

1. GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae tüm dünyada yaygın olarak insanlarda ağır infeksiyon oluşturabilen önemli bakteriyel patojenlerden biridir. Çocuklarda; menenjit, pnömoni ve bakteriyemi gibi ölümcül seyreden veya ciddi komplikasyonlarla sonuçlanan hastalıkların en önemli sebebidir. Pnömonokoklar sadece çocuk yaş grubunda değil, yaşlılarda ve immün yetersizliği, kalp hastalığı olan bütün yaş gruplarında bulunan insanlar için önemli bir hastalık ve ölüm nedeni olarak bilinmektedir (Klugman 1990, Klein 1995). Pnömonokokal hastalıkların gelişimi için en riskli dönem 2 yaş altı ve 60 yaş üstüdür (Davidson ve ark 1989). Penisilin ve ardından diğer antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle *S. pneumoniae*'nin oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde belirgin bir iyileşme sağlanmıştır (Acar 1997). Fakat pnömokoka bağlı infeksiyonlar antibiyotiklerle tedavi edilmesine rağmen bu infeksiyonun mortalitesi ve morbiditesi yüksektir.

Amerika Birleşik Devletlerinde bir yılda karşılaşılan toplum kaynaklı pnömonilerin yaklaşık 500000'i, bakteriyemik infeksiyonların 50000'i, menenjitlerin 5000-6000'i ve otitis mediyaların ise 6 milyona *S. pneumoniae*'nin neden olduğu bildirilmiştir (Tomasz 1997). Tedavide penisilinden önceki dönemlerde mortalite oranı pnömonokokal pnömonide % 20, pnömonokokal bakteriyemide % 50, pnömonokokal menenjitlerde % 80-100 iken penisilin kullanıma girmesi ile bu oran sırasıyla % 5, % 20 ve % 30'a gerilemiştir (Breiman ve ark 1990). *S. pneumoniae* suşlarının yıllarca penisiline duyarlı kalması ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle penisilin ampirik olarak yaygın biçimde kullanılmıştır. Fakat 1970'li yıllara gelindiğinde dirençli suşlar ortaya çıkmaya başlamıştır. 1980'li yıllardan sonra en yüksek direnç oranları Güney Afrika, Macaristan ve İspanya'dan bildirilmeye başlanmıştır (Appelbaum 1992). Ülkemizde yapılan araştırmalarda da direnç oranı genellikle yüksek olarak saptanmıştır (Aydoğan ve ark 1997, Çavuşoğlu ve ark 1997, Gür

ve ark 1994, Kanra ve ark 1996, Kılıç ve ark 1996, Öngen ve ark 1994). Dirençli suşların hızlı bir şekilde artmaya başlaması ve çoklu ilaç direncinin ortaya çıkması pnömokokların etken olduğu infeksiyonların tedavisini giderek zorlaştırmaktadır (Sümerkan ve ark 1994, Şener ve ark 1997, Mandell ve ark 2000, Gorbach ve ark 1992, Feigin ve Cherry 1998, Behrman ve ark 2000).

Penisilin ve çoklu ilaç direncinin giderek artması pnömokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin sorgulanmasını, hastalardan alınan örneklerde saptanan pnömokok suşlarının antibiyotiklere olan duyarlılıklarının saptanmasını, direnç gelişiminin önlenmesi için uygun antibiyotik kullanımını ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesini gerektirmektedir.

1.1. Tarihçesi

S. pneumoniae ilk kez 1880 ve 1881’de Pasteur tarafından *Microbe septicemique du saliva* olarak isimlendirilirken, Amerika Birleşik Devletleri’nde Strenberg tarafından *Micrococcus pasteyri* olarak isimlendirilmiştir (Musher 1995a). 1882 yılında Friedlander pnömonili hastaların dokularında pnömokokları göstermiş ve *S. pneumoniae* 1880’lerin sonuna kadar olan dönemde lobar pnömoninin en genel sebebi yanı sıra otitis media, artrit, menenjit gibi ciddi infeksiyonların da en önemli etkenlerinden biri olduğu gösterilmiştir (Mandell ve ark 2000, Gorbach ve ark 1992, Feigin ve Cherry 1998).

1890 yılın başlarında Felix ve Georg Klemperer ölmüş pnömokoklarla aşılannmış hayvanların sonraki pnömokok infeksiyonlarına karşı bağışıklık sağladığını göstermişlerdir. 1897 yılında ise Pane pnömonili hastaları bağışıklık kazanmış hayvan serumlarıyla tedavi etmiştir (Mandell ve ark 2000, Gorbach ve ark 1992).

Pnömokoklar 1910 yılında Neufeld Haendel tarafından sınıflandırılarak 4 serotipe ayrıldılar. Devam eden çalışmalar sonucunda 1920 yılında Griffith transformasyon olarak adlandırdığı kapsülsüz canlı pnömokokların ısı ile öldürülmüş kapsüllü pnömokoklardan

kapsül edinmesini gösterdi. 1944'de Avery, Macleod ve McCarty'nin fenotipi kodlayan genetik materyalin transferi ile açıklaması moleküler genetik alanında büyük bir ilerleme sağlamıştır (Davis ve ark 1990).

Streptokoklar kanlı agardaki hemolizlerine ve Lancefield sistemine göre gruplandırılmaktadırlar:

1- *Beta hemolitik streptokoklar*: Kanlı agarda üretildiklerinde koloni çevresinde şeffaf bir zon şeklinde hemoliz yapanlar bu gruptadır.

2- *Alfa hemolitik streptokoklar*: Kanlı agarda üretildiklerinde koloni çevresinde tam olmayan, yeşilimsi bir hemoliz yapan streptokoklardır. Bu gruptaki streptokokların çoğunda polisakkarit bir kapsül yoktur; *S. pneumoniae* bir istisnadır.

3- *Gama hemolitik ya da nonhemolitik streptokoklar*: Kanlı agarda üretildiklerinde hemoliz yapmayan streptokoklar bu gruptadır. Bu grup içerisinde yer alan streptokoklar genellikle patojen değildir.

Lancefield sistemi'ne göre yapılan sınıflamada ise *S. pneumoniae*'nin gruba özgül hücre duvarı antijenleri bulunmadığı için bu sistemle sınıflandırılmaz.

1.2. Mikrobiyolojik Özellikleri

S. pneumoniae, streptococcus cinsinden, gram-pozitif bir diplococtur. Kültür ortamında uzun eksenleri boyunca düz bir hat oluştururlar, birbirlerine bakan yüzleri düz diğer uçları nispeten sivri mum alevi veya lanset biçiminde, 0.5-1.25 µm büyüklüğündedir. Çiftler halinde bulunmakla birlikte bu görünüme daha çok genç kültürlerde rastlanır. Buldukları ortama, koloninin yaşına göre oval tek tek koklar, diplokoklar halinde veya değişik uzunlukta zincirler yapmış olarak da görülebilirler. Kültür ortamındaki otolitik enzimler koloninin erimesine ya da gram-negatif boyanmasına yol açabilirler (Mandell ve ark 2000, Gorbach ve ark 1992, Feigin ve Cherry 1998, Behrman ve ark 2000).

Pnömokoklar fakültatif anaeroptur. %5-15 CO₂ içeren ortamlarda, 37 °C (25-42 °C) sıcaklıkta, pH 7.2-7.4 arasında iyi ürerler. Oksijenli ortamda üreme sırasında metabolizma ürünü olarak H₂O₂ yaparlar (Versalovic ve ark 1993).

Kanlı agar gibi katı besiyerlerinde, 24-36 saatlik bir inkübasyonun ardından yuvarlak, parlak, mukoid, pigmentsiz α-hemolitik koloniler oluştururlar. Kültür yaşlandıkça otolize bağlı olarak bu kolonilerin ortası çöker ve dama taşına benzeyen bir görünüme dönüşür (Versalovic ve ark 1993).

Pnömokoklar mikrobiyoloji laboratuvarlarında 5 reaksiyon ile tanınır: (1) Kanlı agar besiyerinde α-hemoliz yapması (2) Katalaz negatifliği (3) Optokine duyarlılık (ancak optokine dirençli suşlar da bildirilmiştir) (4) Safra tuzunda erime (5) İnülin testi (Mandell ve ark 2000). Tanımlamada safra çözünürlüğünün daha güvenli olduğu belirtilmektedir (Kontiainen ve Sivonen 1987, Munoz ve ark 1990).

1.2.1. Alfa hemoliz; Kanlı agarda üretildiklerinde koloni çevresinde tam olmayan, yeşil renkte bir hemoliz oluştururlar (Cherian ve ark 1995).

1.2.2. Katalaz deneyi; İçerisinde kan bulunmayan bir besiyerinde üretilmiş bakteri kolonilerinden öze ile alınıp bir lamın üzerine bırakılır. Üzerine bir iki damla % 3 H₂O₂ (hidrojen peroksit) damlatılıp bir kürdan ile karıştırılır. Katalaz olumlu olan bakteriler gaz kabarcıkları oluştururlar, streptokoklar olumsuzdurlar. Eritrositlerde katalaz enzimi bulunduğundan kanlı besiyerlerinde üretilen bakterilere katalaz deneyinin uygulanması yanlış sonuçlara yol açabilir.

1.2.3. Optokin duyarlılığı; Optokin (etil hidrocuprein hidroklorid) duyarlılığı *S. pneumoniae*'nin diğer α-hemolitik streptokoklardan ayrımı için kullanılır. Kanlı agarda 6

mm'lik disk etrafında ≥ 14 mm inhibisyon zonu olması bakterinin optokine duyarlı olduğunu gösterir (Koneman ve ark 1997).

1.2.4. Safrada erime; Kesimdeki hayvanın safra kesesi bağlanarak alınır. Alınan kesenin bir kenarı eküvyon ile dağlanır ve bu dağlanan bölgeden enjektör ile girilerek safra aspire edilir. Safra süzgeç kağıdı ile süzildükten sonra küçük şişelere (yıkamış, steril penisilin şişeleri) 5-10'ar ml dağıtılır. İki gün 100 °C'de 40'ar dakika tutmak suretiyle sterillenir. Soğukta uzun süre saklanabilir. Deneyin yapılmasında üç adet tüp alınır:

1 nolu tüpe; 1ml bakteri süspansiyonu ve 1ml safra

2 nolu tüpe; 1ml bakteri süspansiyonu ve 1ml serum fizyolojik

3 nolu tüpe; 1ml safra ve 1ml serum fizyolojik konur. Bu tüpler 37 °C'lik etüve konur. Her yarım saatte bir, 2 saat boyunca tüpler kontrol edilir. Birinci tüp bulanıkken berraklaşmış, diğer tüplerde değişiklik olmamışsa safrada erime olmuştur (Koneman ve ark 1997).

1.2.5. İnülin testi; *S. pneumoniae* inülini parçalayarak asit oluştururlar ve bu özelliği ile diğer α -hemolitik streptokoklardan ayrılabilirler (Koneman ve ark 1997).

Neufeld, quellung reaksiyonunu (kapsül ödemi) keşfetti ve safra tuzlarının pnömokoklar üzerine litik etkisini gösterdi (Koneman ve ark 1997). α -hemolitik streptokoklar safra tuzundan etkilenmezler. Neufeld-quellung reaksiyonu hızlı ve kesin sonuç sağlar. Quellung reaksiyonu, eşit miktarlarda dilue edilmiş bakteri süspansiyonu ve antiserum derivesinin, düz bir yerde metilen mavisi ile karıştırıldıktan sonra; presipitasyon reaksiyonuna bağlı olarak bakteri etrafında gelişen beyaz halonun mikroskopta görülmesidir. Böylece cins, tür ve serotip tayini yapılmış olur. Günümüzde 80'den fazla serotip tespit edilmiştir.

