

ISPARTA YÖRESİNDE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SUŞLARINDA PENİSİLİN DİRENCİ

Ünal ŞAHİN *
Mehmet ÜNLÜ *
Mustafa DEMİRCİ **
Ahmet AKKAYA *

ÖZET

Streptokoklar deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, bakteriyemi, menenjit, endokardit ve pnömoni gibi oldukça geniş bir hastalık grubunda etkili olmaktadır. Penisilin dirençli pnömokoklarla ilgili ilk olgu sunumları 1967'de Avustralya'dan ve 1977'de de Güney Afrika'dan bildirilmiştir. Bu tarihlerden itibaren penisilin dirençli kökenlerdeki artış sonraki yıllarda ciddi terapötik probleme neden olmuştur. Bundan dolayı laboratuvarımızda izole edilen *S.pneumoniae* kökenlerindeki penisilin direncini tayin etmek amacıyla bu prospektif çalışmayı planladık. Duyarlılık testi oxacillin diskleri kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle yapıldı. Penisilin için minimal inhibisyon konsantrasyonu (MIK) değerleri E-testi (AB Biodisk, Solna, İsveç) yöntemiyle saptandı. Şubat 1997-Aralık 1998 tarihleri arasında 23 erişkin pnömonili hastanın balgamından *S.pneumoniae* kökenini izole ettik. Beş (%21.7) hastada orta derecede penisilin direnci (0.12-1 g/ml), 18 (%78.3) hastada ise penisiline duyarlı (0.06g/ml) kökenler tespit edildi. Hiçbir olguda yüksek düzeyde penisilin direnci saptanmadı. Hastaların hepsi 10 gün süreyle 2x800.000Ü prokain penisilin tedavisi aldı. Hiçbir olguda terapötik yetersizlik görülmedi ve bütün olgularda klinik ve radyolojik düzelme saptandı. Sonuç olarak, yöremizde pnömonili hastaların balgamından izole

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ISPARTA

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ISPARTA

Yazışma Adresi:

Dr. Ünal SAHİN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 32040 ISPARTA
Tel: (246)242 49 87

Bu çalışma XXV. TÜSAD kongresinde sunulmuştur.
5-9 Haziran 1999. İSTANBUL

edilen pnömokok kökenlerine karşı %22 civarında orta derecede penisilin direnci saptanmıştır ve bunların hepsi de prokain penisilin tedavisine yanıt vermiştir. Bu sonuçlara göre, pnömokok pnömonilerinin ampirik tedavisinde prokain penisilin halen ilk tercih edilecek ilaç olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Streptococcus pneumoniae, penisilin direnci, pnömoni.

SUMMARY

PENICILLIN RESISTANCE IN STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE IN ISPARTA

Streptococci cause a wide range of infections in humans including pneumonia, endocarditis, meningitis, bacteremias, skin and soft tissue lesions. The first case reports of infection with penicillin-resistant pneumococci were made in Australia in 1967 and South Africa in 1977, respectively. Since this time the increasing emergence of penicillin-resistant strains of Streptococcus pneumoniae have created a serious therapeutic problem. We therefore initiated a prospective study to determine the penicillin resistance of clinical strains of *S.Pneumoniae* isolated in our laboratory. Sensitivity testing was done by disc diffusion method using oxacillin discs. Minimal inhibitory concentration (MIC) values were determined with penicillin by the use of E-test (AB Biodisc, Solna, Sweden). Between February 1997-December 1998, 23 strains of *S.pneumoniae* from the sputa of adult patients who had pneumonia were isolated. Five (21.7%) were intermediately resistant to penicillin (0.12-1 g/ml), 18 (78.3%) were penicillin-susceptible (0.06g/ml) strains. There was no highly penicillin-resistant strains in the study. The patients were treated with 2 x 800.000 U of i.m. procaine penicillin every 12 hr for ten days. There was no therapeutic failure. The results suggest that procaine penicillin may still be useful in the empirical therapy of pneumococcal pneumonia.

Key words: Streptococcus pneumoniae, penicillin resistance, pneumonia.

