19 (%16.6) olduğu belirlenmiştir.

Tablo II: Pnömokok İzolatlarının Serotip Dağılımı

Serotip/Serogrup	Sayı
1	6
3	1
5	1
6	5
7	1
9	3
11	1
14	7
15	4
17	1
18	2
19	9
20	4
22	3
23	19
33	1
Tiplendirilemeyen	4
Toplam	72

TARTIŞMA

Avustralya ve Yeni Gine'de penisiline orta düzeyde dirençli *S.pneumoniae* suşları izole edildikten sonra, pnömokoklarda direnç bütün dünyaya hızla yayılmıştır⁵. ABD'nde 1978-87 yılları arasında CDC'ya ulaşan 5.000 invaziv pnömokok izolatının yalnızca bir tanesi penisiline dirençli iken, penisiline azalmış duyarlılık ve yüksek direnç oranı 1991'de 60 katlık bir artışla %1.3 seviyelerine ulaşmıştır. Aradan geçen süre boyunca ABD'nde bölgeler arası farklı bildirimler bulunmakla birlikte, bu oranlar %40-50 düzeylerindedir⁶.

Ülkemizden ilk veriler Erbaş ve arkadaşları⁷ tarafından yapılan ve 1989-90 yıllarını kapsayan çalışma ile başlamıştır. Sadece Kirby-Bauer disk difüzyon tekniğinin kullanıldığı çalışmada, penisilin direnci %12.3 olarak saptanmıştır⁷. Hacettepe Üniversitesi'nde Şener ve arkadaşlarının⁸ yaptıkları bir çalışmada, 143 izolat agar dilüsyonla çalışılmış, orta düzey direnç %39.8, yüksek düzey direnç %3.5 olarak bulunmuş, dirençli izolatların daha çok solunum yolundan izole edildiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada sefotaksim direnci %2.1 olarak saptanmıştır⁸. Eşel ve arkadaşlarının⁹ 2001 yılında yaptıkları çalışmada, 193 klinik izolatın direnç oranlarına bakılmış, %23 oranında orta düzey penisilin direnci tespit edilirken, yüksek düzey dirence rastlanmamıştır. Ülkemizde penisilin dirençli pnömokoklar ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo III'de gösterilmiştir. Bildirilen çalışmalar arasında menenjit izolatlarının duyarlılığını bildiren verilere rastlanmamıştır.

Tablo III: Türkiye'de Pnömokoklarda Penisilin Direncinin Saptanmasına Yönelik Çalışmalar

Yazar (Kaynak no)	Olgu Sayısı	ODD %	YDD %	Çalışma Yılı	Metod
Erbaş (7)	65	12, 3	–	1989–1990	Disk difüzyon
Tunçkanat (31)	68	26, 3	7, 3	1992	Agar dilüsyon
Gür (32)	70	30	17	1994	Agar dilüsyon
Sümerkan (33)	49	22	–	1992–94	Agar dilüsyon
Mülazımoğlu (34)	94	13	1	1994	
Kanra (35)	40	30	–	1994–95	Agar dilüsyon
Öngen (36)	49	29	–	1994	Tüp dilüsyon
Şener (37)	120	44, 2	10	1995–97	Agar dilüsyon
Kansak (38)	20	50	–	1996–97	E–test
Özalp (22)	53	40	2	1997	E–test
Öncül (31)	148	12, 2	–	1997	E–test
Öztürkeri (32)	72	26	–	1997	Disk difüzyon
Sümerkan (26)	132	23, 4	–	1996–98	E–test
Gönüllü (33)	80	31, 3	10	1998	E–test
Şener (8)	143	39, 8	3, 5	1998	Agar dilüsyon
Çiftçi (34)	110	32, 7	2, 7	2000	Agar dilüsyon
Eşel (9)	193	23	–	2001	E–test
Gür (35)	750	29	3	2001	E–test
Yurdakul (36)	548	3, 0	–	2001	E–test
Gür (35)	283	25, 8	3, 9	2002	E–test
Zarakolu (37)	142	38, 7	0, 7	2003	E–test
Özalp (22)	98	29, 6	2	2004	E–test

ODD: Orta düzey direnç, YDD: Yüksek düzey direnç.