Pnömokokların serotiplendirilmesinde Amerikan ve Danimarka serotiplendirme sistemleri olmak üzere 2 farklı sınıflandırma bulunmaktadır. Amerikan serotiplendirme

sisteminde serotipler 1'den 90'a kadar kronolojik olarak sınıflandırılmışlardır. Danimarka sisteminde ise serotipler antijenik benzerliklerine göre gruplandırılırlar (19F, 19A, 19B, ve 19C gibi). En baştaki "F" (first) harfi grubun ilk tanımlanan üyesini belirtir. Bu grubun diğer üyeleri, sırayla A, B, C... harfleri eklenerek tiplendirilirler. Günümüzde en fazla Danimarka serotiplendirme sistemi kullanılmaktadır (Musher 2000).

Pnömonoklarda dış yüzeyde bir polisakkarid kapsül, hemen altında peptidoglikan ve teikoik asitten oluşan hücre duvar yapısı bulunmaktadır (Musher 1995a, Breinman ve ark 1995, Abigail ve ark 1994).

Pnömonoklarda virulansı sağlayan en önemli faktör polisakkarid kapsül yapısıdır. Serotipe göre büyüklüğü değişmekle birlikte virulansın kısmen kapsülün büyüklüğü ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Fakat benzer büyüklükte kapsüle sahip serotipler arasındaki virulans çok farklı olabilir. Yalnızca düz ve kapsüllü suşlar insanlar için ciddi hastalık etkeni olabilmektedir. Pnömonoklardaki polisakkarit kapsül bir taraftan fagositozu önlerken diğer taraftan fagositoza uğrayan bakterinin hücre içinde öldürülmesini engeller. Kapsüller polisakkaride karşı gelişen antikorlar ise opsonizasyon ve fagositozu kolaylaştırarak koruyucu etki sağlar (Mandell ve ark 2000, Behrman ve ark 2000).

Polisakkarid yapısında olan bu antijen iki farklı sistemde sınıflandırılır; Amerikan sisteminde serotipler izolasyon sırası esas alınarak numaralandırılır, bugüne kadar 84 farklı serotip aydınlatılmıştır. Serotiplerin birbirine göre sıklığı zamana ve yere göre değişiklik gösterirse de infeksiyonların büyük kısmından, ilk izole edilen, düşük numerik gruplar sorumludur (serotip 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12, 14); Danish sisteminde ise serotipler yapısal ve immunolojik benzerliklerine göre sınıflandırılır (Connolly ve Noah 1997). Bugün en çok kabul gören numaralandırma sisteminde antijenik benzerliklerine göre serogruplar söz konusudur (Musher 1995b, Lund ve Henrichsen 1978).

Suşlar arasındaki invazivlik derecesi değişiktir, bu kapsülün yapısı ve miktarı ile ilgilidir. Bunlar arasında serotip 3 en invaziv ve prognozu en kötü olan suşlardan biridir (CDC, 1997, WHO 1996, Bermann, 1995). *S. pneumoniae* serotip 3 kolonileri çok mukoid görüldüğünden *Streptococcus mucosus* olarak da isimlendirilir (Musher 1995b).

Pnömonok infeksiyonlarının önlenmesi ve sınırlanmasında en önemli iki konak savunma faktörü; hava yollarının silier epiteli ve dalaktır (Abigail ve ark 1994). İnfeksiyon gelişmesinde birinci basamak bakterinin nazofarenksde kolonizasyonudur. Bu aşamada bakteri bir taraftan adezinleri ile epitelyal hücrelerdeki glikolipid reseptörlere bağlanıp tutunurken diğer taraftan da hava yollarındaki mukusla atılmaktan kaçınmak için proteaz salgılar (Musher 1995a, Abigail ve ark 1994). Kolonizasyondan sonra silier epitelin savunmasından kurtulan pnömokoklar alt solunum yollarına ulaşır. Bu savunmanın geçilmesinde virulans faktörü olarak kabul edilen ve bir hücre içi proteini olup bakteri parçalandığında açığa çıkan pnömolizinlerin, konak hücre membranlarına bağlanıp porlar oluşturarak parçalamasının rolü olduğu düşünülmektedir. Silier epitelin temizleme mekanizmalarından kurtulan bakteriyi akciğerlerde ikinci savunma hattını oluşturan alveolar makrofajlar beklemektedir (Abigail ve ark 1994). Bu aşamada pnömokokların patogeneğinde en önemli rol oynayan polisakkarit kapsül bakteriyi makrofajlar ve nötrofillerin fagositozundan korur. Bu yüzden kapsülsüz pnömokoklar avirulandır. Kapsüler antijene karşı oluşan antikolar koruyucudur (Musher 1995a, Abigail ve ark 1994). C-reaktif protein ve akciğerlerdeki surfaktanlar da (hem opsonizasyonu artırarak hem de kendileri opsonin gibi davranarak) pnömokoklara karşı konak savunmasında rol oynar. Bakterinin pnömolizinleri, teikoik asit ve peptidoglikan gibi hücre duvarı elemanlarının tetiklediği enflamatuar süreçler sonucunda oluşan interlökin-1 ve tümör nekrozis faktör- α gibi sitokinlerin etkisi ile akciğerlerde ve endotelial hücrelerde hasarlanma gerçekleşir ve bakteri kan dolaşımına geçebilir. Dolaşımdaki bakteriyi fagositozdan koruyan kapsülüdür. Dolaşımdaki bakterinin kan-beyin bariyerini geçmesi bu bakteri-sitokin-endotelial hasar ilişkisi çerçevesinde olmaktadır (Abigail ve ark 1994). Pnömonok infeksiyonlarından 5-8 gün sonra kapsül antijenine karşı koruyucu antikor oluşur (Musher 1995a, Watson ve ark 1993). Pnömonoksik pnömoni geçirenlerin 2/3'ünde, çocuklarda ise daha düşük oranlarda antikor yanıtı ortaya çıkar. Pnömonokoklar ile kolonize olan kişilerin 2/3'ünde, ilk 30 gün içinde antikor yanıtı gözlenir. Kolonizasyonda oluşan antikor düzeylerinin, infeksiyon sonrasında oluşan antikor yanıtı kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (Musher 1995a). Bir serotipin diğerinden daha immunojenik olduğunu gösteren açık bir kanıt yoktur.

T ve B hücre bağışıklık yetersizliği olan kişilerde bakterinin lizisi, aglütinasyonu ve opsonik antikoların yeterli olmaması nedeniyle fagositozun etkinliği azalmıştır. Bu

gözlemler pnömokok opsonizasyonunun klasik ve alternatif yollarla olduğunu ve hastalığın iyileşmesinin opsonin ve fagositozu arttıran antikor gelişimine bağlı olduğunu gösterir (Behrman ve ark 2000).

Pnömokok infeksiyonlarının spontan iyileşmesi sırasında IgM ve IgG yapısında serotipe özgü antikapsüler antikorlar ortaya çıkar. Agamaglobulinemi ya da disgamaglobulinemi dışında genellikle aynı kapsüler tip ile reinfeksiyon görülmez (Musher 1995b).

Pnömokoklarda kapsül antijeni dışındaki somatik antijenleri; protein yapısındaki M proteini ve karbonhidrat yapısındaki C maddesidir. Anti-M protein antikorlarının koruyucu özelliği yoktur. C maddesi ise antijeniktir ve buna karşı gelişen, birleşince presipitasyona neden olan madde ‘‘C reaktif protein’’ dir (Yenen 1990).

1.3. Patogenezis

Patogenezde etkili olan diğer virulans faktörleri; pnömolizin, otolizin, α -hemolizin, yüzey proteinleri, nörominidazlar, hyaluronidaz, serin proteaz ve IgA₁'e spesifik proteazdır.

Pnömolizin; hem sitotoksiktir, hem de komplemanı aktive eder.

Otolizin; pnömokok hücre duvarını parçalayan katabolik bir enzimdir, bu parçalanma sonrası ortaya çıkan solubl maddeler proenflamatuardır.

Nörominidazlar; Vücut sıvılarındaki veya hücre yüzeyindeki glikolipid, glikoprotein ve oligosakkaritlerin terminal sialik asitlerini keserek konağa zarar verir.

Hyaluronidaz; Bağ dokusunda hasar oluşturarak invazyonu kolaylaştırır (Paton ve ark 2000).

Yüzey proteinleri (PspA ve PsaA); Konak hücreye bağlanmada önemlidir (Yother ve Briles 1992).

Pnömonokoklar insandan insana yakın temasla havadan aerosol veya damlacıkların inhalasyonu ile bulaşır ve toplu yaşanan kreşler, cezaevleri, bakımevleri, askeri kamplar yayılım için uygun ortamı oluştururlar. *S. pneumoniae* insanlar için patojendir, rezervuar hayvanı bulunmamaktadır (Musher 1995a, Doyle ve ark 1992, Henderson ve ark 1988).

Yakın temas dışında, havada asılı kalabilen partikülleri sayesinde insandan insana kolaylıkla yayılabilmektedir. Mikroorganizma vücuda girdiğinde, solunum yolu ile bulaşan diğer birçok bakteri gibi nazofarenkste kolonize olmaktadır ve uygun kültürlerle sağlıklı erişkinlerin % 5-10'unda, sağlıklı çocukların ise % 20-40'ında nazofarenkste kolonize olur (Musher 1995a). Kolonizasyon da infeksiyon gibi kış aylarında artar (Musher 1995a, Kobayashi ve ark 1994, Gray ve ark 1980).

Pnömonokok bakteriyemisi insidansı 2 yaş altı bebeklerde, yaşlılarda ve immünoyetersiz hastalarda fazladır (Musher 1995b, Duane ve ark 1993, Redd ve ark 1990). HIV ile enfekte hastalarda insidans genel popülasyona göre 100 kat artmaktadır (Redd ve ark 1990). Bronkopulmoner hastalık, sigara içme, humoral immunitiyi azaltan durumlar, dalağın fonksiyonel veya anatomik yokluğu, malnutrisyon, siroz, konjestif kalp yetmezliği, malignite, kronik renal yetmezlik, myeloma, lenfoma ve alkolizm gibi predispozan faktörler kişilerin pnömonokok infeksiyonlarına duyarlılığını artırır (Watson ve Musher 1998, Musher 1992, Tomasz 1981, Glaser ve ark 1995, Grimsley 1995).

Pnömonokoklar normalde üst solunum yolu florasının bir parçası değildirler ve asemptomatik taşıyıcılık genellikle birkaç ayda sona erer (Abigail ve ark 1994). Kolonize olan serotipin ortalama 1-2 ay, bazen de 12-18 ay nazofarenkste kaldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda bebeklerin genellikle doğumdan sonraki ilk altı ay içerisinde pnömonokoklar ile kolonize olduğu ortaya konmuştur (Musher 1995a, Gray ve ark 1980, Gray ve Dillon 1988).

Pnömonokoksik infeksiyonların görülme sıklığı yenidoğan dönemi ve 2 yaşına kadar oldukça yüksektir, 10-30 yaşlar arasında ise insidans çok düşer. Yaşamın üçüncü dekadından sonra infeksiyon insidansında yeniden bir artış gözlenir (Musher 1995a, Burman ve ark 1985).

Pnömonokoklar çocuklarda bakteriyemi, otitis media ve pnömoninin en sık, menenjitin ise ikinci en sık bakteriyel etkenidir (Gorbach ve ark 1992, Behrman ve ark 2000). Küçük yaşlarda özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda kapsüler polisakkaride karşı antikor gelişimi zayıftır. Kolonizasyonun sıklığı ve pnömonokok infeksiyonuna yatkınlık bununla açıklanmaya çalışılmıştır (Mandell ve ark 2000, Behrman ve ark 2000, Butler ve ark 1995).

Bütün bir yıl içinde taşıyıcılık oranına bakıldığında özellikle kış aylarında kolonizasyon sıklığı artmakta Temmuz, Ağustos, Eylül aylarında en düşük seviyede bulunmaktadır. Kış aylarındaki sıklık artışı büyük bir olasılıkla yakın temasın ve viral infeksiyonların artmasıyla ilgilidir. Çeşitli coğrafi bölgelerde kolonizasyon oranları farklılık göstermektedir. Toplumlar arası farklılıklarda genetik, sosyoekonomik koşullar, sağlık hizmetinin kalitesi gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Mandell ve ark 2000, Butler ve ark 1995). Bütün bunların yanısıra anne sütüyle beslenmeyen ya da düzenli alamayan çocukların ve pasif sigara içiciliğinin de taşıyıcılık oranını artırdığı belirtilmekle beraber anlamlı ilişkinin saptanmadığı çalışmalar mevcuttur (Ghaffar ve ark 1999, Principi ve ark 1999).