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae üst solunum yollarının komensal bir bakterisidir. Bakterinin kolonizasyonu yaşamın ilk günlerinde başlar ve okul öncesi dönemde en yüksek düzeye ulaşır. Pnömokok enfeksiyonlarında yıllarca başarı ile kullanılmış penisilin ve diğer

antibiyotiklere direnç gelişmesi, dirençli suşların sayısının her geçen gün artması, konunun güncelliğini artırmaktadır (1,2). İlk kez 1939'da bir pürülan menenjit olgusundan soyutlanan pnömokok kökeninde sulfapiridin direncinin bildirilmesini izleyerek 1963'te tetrasiklin, 1964'te eritromisin, 1967'de penisilin ve klindamisin, 1977'de kloramfenikol ve 1989'da da sefotaksime dirençli kökenler saptanmıştır (3,4).

Penisilin geliştirilmesinden kısa bir süre sonra bu organizmanın in vitro direnç geliştirebileceği gösterilmiş, buna karşın klinikte penisiline dirençli ilk izolat 1967'de Avustralya'dan bildirilmiştir (5). İspanya ve Macaristan'da dirençli izolatların oranı %50-60'lara kadar ulaşmıştır. Ülkemizde ise 1990'lı yılların başında bazı merkezlerde pnömokoklarda penisilin direnci araştırılmaya başlanmış ve elde edilen veriler ülkemizde de pnömokoklarda penisilin direncinin azımsanmayacak ölçüde olduğunu göstermiştir (6-10).

Streptococcus pneumoniae'de penisiline direnç ya da duyarlılık, bakterinin menenjit etyolojisindeki önemi göz önünde bulundurularak üç kategoride incelenmektedir (11) (Tablo I).

Tablo I: Streptococcus pneumoniae'de penisiline duyarlılık kategorileri

Duyarlı	Orta düzey dirençli	Yüksek düzey dirençli
<0.06µg/ml	0.12-1 µg/ml	>1 µg/ml

Pnömokoklarda beta-laktamaz sentezi saptanmamıştır. Penisiline direnç tamamen penisilin bağlayan proteinler (PBP) ile ilişkilidir (12). Penisilinler hücre duvarı sentezinde kullanılan proteinleri bağlayıp fonksiyonlarını bozarak etkili olmaktadır. Penisiline dirençli pnömokokların düşük afiniteli penisilin bağlayan proteinlere sahip olmaları nedeniyle, ortamda bulunan penisilin PBP'lerce etkileşime girmemekte ve bunun sonucu olarak da bakteri hücre duvarı sentezi bozulmamaktadır (13). PBP-penisilin kompleksinin oluşumu hücrenin ölümüyle sonuçlanır. S.pneumoniae'de 1A, 1B, 2A, 2X, 2B ve 3 olmak üzere altı farklı PBP vardır (3,14). Penisiline karşı PBP'ler ile oluşan direnç ya dirençli organizmaların yayılması (klonal yayılım) ya da mozaik pbp genlerinin yayılımı (yatay-horizantal yayılım) ile olmaktadır (15,16). Penisiline dirençli S.pneumoniae ile kolonizasyon veya enfeksiyon riskinin bu antibiyotik fazla kullanılması ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır (17). Diğer risk faktörleri olarak; genç yaş, daha önce hastanede yatmış olma, kreş-çocuk yuvası gibi yerlerde bulunma ve dirençli suşların sık görüldüğü bir bölgede yaşama sayılabilir (18).

Bu çalışmada, pnömokok pnömone hastalarının balgamlarından izole edilen pnömokok kökenlerindeki penisilin direncini saptamak ve bunların prokain penisilin tedavisine olan yanıtlarını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Şubat 1997-Aralık 1998 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nce prospektif olarak yürütüldü. Hastalar, hastaneye yatırılma kriteri taşımayan (19), tipik pnömone bulguları olan olgulardı. Bu olgular ardışık olarak polikliniğimizce ayaktan takip ve tedavi edildi. Tipik pnömone; üşüme, titreme ile ani yükselen ateş, öksürük, pürülan balgam, plöritik tipte yan ağrısı, fizik muayenede konsolidasyon bulguları, radyolojik olarak sıklıkla lobar tutulum ve genellikle lökositozla karakterize bakteriyel pnömone (20,21).