Menenjitli hastaların BOS kültürlerinden izole edilen 72 *S.pneumoniae* izolatıyla yaptığımız çalışmada, orta düzey penisilin direnci %8.3 gibi düşük bir oranda tespit edilmiştir. Ayrıca hiçbir izolatta yüksek düzey penisilin direnci görülmemiştir. Bu bulgu, ülkemiz genelinden bildirilen çalışmalara göre oldukça düşüktür. Çalışmamızda direnç profilinin düşük çıkması, muhtemelen sadece BOS izolatlarıyla çalışmamızdan kaynaklanmaktadır. Benzer şekilde, sadece BOS izolatlarıyla Nicolisi ve arkadaşlarının¹⁰ İtalya'da yaptıkları bir çalışmada da penisilin direnci %2.6 gibi düşük bir oranda çıkmıştır. Verhaegen ve arkadaşları¹¹ Belçika'da, menenjit etkeni suşlarda penisiline karşı %13.9 orta düzey, %2.1 oranında yüksek düzey direnç tespit etmişlerdir. İlimizde Bayraktar ve arkadaşları¹² tarafından yapılan bir çalışmada; 848 çocuğun posterior nazofarinks sürüntü örnekleri alınmış, bu çocukların %19.1'inde pnömokok taşıyıcılığı saptanmış, penisiline orta dirençli suş sayısı 17 (%10.5) olarak belirlenmiş ve yüksek düzey penisilin direnci saptanmamıştır. Çalışmamızda ise Malatya için orta düzey penisilin direnci %4.5 olarak tespit edilmiş olup, nazofarinks suşlarına göre daha düşük bir direnç oranı söz konusudur. Bu durum direnç kazanan suşların bazı virulans faktörlerini kaybetmeleri ile açıklanabilir.

Pnömokoklarda sefalosporin direnci, penisilin direnci kadar yüksek değildir. Menenjit etkenleri ile yapılan bir çalışmada penisilin direnci %2.6 bulunurken, seftriakson ve vankomisin direncine rastlanmamıştır¹³. Yine menenjit etkeni pnömokoklarla 2003 yılında Belçika'da yapılan bir çalışmada, sefotaksime karşı %5 oranında azalmış duyarlılık tespit edilmiş, yüksek düzey direnç görülmemiştir¹⁴. Çalışmamızda seftriakson direnci saptanmamıştır. Günümüzde üçüncü kuşak sefalosporinler tekli veya vankomisin ile kombine şekilde pnömokoksik menenjitlerin ampirik tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotikler haline gelmiştir. Etkenin üretilmesi durumunda ise penisilin-G MİK değerinin 0.1-1 µg/ml arasında olması durumunda tek başına seftriakson/sefotaksim yeterli iken, ≥2 µg/ml olması veya seftriakson MİK değerinin ≥0.1 µg/ml olması halinde bu rejime vankomisin eklenmesi önerilmektedir¹⁵. Çalışmamız sonuçlarına göre yöremizde tedaviye vankomisin eklenmesinin gerekli olmadığı anlaşılmaktadır.

Avrupa'da kloramfenikol ve tetrasiklin kullanımının azalmasıyla bu antibiyotiklere karşı dirençte de düşüş saptanmıştır^{16,17}. Yaptığımız çalışmada kloramfenikol direnci disk difüzyon yöntemi ile %9.7 ve E-test ile %1.4 olarak bulunmuştur. Bu düşük direnç, kloramfenikolün kullanımının azalması ile açıklanabilir. Menenjit tedavisinde son yıllarda kloramfenikol kullanımı ile ilgili çok fazla tecrübe bulunmamakla birlikte, bu ajanın da tedavide bir alternatif olabileceğine dair kanaatimiz oluşmuştur.