İnvazyon tüm pnömonokok tiplerinde eşit oranda olmamaktadır. Çocuklarda kapsüler tip 4, 6A, 6B, 9V, 12F, 14, 18C, 19A, ve 23F bakteriyel pnömonokok infeksiyonlarının %85'ni oluşturmaktadır. Erişkinlerde ise kapsüler tip 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 19F, 19A, 20, 22F, 23F ve 33F ABD'deki bakteriyemik pnömonokok infeksiyonlarının yaklaşık %90'ına sebep olmaktadır (Robert 1999).

Amerika'da her yıl yaklaşık 5000 kişinin pnömonokoksik menenjitte yakalandığı bildirilmektedir (Watson ve ark 1995). İsrail'de 1988-1990 yılları arasında pnömonokok infeksiyonlarının % 17'sinde menenjit görüldüğü, mortalitenin de özellikle 1 yaşın altındaki çocuklarda % 30 dolaylarında bulunduğu bildirilmiştir (Dagan ve ark 1992). 1970-1994 yılları arasında Hollanda'da da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Hedlund ve ark 1995). 1988 yılında Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada 2 ay - 2 yaş grubu çocuk menenjitlerinin % 25'ini ve 2 yaş üzerindeki çocuk menenjitlerinin ise % 12'sini pnömonokokların oluşturduğu ve 2 yaş üzeri çocuklarda pnömonokoksik menenjite bağlı ölümlerin % 52 dolaylarında olduğu bildirilmiştir (Özkan 1990).

Hacettepe Üniversitesi'nde 1995-1997 yılları arasında yapılan çalışmada, 11 yaş altı 661 sağlam çocuğun orofarenks kültürleri incelenmiştir (Şener ve ark 1998). Çalışma grubundaki pnömokok taşıyıcılık oranı % 23.9 bulunmuş ve taşıyıcılık oranının küçük çocuklarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Pnömokok penisilin direnci % 44.17, yüksek penisilin direnci % 10 olarak tespit edildiği bildirilmektedir. Bulunan pnömokok serotipleri sıklık sırasına göre tip 6, 19, 9, 23, 3 ve 14 olup; penisiline dirençli suşlarda serotip 6, 14 ve 23'te gösterilmektedir.

Kanra ve arkadaşları tarafından Ankara'da farklı hastanelerde tespit edilen 44 solunum yolu pnömokok suşu 1998 yılında incelendi (Kanra ve ark 1998). Pnömokok penisilin direnci % 31,8 olup, yüksek penisilin direnci bulunmadı. Tespit edilen serotipler 6A, 14, 19F ve 23F'tir.

Ankara Üniversitesi'nde 2000 yılında yapılan başka bir çalışmada 150 sağlam 150 hasta çocuğun nazofarenks kültürleri incelendi (Çiftci ve ark 2000). Pnömokok taşıyıcılık oranı hasta çocuklarda % 43.3, sağlam çocuklarda % 30 olarak bulundu. Nazofarenksten tespit edilen pnömokokların penisilin direnci % 35.4, yüksek penisilin direnci % 2.7 olup; hasta çocuklarda penisilin dirençli pnömokok taşıyıcılığının daha yüksek olduğu gösterildi.

Ankara Üniversitesi'nde 2001 yılında sağlıklı Türk çocuklarında penisiline dirençli pnömokok taşıyıcılığı risk faktörleri araştırıldı (Çiftci ve ark 2001). Günlük bakım merkezine giden 300 çocuktan nazofarenks sürüntü kültürü alındı. Son bir ay içerisinde üst solunum yolu infeksiyonu geçiren ve günlük bakım merkezine giden çocuklarda *S. pneumoniae* taşıyıcılık riskinin yüksek olduğu görüldü.

Türkiye'de pnömokok taşıyıcılığı ve epidemiyolojisi ile ilgili en geniş kapsamlı araştırma Bakır ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapıldı. Bu çalışmada, İstanbul Anadolu yakasında 10 yaş altı 1382 sağlam çocuktan alınan orofarenks kültüründe taşıyıcılık epidemiyolojisi incelendi (Bakır ve ark 2002). Toplam 118 çocukta (% 8.5) pnömokok taşıyıcılığı tespit edildi. Pnömokok penisilin direnci 34 çocukta (% 29) saptandı, yüksek penisilin direnci bulunmadı. Penisilin dirençli pnömokok prevalansı anaokullarındaki çocuklardan alınan kültürlerde ilkokul ve ana çocuk sağlığı

merkezlerinden alınan kültürlerden daha yüksek tespit edildi. Serogrup 6, 9, 14, 19 ve 23 tüm pnömokok suşlarının %59'nu oluşturmaktaydı.

Pnömokok içeren salgıların aspirasyonu, epiglottik refleksle ve infekte mukusu sürekli yukarıya, farenkse doğru hareket ettiren solunum epitelinin siliası tarafından engellenir. Mukoza hasarı oluşumu, epitel siliyer aktivitesinin azalması ve alveolar makrofaj işlevinin baskılanmasına neden olabilen viral solunum yolu infeksiyonu pnömokok hastalığı oluşturur. Bakteri bu bölgeden yayılarak östaki borusu veya akciğerlere ulaşabilir. Bazen de direkt kan dolaşımına karışır. Östaki borusuna yayılım olursa bakteri burada enflamatuvar yanıt oluşturarak otite, akciğerlere ulaşırsa alveolar makrofajlardan ve fagositozdan kurtularak meydana getirdiği akciğer hasarı sonucu pnömoniye neden olabilir. Pnömoni olguların % 15-30'unda pnömokoklar kan dolaşımına girer ve parçalanan bakteri hücre duvarı tetiğini çektiği sitokin salınımı sonucu ateş ve şok tablosu oluşur. Kan dolaşımındaki bakteri herhangi bir infeksiyon odağı olmadan meninksler, eklemler ve periton gibi seröz boşluklara yayılarak metastatik odaklar meydana getirir. Normalde % 10 civarında olan mortalite bakteriyemi ve dissemine intravasküler koagülasyon gelişen hastalarda çok daha fazladır (Mandell ve ark 2000, Norris ve ark 1996, Kobayashi ve ark 1994, Musher 1995a).

Hastalığın şiddeti, bakteriyemiye yol açan bakterinin virülansına, sayısına ve spesifik konak savunmasının bütünlüğüne bağlıdır. Genellikle dolaşımda çok sayıda pnömokok olması veya kapsüler polisakkarid konsantrasyonunun önemli olması kötü prognoz ile ilişkilidir; etkin antibiyotik tedavisine karşın ağır antijenemili hastalarda hastalık şiddetli ve uzun sürebilir (Musher 1995b, Todd 1996).

Pnömokok infeksiyonlarının patogenezindeki en önemli iki mekanizma fagositozdan kaçış ve kompleman aktivasyonudur. Fagositozdan korunmayı sağlayan polisakkarit kapsüldür. Bu mekanizma şu üç hipotezle açıklanmaktadır:

a) Spesifik antikapsüler antikorlar opsonizasyonda hücre duvarı polisakkaritlerine karşı gelişen antikorlardan daha etkilidir. Bu antikorların yokluğunda fagositoz gerçekleşemez.

b) Kapsül fagositik hücreleri itebilen bir elektrokimyasal işleve sahiptir.

c) İnsan serumunda bulunan bazı antikor ve komplemanlar bakteri hücre duvarına birikir ve bu durum fagositik hücrelerin antijeni tanımasını engeller (Musher 1995b, Watson ve Musher 1998, Vioarson ve ark 1994).

S. pneumoniae'nin hücre duvarında bulunan hem teikoik asit hem de peptidoglikan, komplemanı alternatif yoldan aktive edebilmektedir. Polisakkarit kapsülünde aynı şekilde in-vitro olarak aktive edebildiği gösterilmiştir. Bu aktivasyon C5a salınımı ile birlikte dir. Hatta antikapsüler antikor olmasa da hücre duvarı polisakkaritlerine karşı oluşan antikorlar klasik yolu aktive edebilirler. Bunun sonucunda *S. pneumoniae* tarafından oluşan ilk enfeksiyon hem klasik hem de alternatif yolun aktive olması ile güçlü bir enfeksiyon ortaya çıkmaktadır (Musher ve ark 1990).

Kompleman sisteminin terminal komponentlerinin (C3-C9) eksikliği, klasik olarak tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlara neden olur ve bunun etkenleri arasında pnömokoklar da vardır. Ayrıca C₂ eksikliğinin de pnömokok enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Todd ve ark 1996). Asplenik kişilerde pnömokok enfeksiyonuna yatkınlığın dalağın filtrasyon görevindeki eksikliğin yanı sıra opsonizasyonunun yetersizliğine de bağlı olduğu düşünülmektedir (Behrman ve ark 2000).

Orak hücre anemili hastalarda antikordan bağımsız olan alternatif yolda kompleman aktivasyonu zayıftır. Bu risk antikor üretiminin zayıf olduğu 2 yaş altındaki çocuklarda çok yüksek seviyededir. Properdin eksikliği ve antikor üretimindeki eksiklik sonucunda antikora bağımlı ve bağımsız pnömokok opsonofagositozunda eksiklik oluşur. İleri yaşlarda antikor üretimi ve antikordan bağımsız opsonofagositozda tekrar artma meydana gelir. Bu durum mevcut riski azaltmakla beraber ortadan kaldırmaktadır (Behrman ve ark 2000, Norris ve ark 1996, Steele ve ark 1996).

T ve B hücre bağımsızlık yetersizliği olan kişilerde bakterinin lizisi, aglutinasyonu ve opsonik antikorların yeterli olmaması nedeniyle fagositozun etkinliği azalmıştır. Bu gözlemler pnömokok opsonizasyonunun klasik ve alternatif yollarla olduğunu ve

hastalığın iyileşmesinin opsonin ve fagositozu artıran antikor gelişimine bağlı olduğunu göstermektedir (Behrman ve ark 2000).

Dokularda pnömokok infeksiyonunun şiddetinin artması pnömokok kapsülünün antifagositik özellikleri nedeniyledir. Solunum yollarındaki yüzeysel sıvı az miktarda IgG içerir ve komplemandan yoksundur. Ancak her ikisi de etkili bir opsonizasyon için gereklidir. Enflamasyonun sonunda akciğere IgG, kompleman, polimorfonükleer lökosit (PNL) akışı olur. Son olarak makrofajlar eksudada nötrofillerin yerine geçer lezyon iyileşir. Bu süreç 7-10 gün sürer ama uygun tedavisi veya tip-spesifik verilmesi ile kısalabilir (Mandell ve ark 2000, Behrman ve ark 2000, Musher ve ark 1995a, Todd ve ark 1996).

1.4. Klinik

S. pneumoniae'nin nazofarenkste kolonize olması sonrası direkt yayılımla orta kulak, sinüsler, trakea, bronşlar, akciğerler; hematogen yayılımla merkezi sinir sistemi, kalp kapakları, kemikler, eklemler, periton boşluğu infeksiyonları gelişir (Musher 1995a, John ve Antone 1995). İnfeksiyonun lokal yayılımı sonucu da ampiyem, perikardit, mastoidit, epidural abse, nadiren menenjit ortaya çıkabilir (Behrman ve ark 2000). Pnömokokkal menenjit bakteriyemi sonrası gelişebileceği gibi, kafa tabanı veya temporal kırık sonrası direkt olarak meninkslere yayılması yoluyla da meydana gelebilir. İnsidansı 2 yaş altı çocuklarda ve 65 yaş üstü erişkinlerde daha yüksektir. Pnömokokkal bakteriyemisi olan erişkin hastalarda sıklıkla pnömoni eşlik edip, çocuklarda primer infeksiyonun yeri teşhis edilememektedir.