Tipik pnömone bulguları taşıyan ve balgamın gram boyamasında gram(+) diplokoklar görülen 28 olgu çalışmaya alındı ve ampirik olarak 10 gün süreyle prokain penisilin (2x800.000 Ü) uygulandı. Tedaviye başlamadan önce alınan balgam örnekleri, mikroskopta x100 büyütmede sahada 25'in üzerinde lökosit ve 10'un altında epitel hücresi görülmesi üzerine çalışmaya alındı. Kültürler kanlı agar, çukulata besiyeri, EBM agara ve Löwenstein Jensen katı besiyerine (oxid) ekim yapıldı. Üreyen kolonilerde S. pneumoniae tanımlaması; koloni özelliği, hemoliz tipi, optokin duyarlılığı ve safrada erime deneyi özellikleri araştırılarak yapıldı. İzole edilen 23 S. pneumoniae kökeninde penisilin duyarlılığı NCCLS'in önerileri doğrultusunda 1 g oxacillin (Oxoid) diski ile tarama testi yapıldıktan sonra 19 mm ve altında zon oluşturanlarda E-test (AB Biodisk, Solna, İsveç) yöntemi ile MİK değerleri saptandı. E- test için 0.002-32 g/ml benzylpenicillin stripleri (Ab Biodisk) kullanıldı. Kanlı agarda üretilen kökenler serum fizyolojik ile 0.5 Mc. Farland yoğunluğunda hazırlanarak koyun kanlı Müller Hinton besiyerine eküvyonla yayıldı ve E- test stripleri yerleştirildi. 35 °C de %5 CO₂ ortamda 24 saat inkübe edildi (22-24). Oxacillin diski ile 19 mm ve altında zon çapı oluşturan 5 kökende E-testi ile orta derecede direnç saptandı (MİK: 0.12-1g/ml). MİK değerlerinin saptanması için yeni geliştirilmiş olan E test, MİK belirleyen diğer testlere oranla çok daha kolay kullanılabilen bir test olması ve pnömokoklarda penisilin direncinin belirlenmesi için uygun olması nedeniyle tercih edildi. (22,24,25).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 12 kadın hastanın yaş ortalaması 36.36 ± 8.76 , 16 erkek hastanın ise 38.52 ± 8.55 olarak saptandı. İki kadın, 10 erkek hasta aktif olarak sigara kullanmaktaydı. Olguların anamnezlerinden hiç birisinin daha önce solunum sistemi enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilmedikleri ve kronik bir akciğer hastalığı olmadığı tesbit edilmiştir.

Gram boyamada grām pozitif diplokoklar görülen tüm olguların balgamları kültüre ekildi ve 28 olgunun 23 tanesinde kültürde üreme oldu. Kültürde üreme olmayan 5 olgu çalışma dışı bırakıldı (13 E, 10 K). Bu olguların 18 (%78.3) 'inde penisilin duyarlılığı (0.06g/ml), 5 (%21.7)'inde ise orta derecede penisilin direnci (0.12-1 g/ml) saptanırken hiçbir olguda yüksek düzeyde penisilin direnci tespit edilmedi (Tablo II).

Tablo II: Çalışmaya alınan kökenlerde saptanan penisilin duyarlılığı.

Oxacillin (1 µg) duyarlılığı		
19 mm ve altı zon çapı (orta derecede dirençli)	20 mm üstü zon çapı (duyarlı)	
<u>5 köken (MİK değerleri)</u>	<u>18 köken</u>	
1-0.25 µg/m 2-0.19 µg/m 3-0.38 µg/m		
4-0.38 µg/m 5-0.50 µg/m		

Tipik pnömoni bulguları taşıyan ve balgamın gram boyamasında gram(+) diplokoklar görülen ve kültürde üreme olan 23 olguya ampirik olarak 10 gün süreyle prokain penisilin (2x800.000 Ü) uygulandı. Hastaların tedaviye olan yanıtları tablo III'de belirtilmiştir.

Tablo III: Tedavinin 10. ve 17. gününde hastaların klinik, radyolojik ve hematolojik açıdan tedaviye olan yanıtları.