Dirençli pnömokoksik menenjitlerin ampirik tedavisinde alternatif ilaçlardan biri de meropenemdir¹⁸. ABD'nde 2002 yılında yapılan bir çalışmada, penisiline karşı duyarlı ve orta düzey dirençli suşların meropeneme karşı hassas olduğu, ancak penisiline karşı yüksek düzey direnç gösteren 27 izolatın 13'ünün meropeneme karşı orta düzey, 14'ünün ise yüksek düzeyde dirençli olduğu tespit edilmiştir¹⁹. ABD'nde yapılan bir başka çalışmada da, meropenem direncinin üç yıl içinde %10'dan %16'ya çıktığı rapor edilmiştir²⁰. Çalışmamızda E-test yöntemiyle meropeneme karşı dirence rastlanmamıştır.

Serotipleme çalışmaları epidemiolojik ve halk sağlığı yönü ile ve özellikle aşılama çalışmalarına yön vermek açısından önemlidir. Şener ve arkadaşları²¹ 143 solunum izolatında serotip/serogrup 23, 19 ve 14'ü azalan sıklık sırası ile tespit etmişlerdir. Eşel ve arkadaşları²² ise 193 suşta bu sıralamayı, serotip/serogrup 19, 23 ve 14 olarak bildirmişlerdir. Bölgemizden yapılan başka bir çalışmada, nazofarinks tarama kültürlerinden izole edilen 162 kolonizan pnömokokda serotip/serogrup 9, 19 ve 23 en sık tespit edilenlerdir²³. İnvaziv suşların dahil edildiği başka bir çalışmada ise, serotip 19, 1 ve 6 en sık tespit edilen serotipler olmuş ve 23 değerli polisakkarit pnömokok aşısının, suşların %91'ini kapsadığı tespit edilmiştir²⁴. Çalışmamızda ise en sık tespit edilenler serogrup 23, 19 ve 14 olmuş, polisakkarit aşının suşların %94'ünü kapsadığı saptanmıştır.

Dünyanın pek çok bölgesinde yapılan çalışmalarda belli serotiplerin daha dirençli ya da sık olduğu belirtilmektedir^{25,26}. Serotip 6, 9, 14, 19 ve 23 en sık saptanan serotiplerdir^{27,28}. Özalp ve arkadaşlarının²⁹ yaptıkları çalışmada, penisilin dirençli suşlarda en çok rastlanan serotiplerin sırasıyla 19, 23, 6, 9 ve 15 olduğu bildirilmiştir. Pınar ve arkadaşları³⁰ tarafından Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan çalışmada da, dirençli suşların serotip 23B, 19A, 19F, 14, 6A ve 9V olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise üç izolat serogrup 23, birer suşun ise 11, 14, 19 olduğu görülmüş, ancak dirençli suş sayısı az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, menenjit etkeni pnömokok suşları arasında penisilin direnci düşük bulunmuş ve seftriakson direnci saptanmamıştır. Menenjitin ampirik tedavisinde seftriakson kullanımı uygun bir yaklaşım olarak görünmektedir. Ayrıca kullanılmakta olan kapsüller polisakkarit aşısının suşların çoğunu kapsadığı tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*, pp: 2128-44. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005. Churchill Livingstone Inc, Philadelphia.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: NCCLS Document M100-S12. 2001. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, Pennsylvania.
3. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, s: 308-14. 2000, Barış Yayınları, İzmir.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Mik Testleri Ek Tablolar, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2003.
5. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus [letter]. Lancet 1967; 2: 264-5.
6. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. JAMA 1994; 271: 1831-5.
7. Erbaş O, Önde U, Açar N, İçten B. Pnömokoklarda penisilin direncinin saptanması. Ankara Hastanesi Tıp Bülteni 1991; 26: 219-21.
8. Sener B, Gunalp A. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 381-4.
9. Esel D, Sumerkan B, Kocagoz S. Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 548-52.