Renal glomeruler-kapiller ve kortikal arteriol trombozları pnömokoksik bakteriyemiye eşlik etmektedir. Lokalize dişeti lezyonları, yüz veya ekstremitelerde gangrenöz deri alanları, immunkompleks glomerulonefriti ve yaygın damar içi pıhtılaşması da pnömokoksik hastalık bulgusu olarak ortaya çıkar (Todd ve ark 1996).

S. pneumoniae'nin hem orofarenkste infeksiyon oluşturmaksızın kolonize olabilmesi ve hem de bir solunum yolu patojeni olması nedeniyle pnömokoksik pnömonilerin tanısı güçtür (John ve Antone 1995). Hatta hastalar bir kökenle kolonize iken diğer bir kökenle infekte olabilirler (John ve Antone 1995, Austrian ve Gold 1964). Başka bir sorun bakterinin balgamdan soyutlanma güçlüğüdür. Bu yönde yapılan çalışmalarda pnömokoksik pnömonili olguların balgamında %55 *S. pneumoniae* izole edilebilmiştir (John ve Antone 1995).

Hastalığa yol açan tiplerin sıklığı çocuk ve erişkinlerde farklılık göstermektedir. Erişkinlerde pnömokok pnömonisi yapan kökler % 80 oranında serotip 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 19, 23, 25, 51 ve 56 'dır (Mufson 1994). Yapılan çalışmalarda yenidoğan ve iki yaşından küçük çocukların hemen hepsinin en az bir *S. pneumoniae* serotipi ile kolonize olduğu gösterilmiştir. Serotip 6A, 6B, 14, 19F, 19A ve 23F ile en sık ve en uzun süre kolonizasyon oluşturdukları ve bu yaş grubundaki infeksiyonların % 87'inden sorumlu oldukları gösterilmiştir (Musher 1995a). Yeni serotip ile kolonizasyondan sonraki bir ay içinde olguların % 15'inde hastalık gelişir. Bu yüzden pnömokoksik infeksiyonları normal nazofarengal floranın yaptığı fırsatçı infeksiyonlar olarak görmek doğru değildir (Gray ve ark 1980, Chesney 1992). Bebeklerin seçici olarak bu serotiplerle infeksiyonu, mikroorganizmanın aderens faktörleri ve bunlara karşı antikor oluşturmadaki yetersizliklerden kaynaklanabilir (John ve Antone 1995, Gray ve ark 1981, Douglas ve ark 1983). İnsanlarda tip 3 pnömokok infeksiyonları, daha sık ölümle sonuçlanmaktadır (Abigail ve ark 1994).

1.4.1. Otitis Media: 6 ay ile 4 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmalarda otitis media infeksiyonlarının sebepleri sıklık sırasına göre; *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*'dir (Musher 1995a). Yetişkinlerde ise en sık soyutlanan etken pnömokoklardır (Musher 1995a, Sorensen ve ark 1988). Östaki borusunun işlevini bozan viral solunum yolu infeksiyonlarının akut otitis media gelişimine katkıda bulunan en önemli etken olduğu ileri sürülmektedir. Daha sıklıkla *S. pneumoniae* serotip 6, 14, 19F ve 23F ile infeksiyon meydana gelmektedir (Kobayashi ve ark 1994, Musher 1995a, Mandell ve ark 2000).

1.4.2. Sinüzit: Sinüslerin akut infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar akut otitis mediada görülenlerle aynıdır. Sinüs ağzının allerjik veya virüslerle olan konjesyon sonucu tıkanması ile hava ve sekresyonların geçişinin bozulması infeksiyona zemin hazırlar (Musher 1995a, Kobayashi ve ark 1994, Musher 1995b).

1.4.3. Menenjit: Sinüsler veya orta kulaktan doğrudan yayılımla veya bakteriyemide koroid pleksusa yerleşimle menenjit olabilir. Dura bütünlüğünün bozulduğu veya beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçaqlarının meydana geldiği kafa travmalarında *S. pneumoniae* en sık menenjit etkeni olarak gözlenmektedir (Musher 1995a). Bakteriyel menenjit genellikle bir pediatrik hastalık olmasına karşın her yaşta görülebilir. Çocuklardaki menenjitin % 15'inde ve yetişkinlerdeki menenjitin % 30-50'inde etken *S. pneumoniae*'dir (Kobayashi ve ark 1994, Musher 1995a). Pnömonokoklar subaraknoid bölgeye ulaştığında hastalık sürecinde en önemli nokta enflamasyon oluşturma kapasitesidir. Menenjit vakalarında pnömokoku diğer bakterilerden ayırt ettirebilecek klinik bulgu yoktur. Öncesinde antibiyotik tedavisi almamış hastalarda BOS gram boyamasının incelenmesi, önceden antibiyotik tedavisi alan hastalarda ise pnömokok kapsül materyalinin immunolojik olarak saptanması tanıya yardımcı olabilir (Mandell ve ark 2000, Musher 1995b, Todd 1996).

1.4.4. Bakteriyemi: İnfeksiyon odağı olmaksızın bakteriyemi 3-36 ay arasındaki ateşli çocukların yaklaşık %4 kadarında görülür. Gizli bakteriyemili çocukların % 85'inde etken pnömokoklardır. Sinüzit ve otitis media infeksiyonlarında bakteri kanda bulunmaz (Murray ve ark 1998). Normal veya önceden hasarlı kalp kapağı olan hastalarda endokardit gelişebilir. Çoğu hastalarda kapak dokusu hasar görür (Kobayashi ve ark 1994, Musher 1995a).

1.4.5. Pnömoni: Pnömonokların alveole ulaşmasını ve çoğalmasını engelleyen koruyucu mekanizmaların bozulması sonucu pnömoni oluşur. İlk önce pnömokokların çoğalmasına ve akciğerin komşu bölgelerine yayılmalarına yardımcı olan bir reaktif ödem

oluşur. Genellikle bir veya daha fazla lob tutulur. Bunun dışındaki bronkopulmoner sistem tutulmadan kalır. Bakteri proliferasyonu alveollerde olur ve alveolar septalar aracılığıyla yayılır. Alveollerde mikroorganizmaların ve iltihabi eksudatın toplanmasıyla ortaya çıkan tabloya pnömoni denir (Mandell ve ark 2000, Behrman ve ark 2000). Bu tablo predispozan faktörlere bağlı olarak bazı kişilerde daha sıklıkla görülür. Bu faktörler alkolizm, diğer akciğer hastalıkları, kalp hastalıkları, diabetes mellitus, kanser, splenektomi, AIDS ve diğer her türlü immunsupresyon ilk sırada yer alır (Musher 1995a). A.B.D.'de her yıl pnömokoklara bağlı 570.000 pnömoni ve 55.000 bakteriyemi vakası bildirilmektedir (CDC 1997). Bu patojene bağlı infeksiyonların mortalitesi yaşlılarda daha yüksek olup, her yaş grubunda pnömoniyeye bağlı ölüm % 3-7; bakteriyemiyeye bağlı ölüm % 3-20 arasında değişmektedir (CDC 1997). İnvaziv hastalığa sebep olan serotiplerin % 80'i tip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F'dir (Rubin 2000).

Titremeyi takiben yükselen ateş, öksürük ve göğüs ağrısı büyük çocuklarda ve erişkinlerde gözlenebilirken, bu durum bebek ve küçük çocuklarda nadiren gözlenir. Bebeklerde pnömoninin başlangıcından önce genellikle hafif bir üst solunum yolu infeksiyonu gözlenir. Birkaç gün sonra ateş yükselir, huzursuzluk ve solunum sıkıntısı ortaya çıkar. Dinlemekle etkilenmiş bölgede solunum seslerinde azalma, krepitan raller ve perküsyonla matite alınabilir ama bebeklerde bu bulgular büyük çocuklardakinden çok daha azdır. Karşı tarafta solunum sesleri artmış olabilir, abdominal distansiyon, konjestif kalp yetmezliği bunun sonucunda karaciğer matitesinde artma görülebilir. Hastalığın seyri sırasında fiziki bulgular çok fazla değişmese de rezolüsyon evresinde rallerde artış olabilir (Behrman ve ark 2000).

Okul çağındaki çocuklar ve adölesanlardaki bulgu ve belirtiler erişkinlerdekine benzer. Üst solunum yolu infeksiyonunu takiben genellikle 40.5 °C kadar yükselen ateş, üşüme ve titreme döneminden sonra aralıklı huzursuzluk dönemleriyle solunum sıkıntısı, öksürük, anksiyete buna eşlik eder. Retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, matite, vokal fremitusun azalması, solunum seslerinin azalması, ince krepitan raller sıklıkla gözlenen muayene bulguları arasında yer alır. Bulgular hastalığın seyri esnasında değişime uğrar. Konsolidasyonun klasik bulguları hastalığın ikinci veya üçüncü günü fark edilir. Perküsyonda matite, vokal fremitus artışı, tübüler solunum sesi ve rallerin kaybolması saptanabilir. Rezolüsyon meydana gelince yaş raller duyulmaya başlar ve öksürük

produktif hale gelir. Plevral efüzyon veya empiyem gelişmesi karşı tarafta aşırı genişleme ile birlikte etkilenen tarafta gerilemeye neden olur. Efüzyonun olduğu tarafta matite ve solunum seslerinde azalma vardır. Sıvı seviyesinin hemen üzerinde ve etkilenmeyen tarafta da sıklıkla tübüler solunum sesleri dikkati çeker (Behrman ve ark 2000).

Çoğu vakada röntgen bulgusu olarak tek bir lobda bir veya daha fazla sayıda segmentin tutulumu görülebilir. Lober konsolidasyon veya hava bronkogramı da küçük çocuklar ve bebeklerde de sık olmamakla beraber görülebilir. İnfiltrasyonun radyolojik olarak düzelmesi klinik iyileşmeden sonra birkaç haftayı bulabilir (Mandell ve ark 2000, Behrman ve ark 2000).

Uygun antibiyotik tedavisine rağmen ateşin düşmemesi, lökositozun 4-5 gün geçmesine rağmen düşmemesi pnömokoksik pnömoninin en sık komplikasyonu olan ampiyemi düşündürür. Ampiyemin sıklığı % 2 oranındadır. Vakaların bir kısmında drenaj, yine tedavi edilemezse torakotomi gerekebilir (Mandell ve ark 2000).

1.5. Tedavi

Tarihsel olarak pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde seçilen ilaç penisilin olmuştur. Pnömokokların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde penisilinden önceki dönemlerde mortalite oranı pnömonide % 20, bakteriyemide % 50, menenjitlerde % 80-100 iken penisilin kullanıma girmesi ile bu oran sırası ile % 5, % 20 ve % 30'a gerilemiştir (Breiman ve ark 1990).

Duyarlı (MİK<0.1µg/ml) kökenlerin neden olduğu tüm menenjitlerde seçilecek ilk antibiyotik penisilindir (Jacobs 1997, John ve Antone 1995). Minör infeksiyonlarda oral penisilin V (50-100mg/kg/gün, 6-8 saatte bir); bakteriyemi veya pnömoni için intravenöz penisilin G (200.000-250.000 Ü/kg/gün, 4-6 saatte bir); menenjit için intravenöz penisilin G (300.000 Ü/kg/gün) önerilir (Behrman ve ark 2000). Palleres ve arkadaşları (Palleres ve ark 1998) İspanya'da yaptıkları bir çalışmada orta derece direnç gösteren kökenlerin neden

olduğu pnömonilerde prokain penisilin veya oral penisilin V ya da oral amoksisilin tedavisi ile başarılı yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. Penisiline orta dereceli direnç gösteren kökenlerin neden olduğu çok ağır olmayan pnömonilerde yüksek doz penisilin ile oldukça iyi yanıt alınır. Ancak, yüksek düzeyde direnç gösteren kökenlerin neden olduğu pnömonilerin tedavisi için yüksek doz penisilin etkili değildir. Orta derece dirençli kökenlerin neden olduğu menenjitler penisilinle tedavi edilirse çoğunda başlangıçta yanıt alınır, ancak sonradan relaps sıklığıdır. Bu da tedavi sırasında enflamasyonun azalması sonucu beyin omurilik sıvısında (BOS) penisilin konsantrasyonunun düşmesi ile açıklanmaktadır (John ve Antone 1995). Bir çalışmada BOS penisilin konsantrasyonunun tedavinin birinci gününde 0.8 µg/ml'den, tedavinin beşinci gününde 0.7 µg/ml'ye ve 10. gününde de 0.3 µg/ml'ye düştüğü gösterilmiştir (Heiber ve Nelson 1997, John ve Antone 1995).