Olgu no	Penisilin direnci	Klinik Giriş	Radyoloji		Balgam kültürü 10. gün	
			10 Gün	Giriş		
1 (E)	Duyarlı	+	-	+	Balgam çıkaramadı	
2 (E)	Duyarlı	+	balgam	+	minimal infiltr.	Üreme olmadı
3 (K)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
4 (E)	O.dirençli	+	öksürük	+	-	Balgam çıkaramadı
5 (K)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
6 (E)	Duyarlı	+	öksürük, balgam	+	-	Üreme olmadı
7 (E)	O.dirençli	+	-	+	minimal infiltr.	Balgam çıkaramadı
8 (K)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
9 (E)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
10 (E)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
11 (K)	O.dirençli	+	balgam	+	-	Üreme olmadı
12 (E)	Duyarlı	+	-	+	minimal infiltr.	Balgam çıkaramadı
13 (K)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
14 (K)	Duyarlı	+	yan ağrısı	+	minimal infiltr.	Balgam çıkaramadı
15 (E)	O.dirençli	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
16 (E)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
17 (K)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
18 (E)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
19 (E)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
20 (K)	Duyarlı	+	balgam	+	minimal infiltr.	Üreme olmadı
21 (E)	O.dirençli	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
22 (K)	Duyarlı	+	-	+	-	Balgam çıkaramadı
23 (K)	Duyarlı	+	öksürük, balgam	+	-	Üreme olmadı

Onuncu gün sonunda klinik ve/veya radyolojik olarak tam iyileşme sağlanamayan olgular bir ay süreyle ilaçsız izlem altında tutuldu. Bu süre sonunda tüm olgularda tam bir klinik ve radyolojik iyileşme gözlemlendi.

TARTIŞMA

Penisilin klinik kullanıma girdiği dönemlerde pnömokokların penisilin için minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri oldukça düşük düzeylerdeydi. Boston City Hospital'da 1953-55 yılları arasında izole edilen kökenlerin MİK'i 0.04 g/ml'den daha düşüktü (3). Penisiline dirençli pnömokoklar dünyada yaygın olmakla birlikte, özellikle Güney Afrika, İspanya, Macaristan, İsrail ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun olarak bulunmaktadır (26). Son 25 yıldır dünyanın çeşitli ülkelerinde penisilin direncinde artış gözlenmektedir. Örneğin, direnç oranları Fransa'da 1987'de %1.8'den 1990'da 17'ye (27), İspanya'da 1979'da %4.3'den 1990'da 40'a (28), Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1980'de %1'den 1992'de 6'ya (29), Güney Afrika'da ise 1979'da %4.9'dan 1990'da 14.1'e ulaşmıştır (30).

Bununla birlikte, bir ülkenin çeşitli bölgelerinde farklı dirençli izolatlar bildirilmiştir. Örneğin, Macaristan'ın bir bölgesinde penisiline direnç %3 olarak saptanırken, diğer bir bölgesinde bu oran %60 olarak saptanmıştır (31).

ABD'de Atlanta'da penisiline dirençli pnömokoklar %25'e ulaşmıştır ve bunların %9'i sefalosporinlere de direnç geliştirmişlerdir (32). Pallares ve arkadaşları, 10 yıllık prospektif bir çalışmada pnömonili hastaların kan ve bronş sekresyonlarından ürettikleri pnömokoklarda yüksek düzeyde penisilin direncini %15 olarak saptamışlardır. Sefalosporin, eritromisin ve imipenem direncinde de artış saptanırken, vankomisin direnci saptanmamıştır. Toplam mortalite, penisiline dirençli grupta %38, penisiline duyarlı grupta %24 olarak bulunmuş ve aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (33). Bununla birlikte, Güney Afrika'da çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, beta-laktam antibiyotik kullanan penisiline duyarlı ve orta derecede dirençli pnömokoklarla enfekte olan gruplar arasında, mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (34).

Kore'de 1985 ile 1996 yılları arasında invaziv pnömokok enfeksiyonu tanısı konan 106 olgu retrospektif olarak incelendi. Enfeksiyonların %45'i odağı belli olmayan bakteriyemi, %19'u menenjit, %17'si peritonit, %16'sı pnömoni ve %3'ü ise diğer hastalıklardı. Penisiline dirençli pnömokok-ilk 1989 yılında tespit edilmiştir ve

o yıldan itibaren hızlı bir şekilde artış göstererek 1995 yılında %89'a ulaşmıştır (35).