10. Nicolosi L, Langella L, Krzysztofiak A, Ticca F. *Streptococcus pneumoniae* meningitis in children. Case records 1985 - 2003. *Infect Med* 2004; 12: 252-8.
11. Verhaegen J, Vandecasteele SJ, Vandeven J, Verbiest N, Lagrou K, Peetermans WE. Antibiotic susceptibility and serotype distribution of 240 *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis in Belgium 1997-2000. *Acta Clin Belg* 2003; 58: 19-26.
12. Bayraktar MR, Durmaz B, Kalcioğlu MT, Durmaz R, Cizmeci Z, Aktas E. Nasopharyngeal carriage, antimicrobial susceptibility, serotype distribution and clonal relatedness of *Streptococcus pneumoniae* isolates in healthy children in Malatya, Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 241-6.
13. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
14. Geslin P. Resistance Du Pneumocoque Aux Antibiotiques. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire* 1992; 7: 29-31.
15. Linares J, Pallares R, Alonso T, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992; 15: 99-105.
16. Buckingham SC, Davis Y, English BK. Pneumococcal susceptibility to meropenem in a mid-south children's hospital. *South Med J* 2002; 95: 1293-6.
17. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-24.
18. Eşel D, Sümerkan B. Kayseri yöresinde invaziv hastalık etkeni olan pnömokok serogrupları. *Flora Dergisi* 2002; 7: 53-6.
19. Muhlemann K, Matter HC, Tauber MG, Bodmer T. Nationwide surveillance of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with respiratory infection, Switzerland, 1998-1999. *J Infect Dis* 2003; 187: 589-96.
20. Rey LC, Wolf B, Moreira JL, Milatovic D, Verhoef J, Farhat CK. Antimicrobial susceptibility and serotypes of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children with pneumonia and in children attending day-care centres in Fortaleza, Brazil. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 86-92.
21. Joloba ML, Bajaksouzian S, Palavecino E, Whalen C, Jacobs MR. High prevalence of carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in Kampala Uganda. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 395-400.
22. Ozalp M, Kanra G, Gur D. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a children's hospital in Turkey. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 329-32.
23. Pinar A, Koseoglu O, Yenisehirli G, Sener B. Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a university hospital, Ankara, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 718-23.
24. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bül* 1992; 26: 307-13.
25. Gur D, Tunçkanat F, Sener B, Kanra G, Akalın HE. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 440-1.
26. Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M. Pnömokok enfeksiyonları ve penisilin direnci. *Klimik Derg* 1993; 6: 29-30.
27. Mülazımoğlu L. Pnömokoklarda direnç. 5. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. İstanbul, 4-6 Eylül 1995.
28. Kanra G, Akan S, Ceyhan M, Erdem G. Çocuklarda hastalık etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 25-31.
29. Ongen B, Kaygusuz A, Ozalp M, Gurler N, Toreci K. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 1995; 1: 150.

30. Kansak N, Öksüz L, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 1998; 12: 1-7.
31. Öncül O, Çavuşoğlu Ş, Yenen OŞ. *Streptococcus pneumoniae*. *Flora Dergisi* 1999; 4: 3-23.
32. Öztürkeri H, Cerrahoğlu K, Aydilek R. Pnömoni etkeni olarak izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1998; 12: 8-12.
33. Gonullu N, Berkiten R. Antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Istanbul. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 77-8.
34. Ciftci E, Dogru U, Aysev D, Ince E, Guriz H. Nasopharyngeal colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkish children. *Pediatr Int* 2000; 42: 552-6.
35. Gur D, Ozalp M, Sumerkan 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: 207-11.
36. Yurdakul AS, Calisir HC, Atasever M, Ordulu L, Ogretensoy M. Resistance to penicillin among the *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur Respir J* 2001; 18: 436.
37. Zarakolu P, Soyletir G, Gur D, Unal S. Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1257-8.