Orta dereceli direnç gösteren kökenlerin neden olduğu menenjitlerde duyarlı oldukları takdirde seçilecek antibiyotikler sefotaksim ve seftriakson'dur. Penisiline yüksek seviyede direnç gösteren kökenler ile oluşan menenjitlerde, genellikle sefotaksim ve seftriakson da etkisiz olduğundan bu olgularda seftriakson ve sefotaksim, rifampinle (20mg/kg/gün, 12 saatte bir) birlikte veya tek başına imipenem ve vankomisin (60mg/kg/gün, 6 saatte bir) kullanılmalıdır (John ve Antone 1995). Sadece vankomisin ile tedavi edilen 11 pnömokoksik menenjitli hastada yapılan bir çalışmada dört olguda relaps saptanmıştır. Bu durum bugüne kadar *S. pneumoniae* suşlarında vankomisin direnci bildirilmemiş olmasına rağmen tek başına vankomisin kullanılmaması gerektiği görüşünü desteklemektedir (John ve Antone 1995, Viladrich ve ark 1991, Ronchetti ve ark 1998).

Tedavinin doğru şekilde planlanabilmesi için disk difüzyon, mikrodilüsyon, E-test veya agar dilüsyon yöntemlerinden biriyle antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır (Linares ve ark 1992, Doern ve ark 2001, Friedland ve ark 1994). Penisiline direncin yüksek olduğu bölgelerde antibiyogram sonuçları alınana kadar menenjit ve diğer şiddetli infeksiyonların başlangıç tedavisinde vankomisin yer almalıdır (Behrman ve ark 2000).

Pnömonok taşıyıcılarının tedavisi de önemli sorunlardan birisidir. Bu tür kişilerin tedavisinde kullanılan mupirasin'e yeterli yanıt alınamamıştır (Jacobs 1997). Bu tür kişiler direnç gelişimi açısından risk taşıdığından antibakteriyel tedaviden ziyade aşılama tercih edilmektedir (Musher 1995a). Pasif bağışıklama çeşitli allerjik yan etkilerinden dolayı

tercih edilmemekte, sıklıkla aktif bağışıklamadan faydalanılmaktadır. Yeni geliştirilmekte olan protein konjuge aşular, pnömokoksik otitis media ve bakteriyemi açısından büyük risk altında bulunan 0-2 yaş grubu çocuklarda sık görülen infeksiyonlardan sorumlu olan serogrupları içermesi ve polisakkarit aşulara göre daha da iyi immün yanıtı yol açmaları nedeniyle yaygın olarak kabul görmektedir. İmmün yetmezlikli, yaşlı ve kronik hastalıklı kişiler, kronik alkolik ve splenektomili kişiler ile yaygın penisilin direnci bulunan bölgelerdeki toplu yaşam yerlerindeki kişilerin aşılınması önerilmektedir (Watson ve ark 1995).

1.6. *S. pneumoniae*'da Antibiyotik Direnci

Pnömokoklarda ilk antibiyotik direnci, 1920'li yıllarda optokine dirençli suşların görülmesiyle başlamıştır. Optokin'in toksik etkileri nedeniyle sonraki yıllarda tedaviden kaldırılmıştır (Appelbaum 1992, Watson ve ark 1995). 1960 yılına kadar klinik izolatlarda penisilin direnci bildirilmemiştir. İlk kez 1939'da pnömokoksik menenjit olgusundan soyutlanan pnömokok kökeninden sulfapridin direnci bildirilmiştir. Bunu takiben 1943'de sülfonamid, 1963'de tetrasiklin, 1964'de eritromisin, 1967'de penisilin ve klindamisin, 1977'de kloramfenikol ve 1989'da sefotaksime dirençli kökenler saptanmıştır. Günümüze kadar vankomisine dirençli köken bildirilmemiştir (John ve Antone 1995, Klugman 1990, Fuchs ve ark 2002).

Pnömokoklarda penisilin kullanım alanına girdiği ilk çeyrek yüzyıl boyunca yüksek oranda bir duyarlılık gözlenmiştir. Pnömokoklarda penisilin direnci ilk kez 1967 yılında Papua Yeni Gine'deki bir hastada saptanmıştır. Daha sonraki yıllarda özellikle İspanya, Fransa, Macaristan, Güney Afrika, Kore, Amerika Birleşik Devletleri ve dünyanın birçok ülkesinde yüksek düzeyde ve çoklu antibiyotik direnci şeklinde bildirilmeye devam etmiştir (Appelbaum 1992). Özellikle 1967-1977 yılları arasında dünyanın birçok yerinde penisilin dirençli klinik izolatlar tanımlanmıştır. 1977'de Güney Afrika Cumhuriyeti'nde Durban'da Jacobs (1997) tarafından penisilin ve kloramfenikol dirençlerinin bildirilmesinden hemen sonra ilk çoğul dirençli pnömokok suşu pnömonili bir hastanın

balgamından izole edilmiştir. Bu suş, penisilinin yanı sıra tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)'e de dirençli bir suş idi. O döneme kadar yalnızca penisilin direnci bilinmekte iken, çoğul dirençli pnömokokların saptanması ile yeni bir kavram ortaya atılmış oldu (Appelbaum 1987).

Son yıllarda penisilin dirençli *S. pneumoniae* sıklığı bütün dünyada tehlikeli boyutlara çıkmıştır (Chesney 1992, McCracken 1996). Penisiline dirençli pnömokok bütün kıtalardan izole edilmekle birlikte Güney Afrika, Kuzey Amerika, İspanya, Batı Avrupa, Yeni Gine ve Kore'de direncin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. 1980'li yılların başında Fransa, İspanya, Yeni Gine, Şili, Brezilya, Güney Afrika, Meksika ve Alaska'da pnömokokların % 10'undan fazlası direnç geliştirmiştir. Son 10 yılda bu rakamlar artmaya devam etmiş ve bazı ülkelerde % 50'den fazla pnömokok penisiline dirençli hale gelmiştir. Penisiline dirençli suşların ülkeden ülkeye ve kıtadan kıtaya yayılımı bu sorunu daha da büyütülmektedir. Güney Afrika direnç oranı en yüksek ülkelerden biridir (Appelbaum ve ark 1997, Friedland ve Klugman 1992, Klugman ve Koornhof 1989). İsrail ve Suudi Arabistan'dan bildirilen penisiline dirençli pnömokok sıklığı % 20-25 dolaylarındadır (Dagan ve ark 1996, Shibl ve Hussein 1992). Nijerya'da penisilin ve diğer antibiyotiklere direncin arttığı gösterilmiştir (Akpede ve ark 1994). Zambia'dan % 14.3, Gambia'dan % 8.8 oranında direnç bildirilmiştir (O'Dempsey ve ark 1996, Woolfson ve ark 1997). Bölgeler arasında farklılıklar görülmekle beraber antibiyotik direnci sıklıkla 6, 9, 14, 19, 23 serotiplerinde görülmektedir. Bu beş serotip 2 yaşın altındaki çocuklardan izole edilen pnömokokların % 70'inden fazlasını oluşturmaktadır (Behrman ve ark 2000, Gür 1995).

S. pneumoniae'nin penisiline direnç mekanizması β -laktamaz üretimine bağlı değildir. Penisilin direnci, penisilin bağlayan proteinlerdeki değişime bağlı olarak β -laktam antibiyotiklere afinitenin azalmasıyla ortaya çıkar. Penisiline duyarlı suşlarda altı tane PBP (penisilin bağlayan protein) saptanmıştır; 1a, 1b, 2a, 2b, 2x ve 3. Pnömokoklar PBP'lerin β -laktam antibiyotiklere afinitesini değiştiren düşük afinite genlerini dışarıdan edinebilir. Genetik ve biyokimyasal araştırmalar sonucunda bu bakterilerde penisilin direncinin PBP'lerin sentezini sağlayan gende nokta mutasyonları ile basamak basamak geliştiği ortaya çıkarılmıştır. Her mutasyon sonucunda PBP'lerin dizisinde bir aminoasit değişmekte ve bunun sonucu olarak bu enzimlerin penisiline afiniteleri azalmaktadır. Penisilinler PBP'lere bu enzimlerin doğal substratlara olan benzerlikleri nedeniyle

bağlanmaktadır. Direnç gösteren pnömokokların aberran şekiller göstermesi, büyüme hızlarının duyarlı olanlardan yavaş olması gibi değişiklikler nedeniyle penisilin bağlayamayan PBP'lerin doğal substratlarını da bağlayamadığı ve böylece bakteri duvar sentezinin bozulduğunu göstermektedir. Ancak mutasyonlar sonucu bakteri bir noktada PBP'lerin yeniden organizasyonu ile birbirine benzer yapıları olan bu maddeleri birbirinden ayırabilmekte ve böylece penisilini bağlamayarak antibiyotik baskısından kaçarken doğal substratlarını bağlayarak duvar sentezini devam ettirebilmektedir. PBP'lerin β -laktam antibiyotiklere afinitesini değiştiren çok sayıda değişiklik olabileceğinden çeşitli derecelerde direnç gelişebilir. Çok fazla değişiklik meydana gelmiş olan suşların MİK değerleri daha yüksektir. Penisiline dirençli suşların çoğundan PBP 2b'deki değişiklik sorumludur. Direnç bir bakteriden diğerine transformasyon mekanizması ile aktarılır. Direnç geninin aktarımı bir başka pnömokok suşundan olabileceği gibi penisiline dirençli başka bir bakteri türünden de olabilir. En az üç farklı antibiyotik grubuna karşı gösterilen direnç çoklu direnç olarak tanımlanmakta ve tedavide önemli sorunlar yaratmaktadır (Mandell ve ark 2000, Gür 1995, Appelbaum 1992, Gürlü 1997, Çavuşoğlu ve ark 1997, Tornsberry 1996).

PBP'lerden penisiline afinitesi en yüksek olan PBP3'tür. Daha sonra giderek azalan sırayla PBP1a, PBP2x, PBP2a, PBP1b ve PBP2b gelir (Jabes ve ark 1989). PBP2b'deki en ufak bir değişiklik bile penisilin direnci gelişimi için yeterlidir. Ancak yüksek düzey penisilin direnci için hem PBP2b hem de PBP2x'de değişiklik gereklidir (Smith ve ark 1993, Gür ve ark 2001).

Baquero (1996) pnömokoklarda penisiline direnç gelişimini beş evrede incelemektedir. Buna göre, "kriptik faz" denilen ilk evrede PBP'lerde mutasyonlar sonucu penisilin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK)'unda hafif bir yükselme olur. İkinci evrede düşük düzey dirençli kökenler görülmeye başlar. Üçüncü evre "penetrasyon fazı"dır. Bu evrede kolay kolonize olabilen kökenler, lokal antibiyotik tüketiminin de etkisiyle insandan insana, ülkeden ülkeye yayılır. Dördüncü evrede PBP'leri kodlayan *pbp* genlerinde değişiklikler meydana gelir. Değişmiş *pbp1a* ve *pbp2x* genlerini taşıyan kökenler düşük düzey dirençli iken, değişmiş *pbp2b*'nin kazanılmasıyla yüksek düzey direnç fenotipi ortaya çıkar. Son evrede ise gruba özgül bağışıklık gelişmesi ve toplumun dirençli kökenlerle saturasyonu nedeniyle penisilin direnci stabilize olur.