Avrupa'da 1970'li yıllardan itibaren penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli pnömokok suşlarında artış gözlenmektedir. Slovak Cumhuriyeti'nde 24 mikrobiyoloji laboratuvarında toplam 4018 pnömokok suşu incelenmiş; ayaktan takip edilen hastalarda toplam penisilin direnci %3.4, hastanede yatan hastalarda ise %8.5 olarak saptanmıştır. En yüksek direnç batı Slovakya'da Levice bölgesinde tespit edilmiştir. Penisilin direnci en çok 3 yaş altı çocuklarda saptanmıştır (36). İngiltere'de penisiline dirençli pnömokoklar oldukça nadir izole edilmektedir. 1993 yılında izole edilen pnömokokların %1.7'sinde penisiline direnç saptanmıştır (37). Romanya'da yapılan bir çalışmada, penisilin direnci %3.3 saptanırken, en düşük direnç eritromisine (%1.6) ve en yüksek direnç de sulfamethoxazole+trimethoprim (%67.3)'e karşı belirlenmiştir (38). Yunanistan'da kreşe giden 133 çocuğun nazofarenks sürüntülerinden izole edilen pnömokokların %53'ünün bir veya daha fazla ajana dirençli olduğu ve bu izolatların da %17'sinin orta derecede, %12'sinin ise yüksek derecede penisilin direnci gösterdiği saptanmıştır (39). İzlanda'da ilk penisilin rezistan pnömokok 1988'de izole edilmiştir. 1993'ten itibaren izole edilen pnömokokların en az beşte birini dirençli suşlar oluşturmaktadır (40,41). Türkiye'de son yıllarda Streptococcus pneumoniae'nin penisilin direncini araştıran, standart antibiyotik duyarlılık testlerinin kullanıldığı çalışmaların sayısında artış gözlenmektedir. Ülkemizde ilk çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır (6). Çalışma kapsamına giren 68 Streptococcus pneumoniae suşunda %26.3 oranında orta düzey dirençli, %7.3 oranında ise yüksek düzey penisilin direnci belirlenmiştir. Erişkin hastalardan izole edilen pnömokoklarda yüksek düzey penisilin direnci saptanmazken, çocuk hastalardan izole edilen suşlarda penisiline yüksek düzey direnç %20.8 olarak bulunmuştur.

Gür ve arkadaşlarının (7) 1994 yılında yayınladıkları çalışmada, Streptococcus pneumoniae'de penisilin direnci agar dilüsyon yöntemiyle araştırılmış ve çalışmaya alınan 70 Streptococcus pneumoniae suşunda orta düzey direnç %30 oranında bulunurken, yüksek düzey direnç %17 olarak bulunmuştur. Öngen ve arkadaşları (8) İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen 41 S.pneumoniae suşunda penisiline orta düzey direnç oranını %34 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada yüksek düzey dirençli suşlar bildirilmemiştir. Mülazimoğlu ve arkadaşları (9) 1994 yılında İstanbul'da yaptıkları çalışmada, üç çocuk yuvasında 157 çocuğa ait nazofarenks kültürlerini Streptococcus pneumoniae kolonizasyonu açısından incelemişler, 94 (%60) çocuğun

Streptococcus pneumoniae ile kolonize olduğunu göstermişlerdir. İzole edilen bu suşlarda penisiline orta düzey direnç oranı %13 iken yüksek düzey direnç %1 olarak belirlenmiştir.

Kanra ve arkadaşları (10) 1994 ve 1995 yıllarında Ankara'nın çeşitli hastanelerinden elde ettikleri çocuk hastalara ait toplam 40 Streptococcus pneumoniae klinik izolatında agar dilüsyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada penisiline orta düzey direnç oranını %30 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada yüksek düzey dirençli pnömokok suşuna rastlanmamıştır.

Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, alt solunum yolu enfeksiyonu olan 143 çocuğun balgamlarından izole edilen pnömokoklarda %3.5 oranında yüksek penisilin direnci ve %39.9 oranında da orta derecede penisilin direnci saptanmıştır (42). Çalışmamızda kültürde izole edilen toplam 23 Streptococcus pneumoniae suşunun 18'inde (%78.3) penisilin duyarlılığı, 5 (%21.7)'inde orta derecede penisilin direnci saptanırken yüksek düzey dirençli pnömokok suşuna rastlanmamıştır. Bu değerler Türkiye'deki ve diğer ülkelerdeki bulgularla paralellik arz etmektedir.