Pnömonoklarda penisiline direnç araştırmaları sırasında penisiline tolerans da gösterilmiştir. Güney Afrika Cumhuriyeti'nde çoğul dirençli pnömonokların büyük kısmında penisiline tolerans bulunmuştur. Bu kökenlerde otolitik aktivite çok düşüktür. Otolitik enzimden yoksun mutantlar β -laktamlarla inhibe olabilirler ancak lizis olmazlar (Liu ve Tomasz 1995).

S. pneumoniae'de penisilin direnci klonal yayılım ve horizontal gen transferi olmak üzere iki yolla yayılır (Doit ve ark 1996). Klonal yayılım nedeniyle dirençli kökenler coğrafi olarak birbirinden çok uzak bölgeler arasında bile yayılabilir. Penisiline dirençli pnömonokların yayılması ve invaziv hastalık oluşturmasında yaş, immun yetmezlik ve β -laktam antibiyotik kullanım hikayesi rol oynar. Özellikle de antibiyotik kullanımına bağlı selektif baskı yüksek düzey dirençli suşlarla kolonizasyon ve infeksiyon için önemli risk faktörüdür (Bedos ve ark 1996, Nava ve ark 1994, Castillo ve ark 1998).

Pbp genlerinin ve serotipi belirleyen genlerin horizontal yayılımı genetik heterojenitenin nedenidir. Aynı DNA paternini gösteren suşların farklı PBP profili göstermeleri ve farklı serotiplere ait olmaları doğaldır (Kell ve ark 1993). Munoz ve ark (1992), ikisi İspanya, diğerleri Macaristan ve Alaska kökenli dört klonu incelemiş ve her bir klonda PBP profillerinin, PspA tiplerinin ve multilokus enzim analizi ile genotiplerinin aynı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre taksonomik olarak ilişkili streptokok türlerinden gen segmentlerinin alımıyla çok yüksek sıklıkta bağımsız olarak penisilin direnci ortaya çıkmaktadır. Bu genler bir kez alındıktan sonra horizontal gen aktarımı yoluyla değişik pnömonok kökenleri arasında yayılmaktadır.

Penisiline dirençli pnömonokların epidemiyolojisini anlamak için dirençli izolatların yayılımı (klonal yayılım) ile direnç genlerinin yayılımı (horizontal yayılım) birbirinden ayırt edilmelidir. Bu da ancak moleküler yöntemlerle genetik determinantların belirlenmesi ile mümkündür. Bu amaçla kullanılan yöntemlerden biri, tüm dünyada çok popüler olan "pulse-field gel electrophoresis" (PFGE)'dir (Smith ve Klugman 1998). Lefevre ve ark (1993) epidemiyolojik olarak bağımsız pnömonok kökenleri arasındaki genetik benzerlik ya da farklılığın belirlenmesinde bu yöntemin mükemmel olduğunu kanıtlamışlardır. PFGE ile kromozom analizi, karşılaştırılabilir DNA paterni oluşturması, tekrarlanabilirliğinin iyi olması, organizmaya özgü olmaması ve birkaç gün gibi kısa sürede sonuçlanması

nedeniyle geleneksel epidemiyolojik moleküler yöntemlere üstünlük kazanmıştır (Smith ve Klugman 1998, Maslow ve ark 1993).

1.7. Pnömonokok İnfeksiyonundan Korunma:

Ölü bakteri aşısı olan ilk kuşak pnömokok aşısı Sir Almroth Wright ve ark. tarafından bulunmuştur (Watson ark 1993). Bu aşı ilk defa A.B.D. askerlerinde kullanıldı ve insanlarda bağışıklık kazandırarak pnömoniden koruduğu gösterildi (Rubin 2000). A.B.D.'de 7 değerlikli polisakkarit aşı 1977 yılında kullanım ruhsatı aldı ve FDA 1992 yılında 23 değerlikli polisakkarit aşının 2 yaş üstü çocuklarda kullanımını onayladı (CDC 1997).

Endikasyon varlığında kullanıldığında bu aşı çok etkilidir. Ancak bağışıklığın kalıcılığı yaşla ters orantılıdır. İki yaş altında bağışıklık gösterilememişken, 55 yaş ve üzeri erişkinlerde bağışık yanıtın yüksek olduğu belirlenmiştir (Shapiro ve Clemens 1984). Bebeklerde, yaşlılarda, immünkompremize, splenektomili ya da orak hücre anemili ve HIV-pozitif hastalarda bu aşı yeterince immünojen değildir (Siber 1994). Risk altındakilerde aşının etkinliği % 77 iken immünsüprese hastalarda %0'dır (Shapiro ve Clemens 1984). Buna rağmen eğer hastayla immünsüpresyonun minimal olduğu dönemde karşılaşmışsa mutlaka aşı denenmelidir. Tekrarlayan sinüzit veya otitis media için aşı önerilmez. Aşılamanın tekrarının gerekip gerekmediği ise tam olarak bilinmemektedir, ancak yüksek riskli hastalara reimmünizasyon yapılabilir. Aşılama aşıda bulunmayan serotiplere bağlı pnömokok infeksiyonunu önleyemez ve aşısındaki suşlardan biriyle serotipik olarak aynı olan bir pnömokok suşuna karşı infeksiyondan daima koruyucu değildir. Aşılanmasına rağmen ciddi hatta ölümcül infeksiyonlara yakalanan çocuklar bildirilmektedir (Mandell ve ark 2000, Behrman ve ark 2000, Cole ve ark 1999, Lawrence ve ark 1983).

Günümüzde protein konjuge pnömokok aşıları üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. 4-valent ve 7-valent (heptavalent) protein konjuge aşılar üzerinde yapılan çalışmalar bunların

2 yaşın altındaki ve üstündeki çocuklarda yüksek derecelerde immünizasyon sağladığını bildirmektedir. 2000 yılı içinde ruhsat almış olan heptavalent konjuge aşı çocuklarda en sık rastlanan 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotiplerine karşı immünizasyon sağlamaktadır (Behrman ve ark 2000, Dagan ve ark 1997, Black ve ark 2000, Dagan ve ark 1996, Anderson ve ark 1996, Vernacchio ve ark 1998).

İmmünizasyon aşıda bulunmayan serotiplere bağlı pnömokok infeksiyonunu önlemez ve aşıdaki suşlardan biriyle serotipik olarak aynı olan bir pnömokok suşuna karşı infeksiyondan daima koruyucu değildir. Aşılı çocuklarda çok sayıda ağır ve hatta öldürücü infeksiyonlar bildirilmektedir. Bu nedenle, pnömokok sepsisi riski altındaki çocuklara penisilin profilaksisi verilmesi önerilmektedir. Penisilin V potasyum orak hücre anemili hastalarda (5 yaşın altındaki çocuklarda günde iki kez 125 mg, 5 yaşın üstündeki çocuklar için günde iki kez 250 mg) pnömokok sepsisi riskini önemli ölçüde azaltır. Ayrıca, öldürücü sepsisin önlenmesinde ayda bir kez intramüsküler benzatin penisilin yararlıdır. Penisilin allerjisi olan çocuklarda eritromisin kullanılabilir (Todd 1996, Behrman ve ark 2000, Leclercq ve Courvalin 2002).

Heptavalent konjuge pnömokok aşılarının 1995 yılında A.B.D.'de 37868 çocuk üzerinde akut otitis media, pnömoni ve invaziv pnömokok infeksiyonlarının önlenmesindeki etkinliği; Finlandiya'da 2497 çocukta ise otitis media ve nazofarenks taşıyıcılığı üzerine etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmalar konjuge aşılardan invaziv pnömokok infeksiyonlarının yanı sıra akut otitis media ve pnömoniyeye karşı da koruyucu olduğunu göstermiştir (Shinefield ve Black 2000, Eskola 2000, Dagan ve ark 1996).

Konjuge aşılardan immünojenitesinin değerlendirilmesinde serum antikor seviyeleri temel alınmıştır. Bununla birlikte antijene yanıt olarak ortaya çıkan antikor cevabının sürekliliği ve fonksiyonel kabiliyeti de immünojenitenin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Multivalent konjuge aşılardan yapılan klinik çalışmalar pnömokoklara karşı gelişen cevapta IgG'nin baskın antikor olduğunu, gelişen antikorların uzun süreli, fonksiyonel olarak aktif ve yüksek opsonofagositik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar konjuge aşılardan yaygın olarak kullanılması durumunda önümüzdeki yıllarda *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşılardakine benzer başarılar sağlanabileceği yönünde ümit vermektedir.

Prognoz, konak savunmasının bütünlüğüne, infeksiyonu yapan organizmanın virülansına, konağın yaşına, infeksiyonun yerine, yaygınlığına ve tedavinin etkinliğine bağlıdır (Behrman ve ark 2000).

Bu çalışmada, Aydın ili Karacasu yöresindeki sağlık ocağına başvuran hasta bireylerden alınacak nazofaringeal svap örneklerinde *Streptococcus pneumoniae*'nin varlığının araştırılması ve *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Araştırmada, Şubat - Mayıs 2007 tarihleri arasında Aydın ili Karacasu ilçesinde sağlık ocağına başvuran hastalardan ve kontrol grubunu oluşturacak sağlıklı bireylerden alınan toplam 500 adet nazofarengeal sürüntü örnekleri kullanılmıştır. Taşıma solusyonlu svaplar 2-4 °C'de saklanmış ve soğuk zincir altında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Rutin Teşhis Laboratuvarı'na getirilmiştir.

Çalışma grubunda bulunan 500 hastanın 90'ı çocuk, 180'ni kadın ve 180'ni erkektir. Çalışma grubu, akut otitis media, sinüzit, pnömoni, faranjit, bronşit ve bakteriyemi tanısı taşıyan hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu olarak sağlıklı 10 çocuk, 20 kadın ve 20 erkekten de örnekler alınmıştır.

2.1.1. Besiyerleri

2.1.1.1. İzolasyon Besiyerleri

Colombia Blood Agar (Oxoid CM 331)

Pepton	23 g
Nişasta	1 g
Sodyum Klorid	5 g
Agar	10 g
Distile Su	1000 ml

Karışımın pH'sı 7.2-7.4'e ayarlanıp, 15 dakika otoklav edildikten sonra, 50 °C'ye kadar soğutulup, içerisine % 5 oranında steril defibrine koyun kanı ilave edildi (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

Streptococcus Selective Supplement (Oxoid SR 126)

Colistin sulfat	5 mg
Oxolinic asit	2.5 mg

Bir şişe supplement 2 ml steril distile su ile sulandırıldıktan sonra, 50 °C'ye kadar soğutulan Colombia Blood Agar besiyerine aseptik koşullarda karıştırılarak steril petri kaplarına besiyerleri döküldü (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

Kanlı Agar (Oxoid CM 55)

Kanlı Agar	40 g
Distile Su	1000 ml

Karışımın pH'sı 7.2-7.4'e ayarlanıp, 15 dakika otoklav edildikten sonra, 50 °C'ye kadar soğutulup, içerisine % 7 oranında steril defibrine koyun kanı ilave edildi (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

Mueller Hinton Agar (Oxoid CM337)

Sıır Eti	300 g
Kazein Hidrolizate	17.5 g
Nişasta	1.5 g
Agar	17.0 g

Karışımın pH'sı 7.3 -7.4'e ayarlanıp, 15 dakika otoklav edildi (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.1.1.2. İdentifikasyon Besiyerleri

Bile Aesculin Agar (Oxoid CM 888)

Peptone	8 g
Bile Salt	20 g
Ferric Sitrat	0.5 g
Aesculin	1 g
Agar	15 g

Karışımın pH'sı 7.1-7.2'e ayarlanıp, 15 dk otoklav edildikten sonra, 50 °C'ye kadar soğutularak petri kaplarına döküldü (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

MacConkey Agar (Oxoid CM 7)

Peptone	20 g
Lactose	10 g
Bile Salt	5 g
Neutral Red	0.075 g
Agar	12 g

Karışımın pH'sı 7.2-7.4'e ayarlanıp, 15 dk otoklav edildikten sonra, 50 °C'ye kadar soğutularak petri kaplarına döküldü (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

Lassen'in 3'lü Tüp Besiyerleri

Tüp I

Peptone	20 g
Lactose	10 g
Glucose	1g
Sodium thiosulphate	0.2 g
Ferric ammonium sulphate	0.3 g
NaCl	6 g
Agar	17 g
Phenol red (0.2'lik)	12.5 ml
Distile su	1000 ml

Karışımın pH'sı 7.6'ya ayarlandı ve 121 °C'de 15 dk otoklav edilmek suretiyle steril edildi (Lassen 1975).

Tüp II

Peptone	5 g
Neopeptone	5 g
Mannitol	2 g
Agar	2.5 g
Potassium nitrate	1.7 g
Phenol red (% 0.2'lik)	20 ml
Distile su	1000 ml

Karışımın pH'sı 7.6'ya ayarlandı ve 121 °C'de 15 dk otoklav edilmek suretiyle steril edildi (Lassen 1975).

Tüp III

L- Tryptophan	0.3 g
Potassium dihydrogen phosphate	0.1 g
Potassium hydrogne phosphate	0.1 g
Üre	2 g
Ethanol (% 95'lik)	1 g
Phenol red (% 0.2'lik)	20 ml
NaCl	0.5 g
Distile su	1000 ml

Besiyerinin sterilizasyonu işlemi milipore (0.2 µ) filtreden süzülerek yapıldı (Lassen 1975).

Bacitracin Diski (Oxoid CT 0005B)

Üretici firmanın kullanma talimatına uygun bir şekilde uygulandı.

Sulphamethaksazol-Trimethoprim Diski (Oxoid CT 0052B)

Üretici firmanın kullanma talimatına uygun bir şekilde uygulandı.

Optokin Diski (Oxoid DD1)

Üretici firmanın kullanma talimatına uygun bir şekilde uygulandı.

Dryspot Pneumo (Oxoid DR 0420M)

Üretici firmanın kullanma talimatına uygun bir şekilde uygulandı.

Nitrat test ortamı

Peptone	2 g
KNO ₃	0.2 g
Distile su	100 ml

Karışım kaynayan benmaride eritildikten sonra 10 ml olacak şekilde tüplere dağıtıldı ve 15 dakika otoklavda sterilize edildi (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

İndol test ortamı

Peptone	4 g
Sodium chloride	2 g
Distile su	100 ml

Karışımın pH'sı 7.4 – 7.6'ya ayarlandıktan sonra, tüplere 3-5 ml dağıtıldı ve 15 dakika otoklavda sterilize edildi (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.1.2. Ayıraçlar

İndol ayıracı (Koneman ve ark 1997)

P-Dimethylaminobenzaldehyde	10 g
Isoamyl alcohol	150 ml
HCl (konsantre)	50 ml

Nitrat ayıraçları (Koneman ve ark 1997)

A indikatörü

Sulphanilic acid	0.8 g
5 N acetic acid	100 ml

B indikatörü

Dimethyl-alfa-naphthylamine	0.6 g
5 N acetic acid	100 ml

2.1.3. Boyalar

Gram boyama (Merck-111885) yapıldı.

2.1.4. Antibiyotik Diskleri

Antibiyogram testlerinde Oxoid firmasına ait aşağıda sıralanan tanı diskleri kullanıldı:

Penisilin (P- 10 IU), Amoksisilin + Klavulanik Asit (AMC- 30 µg), Norfloksasin (NOR- 10 µg), Kloramfenikol (C- 30 µg), Gentamisin (CN- 10 µg), Vankomisin (VA- 30 µg), Kanamisin (K- 30 µg), Ampisilin (AMP- 10 µg), Oksasilin (OX- 5 µg), Polimiksin (PB- 300 IU), Eritromisin (E- 15 µg), Basitrasin (B - 10 IU), Sulfametaksazol - Trimetoprim (SXT - 25 µg)

2.1.5. Kullanılan Cihazlar

Derin dondurucu (Beko), su banyosu (Nüve, NM 402), distile su cihazı (Nüve, NS 112), etüv (Nüve, FN 500), vortex (Nüve, NM 110), hassas terazi (Shimadzu, AX120), otoklav (Nüve, OT 4060), pH metre (Hana instrument, pH 211) ve ışık mikroskobundan (Leica DMLB).

2.2. Yöntem

2.2.1. Örneklerin Alınması ve Kültürü

Çalışmaya alınan hastaların katı veya sıvı yiyecek alımından en az üç saat sonra nazofarenkslerinden steril eküvyonla alınan örnekler taşıma besiyerlerine konarak 2-4 °C'de saklandı. Örnek alımı tamamlandıktan sonra soğuk zincir altında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Rutin Teşhis Laboratuvarı'na getirildi. Bu örnekler önce defibrine koyun kanı içeren Colombia agar besi yerlerine ekilerek % 5-10 CO₂ içeren ortamda 37 °C'de 24 saat enkübe edildi (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997, Gür ve ark 1997).

İnkübasyon sonrası, üreme şekillenen ve alfa hemoliz oluşturan boğaz kültürlerinden preparatlar hazırlanarak Gram boyama metodu ile boyandı ve Gram pozitif koklar ayrıldı.

Gram pozitif koklara katalaz testi uygulandı. Gram pozitif, katalaz negatif koklara Bacitracin duyarlılığı, sulfametaksazol-trimetoprim (SXT) duyarlılığı, optokin duyarlılığı, CAMP deneyi, hipurat hidrolize edilmesi, pyrolidonly-beta naphilamide (PYR) hidrolize edilmesi, eskulin hidrolize edilmesi, % 40 safrada üreme, % 6,5 NaCl' de üreme, safrada erime testleri yapıp streptokokların bu testlere göre ayrımı aşağıdaki tabloya göre gerçekleştirildi (Çizelge 2.2.1.1) (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

Çizelge 2.2.1.1. Streptokokların belirgin ve ayırıcı özellikleri (Bilgehan 1995)

İdentifikasyon Testleri	<i>S. pyogenes</i> A grup	<i>S. agalactiae</i> B grup	D grubu Enterokoklar	Diğer D Grubu	Viridans Oral Streptococ	Pnömonokok <i>S. pneumoniae</i>	Hemolitik Streptococ
Hemoliz	β	β	α, β, δ	α, δ	α, δ	α	β
Bacitracin duyarlılığı	+	-	-	-	-	+/-	-
SXT duyarlılığı	-	-	-	+	+	-	+
Optokin duyarlılığı	-	-	-	-	-	+	-
CAMP deneyi	-	+	-	-	-	-	-
Hipurat hidrolizi	-	+	-	-	-	-	-
PYR hidrolizi	+	-	+	-	-	-	-
Eskulin hidrolizi	-	-	+	+	-	-	-
% 40 safrada üreme	-	-	+	+	-	-	-
% 6,5 NaCl' de üreme	-	+	+	-	-	-	-
Safrada erime	-	-	-	-	-	+	-

SXT: Sulfametaksazol-trimetoprim, PYR: Pyrolidonly-beta naphilamide, α: Alfa, β: Beta, δ: Gama

2.2.2. Bakteri Suşlarının İdentifikasyon Testleri

2.2.2.1. Hemoliz Deneyi:

İçerisinde % 5 koyun kanı içeren besiyerlerinde üreyen koloniler etrafında hemolizlerin oluşması ile karakterizedir. *Streptococcus pneumoniae* koloniler etrafında alfa hemoliz oluştururlar (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.2.2.2. Bacitracin, SXT Duyarlılık Deneyi

Beta hemolitik streptokok'un saf kültüründen pamuklu silgeç ile alınan örnek kanlı plak besiyerinin yüzeyine yaygın olarak ekilir. Plak yüzeyi kuruduktan sonra yarım plakın ortasına bir Bacitrasin, diğer yarısının ortasına bir SXT diski yerleştirilir. 18-24 saat 35 °C'de enküasyondan sonra disklerin etrafında üremenin önlendiği zonlar için incelenir (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.2.2.3. Optokin Duyarlılık Testi

Kolonilerin pnömokoka ait olup olmadığının değerlendirilmesinde safra erime testinin yanısıra optokine duyarlılığının saptanması önemlidir. Optokin (Etyhlhydrocuprein hydrochloride) bir kinin türevidir ve *S. pneumoniae*'nin üremesini düşük konsantrasyonlarda inhibe eder (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.2.2.4. CAMP Deneyi

B grubu streptokoklar CAMP faktörü adı verilen bir faktör oluştururlar. Bu faktör *S. aureus* kökenlerinin oluşturdukları beta hemolizin etkisini arttırıcı etki yapar. Bu etki CAMP faktörünün *S. aureus* tarafından oluşturulan beta toksin üzerine sinerjik etki ederek

hemolitik etkiyi arttırması mekanizması ile oluşturulur (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.2.2.5. Hipurat Hidrolizi Deneyi

B grubu beta hemolitik streptokokların sodium hippuratu hidrolize etmeleri esasına dayanan bir testtir (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.2.2.6. PYR Hidrolizi

A grubu beta hemolitik streptokoklar ve D grubu enterokoklar PYR (L-pyrrolidonyl-beta-naphthylamine) maddesini hidrolize temesi esasına dayanan bir testtir (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.2.2.7. Eskulin Hidrolizi

D grubu streptokoklardan olan enterokoklar ve non enterokoklar % 40 sığır safralı ortamda üreyebilmeleri ve eskulini hidrolize etmeleriyle diğer streptokoklardan ayırım gösterirler (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.2.2.8. % 40'lık Safrada Üreme Deneyi

D Grubu streptokoklardan olan enterokoklar ve non enterokoklar % 40 sığır safralı ortamda üreyebilmeleri ve eskulini hidrolize etmeleriyle diğer streptokoklardan ayırım gösterirler (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.2.2.9. % 6.5'luk NaCl de Erime Deneyi

Çeşitli bakteriler ve bu arada B grubu streptokoklar, enterokoklar % 6.5'luk NaCl içeren besiyerinde ürerler. D grubundan olan non enterokoklar bu ortamda üremezler (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.2.2.10. Safrada Erime Testi

Safrada erime testi için safra tuzu olarak bilinen %2 Sodium deoxycholate'ın % 10'luk eriyiğinden 1ml üzerine 4ml saf su eklenerek hazırlanan çözeltisi uygun besiyerinde üremiş olan pnömokok kolonilerinin üzerine bir damla damlatılmıştır. Safra tuzundan elde edilen Sodium deoxycholate çözeltisi *S. pneumoniae*'nin erimesine yol açmaktadır. Bu amaçla elde edilen kolonilerin ve kontrol amacıyla kullanılan *S. pneumoniae* ATCC 49619 suşunun üzerine Sodium deoxycholate damlatıldıktan sonra 35 °C'de 30 dakika yüz yukarı durumda enkübe edilmiştir. Sodium deoxycholate damlatılan bölgedeki kolonilerin erimesi bu kolonilerin pnömokok olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Bilgehan 1995, Koneman ve ark 1997).

2.2.3. Antibiyotik Duyarlılık Testi

Antibiyotik duyarlılık testlerinde Müeller-Hinton Agar (Difco) kullanılarak Kirby-Bauer Disk Diffüzyon yöntemi uygulandı (Bauer ve ark 1966).

Hazırlanan Müeller-Hinton besiyeri 10 cm çapındaki petrilere 4 mm kalınlığında olacak şekilde döküldükten sonra donmaya bırakıldı. *Streptococcus pneumoniae* suşlarının 0.5 Mc Farland değerindeki buyyon kültürlerinden plak besiyerinin yüzeyine her tarafa yaydırılarak ekimleri yapıldı. Ekim yüzeyinin kuruması için birkaç dakika beklenildikten

sonra diskler ucu alevden geçirilerek steril edilmiş pensetle kenardan 1.5 cm, birbirlerinden 1.5 cm olacak şekilde yerleştirildi.