Penisiline duyarlı kökenlerin neden olduğu pnömoniler penisilin ile tedavi edilmelidir. Yeteri kadar klinik veri olmamakla birlikte aynı durum orta düzey direnç gösteren kökenlerle oluşan pnömonilerin tedavisi için de söylenebilir (3). Orta düzey direnç gösteren kökenlerin neden olduğu pnömonilerde prokain penisilin veya oral penisilin V ya da oral amoksisilin tedavisi ile başarılı yanıt alındığı bildirilmiştir (43). Sefotaksim, seftriakson veya imipenem de bu tür olgularda etkili olabilir. Ancak yüksek düzey direnç gösteren kökenlerin neden olduğu pnömonilerin tedavisi için yüksek doz penisilin etkili değildir (3,43). Bu kökenler sefotaksim ve seftriaksona da genellikle dirençli oldukları için bu antibiyotikler de etkili olmayabilirler. Penisiline yüksek düzey direnç gösteren kökenlerin neden olduğu pnömonilerde seçilebilecek antibiyotikler imipenem ve vankomisinidir (3,44).

Son çalışmalarda, penisiline dirençli olgularda, trovafloxacin kullanımının etkili olduğuna dair in vivo ve in vitro çalışmalar vardır (45,46). Bununla birlikte, İspanya'da penisilin direncinin fazla olduğu bir bölgede orta ve ağır klinik seyirli 17 pnömoni hastasının 15'ine ampirik olarak prokain penisilin verilmiş ve sadece tek olguda tedavi başarısız kalmıştır. Yazarlar buradan yola çıkarak pnömokok pnömonilerinde prokain penisilin hâlen ampirik olarak kullanımda yeri olması gerektiğini vurgulamışlardır (47).

Çalışmamızda penisiline duyarlı ve orta düzeyde direnci olan olguların hepsinde de prokain penisiline klinik ve

radyolojik yanıt alınmıştır.

Sonuç olarak, olgularımızın hiçbirinde yüksek düzeyde penisilin direnci saptanmaması ve orta düzeyde dirençli olguların da penisilin tedavisine iyi yanıt vermesinden yola çıkarak, klinik ve radyolojik olarak tipik pnömoniye uyan olgularda aşırı duyarlılık yoksa penisilin tedavisi ilk seçenek olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995:1811-1826.
2. Appelbaum P.C. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: An overview. Clin Infect Dis 1992; 15:77-83.
3. John RL, Antone AM. The growing threat of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. Med Clin North Am 1995; 79:523-525.
4. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev 1990; 3:171-196.
5. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. Lancet 1967; ii:264-265.
6. Tuñkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. Mikrobiyol Bül 1992; 26:307-313.
7. Gür D, Tuñkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HE. Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13:440-441.
8. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürlü N, Töreci K. Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Istanbul, Turkey. J Clin Microbiol Infect 1995; 1:50-55.
9. Mülazımoğlu L, Erdem İ, Taşer B, Semerci İ, Korten V. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae (penRSP) at day-care centers in Istanbul. In: 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, 26-30 March 1995. Abst 320.
10. Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M, Erdem G, Ecevit Z, Seçmeer G. Çocuklarda hastalık etkeni olan Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci. Mikrobiyol Bül 1996; 30:25-31.
11. Jacobs MR. Methods for the in vitro susceptibility testing of pneumococci. Pneumococcal resistance: implications for the use of cephalosporins. Proceedings of a meeting entitled "Penicillin-resistant pneumococci", Paris, 21 April 1993; 1.
12. Tomasz A. Penicillin-binding proteins in bacteria. Ann Intern Med 1982; 96:502-504.
13. Handwerger S, Tomasz A. Alterations in kinetic properties of penicillin-binding proteins of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 1986; 30:57-63.
14. Chesney PJ. The escalating problem of antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae. AJDC 1992; 146:912-916.
15. Coffey TJ, Dowson CG, Danieels M, Sprath BG. Genetics and molecular biology of beta lactam-resistant pneumococci. Microbiol Drug Res 1995; 1:29-34.
16. Lister PD. Multiply - resistant pneumococcus: Therapeutic problems in the management of serious infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14 (Suppl):18-25.
17. Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B and The French Cooperative Pneumococcus Study Group. Epidemiological features of and risk factors for infection by Streptococcus Pneumoniae strains with diminished susceptibility to penicillin: Findings of a French survey. Clin Infect Dis 1996; 22:63-72.
18. Klugman KP. Epidemiology, control and treatment of multiresistant pneumococci. Drugs 1996; 52 (Suppl):42-46.
19. Toraks Derneği Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberi: Toplum kökenli pnömoni, Kemal Matbaası, Adana, 1998; 3:7.
20. Ekim N. Toplum kökenli pnömonilerde klinik ve tanısal yaklaşım. Uçan ES (Ed). Pnömoniler: Bir devin uyanışı, Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996; 3-22.
21. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumoniae: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis 1993; 148:1418-1426.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performans standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 5th ed. Approved standard document M2- A5. Villanova PA; NCCLS 1993.
23. Macias EA, Mason EO, Ocera HY, Larocco MT. Comparison of Etest with standart broth microdilution for determining antibiotic susceptibilities of penicillin-resistant strains of streptococcus pneumoniae. J Clin Microbiol 1994; 32:430-432.
24. Jorgensen JH, Ferraro MJ, McElmeel ML, Spargo J, Swenson JM, Tenover FC. Detection of penicillin and extended-spectrum cephalosporin resistance among streptococcus pneumoniae clinical isolates by use of the E test. J Clin Microbiol 1994; 32:159-

25. Krisher KK, Linscott A. Comparison of three commercial M.I.C. systems, E test, Fastidious Antimicrobial Susceptibility Panel, and FOX Fastidious Panel, for confirmation of penicillin and cephalosporin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1994;32:2242-2245.
26. Appelbaum P.C. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15:77-83.
27. Geslin P, Buu-Hoi A, Fremaux A. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France, 1970-90. *Clin Infect Dis* 1992; 15:95-98.
28. Linares J, Pallares R, Alonso T. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992; 15:99-105.
29. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994; 271:183.
30. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3:171-196.
31. Marton A. Pneumococcal antimicrobial resistance: the problem in Hungary. *Clin Infect Dis* 1992; 15:106-111.
32. Hofmann J, Cetron MS, Farley M.M, Baughman WS, Facklam RR, Elliott JA. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Eng J Med* 1995; 333:481-486.
33. Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Eng J Med* 1995; 333:474-480.
34. Friedland I.R, Klugman K.P. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. *Am J Dis Child* 1992; 146:920-923.
35. Choi EH, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Infect Dis* 1998; 26:1346-1354.
36. Trupl J, Hupkova H, Appelbaum PC, Jacobs MR. The incidence of penicillin-resistant pneumococci in the Slovak Republic. *Pneumococcus Study Group. Chemother* 1997; 43:316-322.
37. Johnson AP, Speller DCE, Patel BC. Sensitivity to cefotaxime of pneumococci isolated in the U.K. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:443-444.
38. Mihajlovic-Ukropina M, Milutinovic M. Sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobial drugs. *Med Pregl* 1998; 51: 69-73.
39. Boyles S, Key SW. Antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* spreading. *Disease Weekly Plus* 1997;22:11-12.
40. Kristinsson KG, Hjamarsdottir MA, Steingrimsdottir O. Increasing penicillin resistance in pneumococci in Iceland. *Lancet* 1992;339:1606-1607.
41. Kristinsson KG. Epidemiology of penicillin resistant pneumococci in Iceland. *Microbi Drug Resist* 1995;1:121-125.
42. Şener B, Günalp A. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:381-384.
43. Feldman C, Kallenbach JM, Miller SD. Community-acquired pneumonia due to penicillin-resistant pneumococci. *N Eng J Med* 1995; 313:615-617.
44. Friedland I.R. Therapy of penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal infections. *Ann Med* 1993; 25:451-455.
45. Bedos JP, Rieux V, Bauchet J, Muffat-Joly M, Carbon C, Azoulay-Dupuis E. Efficacy of trovafloxacin against penicillin-susceptible and multiresistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:862-867.
46. Klugman KP, Gootz TD. In-vitro and in-vivo activity of trovafloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:51-55.
47. Cabellos C, Ariza J, Barreiro B, Tubau F, Linares J, Pallares R, Manresa F, Gudiol F. Current usefulness of procaine penicillin in the treatment of pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:265-268.