Antibiyogram testlerinde kullanılan antibiyotik diskleri Oxoid firmasına ait olup diskler ve disk içerikleri şunlardır: Penisilin (P - 10 IU), Amoksisilin + Klavulanik Asit (AMC - 30 µg), Norfloksasin (NOR - 10 µg), Kloramfenikol (C - 30 µg), Gentamisin (CN - 10 µg), Vankomisin (VA - 30 µg), Kanamisin (K - 30 µg), Ampisilin (AMP - 10 µg), Oksasilin (OX - 5 µg), Polimiksin (PB - 300 IU), Eritromisin (E - 15 µg), Basitrasin (B - 10 IU), Sulfametaksazol - Trimetoprim (SXT - 25 µg)' dir.

Plaklar 15 dk oda ısısında bekletildikten sonra, 37 °C'de 24 saat inkübe edilerek, disk çevresindeki inhibisyon zon sınırları ölçülerek Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2007) standartlarına göre yorumlandı.

3. BULGULAR

Bu arařtırmada, 500 adet nazofarengeal sűrűntű örneęinin 7 (% 1.4)'sinden *Streptococcus pneumoniae* identifiye edilmiřtir. Bu izolatların 5 (% 2.77)'i erkek hastalardan, 1 (% 5.00)'i kontrol grubunu oluřturan saęlıklı erkeklerden ve 1 (% 0.55)'i de kadın hastalardan identifiye edilmiřtir. Arařtırmada 3 (% 1.66) kadın hastadan *Streptococcus pyogenes* identifikasyonu da yapıldı.

Arařtırmada erkek hastalardan 5 (% 2.77) *Streptococcus pneumoniae* identifikasyonu yanında, 20 (% 11.11) *Candida albicans*, 14 (% 7.78) *S. aureus*, 9 (% 5.00) *Corynebacterium sp.*, 7 (% 3.88) *Plesiomonas shigelloides*, 3 (% 1.66) *Klebsiella pneumoniae*, 2 (% 1.12) *Shigella sp.*, 1 (% 0.56) *S. epidermidis*, 1 (% 0.56) *Proteus vulgaris*, 1(% 0.56) *Mannheimia haemolytica*, 1 (% 0.56) *Pasteurella multocida* izolasyon ve identifikasyonu da yapılmıřtır. Ayrıca 116 (% 64.44) örnekte bakteriyel űreme görűlmemiřtir (Çizelge 3.1). Kontrol grubunu oluřturan saęlıklı erkeklerden de 1 (% 5.00) *Streptococcus pneumoniae*, 3 (% 15.00) *Corynebacterium sp.*, 2 (% 10.00) *Candida albicans* identifiye edilmiř ve 14 (% 70.00) örnekte bakteriyel űreme görűlmemiřtir (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.1. Erkek hastalardan izole ve tanımlanmış mikroorganizmalar (n=180).

İzole ve Tanımlanmış Mikroorganizmalar	İzolat Sayısı	Yüzde oranı (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	2.77
<i>S. aureus</i>	14	7.78
<i>Corynebacterium sp.</i>	9	5.00
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	7	3.88
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1.66
<i>Shigella sp.</i>	2	1.12
<i>S. epidermidis</i>	1	0.56
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0.56
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1	0.56
<i>Pasteurella multocida</i>	1	0.56
<i>Candida albicans</i>	20	11.11
Bakteriyel Üreme Olmayan	116	64.44
TOPLAM	180	100.00

Çizelge 3.2. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı erkeklerden izole ve tanımlanmış mikroorganizmalar (n= 20).

İzole ve Tanımlanmış Mikroorganizmalar	İzolat Sayısı	Yüzde oranı (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	5.00
<i>Corynebacterium sp.</i>	3	15.00
<i>Candida albicans</i>	2	10.00
Bakteriyel Üreme Olmayan	14	70.00
TOPLAM	20	100.00

Araştırmada kadın hastalardan 1 (% 0.56) *Streptococcus pneumoniae* ve 3 (% 1.66) *Streptococcus pyogenes* tanımlanması yanında, 10 (% 5.55) *Candida albicans*, 11 (% 6.11) *Corynebacterium sp.*, 9 (% 5.00) *Bacillus sp.*, 3 (% 1.66) *Klebsiella pneumoniae*, 2

(% 1.12) *S. aureus*, 1 (% 0.56) *Shigella sp.*, 1 (% 0.56) *Pasteurella multocida* izolasyon ve identifikasyonu da yapılmıştır. Ayrıca 139 (% 77.22) örnekte bakteriyel üreme görülmemiştir (Çizelge 3.3). Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kadınlardan *Streptococcus pneumoniae* identifiye edilmemiş, bunun yanında 3 (% 15.00) *Corynebacterium sp.*, 3 (% 15.00) *Bacillus sp.*, 2 (% 10.00) *Candida albicans* identifiye edilmiş ve 12 (% 60.00) örnekte bakteriyel üreme görülmemiştir (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.3. Kadın hastalardan izole ve identifiye edilen mikroorganizmalar (n= 180).

<i>İzole ve İdentifiye Edilen Mikroorganizmalar</i>	<i>İzolat Sayısı</i>	<i>Yüzde oranı (%)</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0.56
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	1.66
<i>Corynebacterium sp.</i>	11	6.11
<i>Bacillus sp.</i>	9	5.00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1.66
<i>S. aureus</i>	2	1.12
<i>Shigella sp.</i>	1	0.56
<i>Pasteurella multocida</i>	1	0.56
<i>Candida albicans</i>	10	5.55
Bakteriyel Üreme Olmayan	139	77.22
TOPLAM	180	100.00

Çizelge 3.4. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kadınlardan izole ve identifiye edilen mikroorganizmalar (n= 20).

<i>İzole ve İdentifiye Edilen Mikroorganizmalar</i>	<i>İzolat Sayısı</i>	<i>Yüzde oranı (%)</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0
<i>Corynebacterium sp.</i>	3	15.00
<i>Bacillus sp.</i>	3	15.00
<i>Candida albicans</i>	2	10.00
Bakteriyel Üreme Olmayan	12	60.00
TOPLAM	20	100.00

Tez çalışmasındaki çocuk hastalardan *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* identifikasyonu yapılamamasının yanında, 8 (% 8.88) *Candida albicans*, 7 (% 7.77) *Bacillus sp.*, 6 (% 6.66) *Corynebacterium sp.*, 1 (% 1.12) *S. aureus*, 1 (% 1.12) *Shigella sp.* izolasyon ve identifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Ayrıca 67 (% 74.45) örnekte bakteriyel üreme görülmemiştir (Çizelge 3.5). Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklardan *Streptococcus pneumoniae* identifiye edilmemiş, bunun yanında 1 (% 10.00) *Corynebacterium sp.*, 1 (% 10.00) *Bacillus sp.*, 1 (% 10.00) *Candida albicans* identifiye edilmiş ve 7 (% 70.00) örnekte bakteriyel üreme görülmemiştir (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.5. Çocuk hastalardan izole ve identifiye edilen mikroorganizmalar (n= 90).

<i>İzole ve İdentifiye Edilen Mikroorganizmalar</i>	<i>İzolat Sayısı</i>	<i>Yüzde oranı (%)</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0
<i>Corynebacterium sp.</i>	6	6.66
<i>Bacillus sp.</i>	7	7.77
<i>S. aureus</i>	1	1.12
<i>Shigella sp.</i>	1	1.12
<i>Candida albicans</i>	8	8.88
Bakteriyel Üreme Olmayan	67	74.45
TOPLAM	90	100.00

Çizelge 3.6. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklardan izole ve identifiye edilen mikroorganizmalar (n= 10).

<i>İzole ve İdentifiye Edilen Mikroorganizmalar</i>	<i>İzolat Sayısı</i>	<i>Yüzde oranı (%)</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0
<i>Corynebacterium sp.</i>	1	10.00
<i>Bacillus sp.</i>	1	10.00
<i>Candida albicans</i>	1	10.00
Bakteriyel Üreme Olmayan	7	70.00
TOPLAM	10	100.00

Yapılan antibiyogram testleri sonucunda *Streptococcus pneumoniae* suşlarının Amoksisilin + Klavulanik Asite % 100.00, Eritromisine % 85.71, Penisiline % 57.14, Vankomisine % 57.14 oranlarında duyarlı; Ampisiline % 85.71 ve Norfloksasine % 57.14 oranlarında orta derecede duyarlı ve Polimiksine % 100, Kanamisine % 85.71, Kloramfenikol % 71.43 oranlarında dirençli oldukları bulunmuştur.

Streptococcus pyogenes için ise; Amoksisilin + Klavulanik Asite % 100.00, Penisiline % 66.66, Kloramfenikol % 66.66 oranlarında duyarlı; Ampisiline % 100 oranında orta derecede duyarlı ve Kanamisine % 100.00, Oksasiline % 100.00, Polimiksine % 100.00, Gentamisine % 66.66, Vankomisine % 66.66 oranlarında dirençli oldukları görülmüştür.

Araştırmada kullanılan antibakteriyellerin etki derecelerine göre inhibisyon zon sınırları Çizelge 3.7'de ve antibiyotik duyarlılıklarının *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* izolatlarına göre dağılımı Çizelge 3.8'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.7. Kullanılan antibiyotiklerin etki derecelerine göre inhibisyon zon sınırları (CLSI, 2007).

<i>Antibiyotikler</i>	<i>Dirençli (R)</i>	<i>Az Duyarlı (I)</i>	<i>Duyarlı (S)</i>
P	-	-	≥ 20
AMC	≤ 19	-	≥ 20
NOR	≤ 12	13–16	≥ 17
C	≤ 20	-	≥ 21
CN	≤ 12	13 – 14	≥ 15
VA	-	-	≥ 17
K	≤ 13	14 – 17	≥ 18
AMP	≤ 21	22–29	≥ 30
OX	≤ 12	13 –15	≥ 16
PB	≤ 8	9 – 11	≥ 12
E	≤ 8	9 – 11	≥ 12
B	≤ 8	9 – 11	≥ 12
SXT	≤ 15	16 – 18	≥ 19

P: Penisilin, AMC: Amoksisilin-klavulonik asit, NOR: Norfloksasin, C: Kloramfenikol, CN: Gentamisin, VA: Vankomisin, K: Kanamisin, AMP: Ampisilin, OX: Oksasilin, PB: Polimiksin B, E: Eritromisin, B: Basitrasin, SXT: Sulfametaksazol-Trimetoprim

Çizelge3.8. Antibiyotik duyarlılıklarının *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* izolatlarına göre dağılımı.

<i>İzolatlar</i>	<i>P</i>	<i>AMC</i>	<i>NOR</i>	<i>C</i>	<i>CN</i>	<i>VA</i>	<i>K</i>	<i>AMP</i>	<i>OX</i>	<i>PB</i>	<i>E</i>	<i>B</i>	<i>SXT</i>
<i>Str. pneumoniae 1</i>	S	S	I	S	I	S	R	I	S	R	S	S	R
<i>Str. pneumoniae 2</i>	R	S	S	R	R	R	R	I	I	R	S	S	R
<i>Str. pneumoniae 3</i>	S	S	S	R	S	S	R	I	S	R	S	S	R
<i>Str. pneumoniae 4</i>	S	S	I	R	R	S	I	I	R	R	S	S	R
<i>Str. pneumoniae 5</i>	R	S	S	R	R	R	R	I	R	R	S	S	R
<i>Str. pneumoniae 6</i>	R	S	I	R	R	R	R	I	I	R	S	S	R
<i>Str. pneumoniae 7</i>	S	S	I	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R
<i>Str. pyogenes 1</i>	S	S	R	S	S	S	R	I	R	R	R	S	R
<i>Str. pyogenes 2</i>	R	S	I	R	R	R	R	I	R	R	I	S	R
<i>Str. pyogenes 3</i>	S	S	S	S	R	R	R	I	R	R	S	S	R

P: Penisilin, AMC: Amoksisilin-klavulonik asit, NOR: Norfloksasin, C: Kloramfenikol, CN: Gentamisin, VA: Vankomisin, K: Kanamisin, AMP: Ampisilin, OX: Oksasilin, PB: Polimiksin B, E: Eritromisin, B: Basitrasin, SXT: Sulfametaksazol-Trimetoprim

4. TARTIŞMA

Streptococcus pneumoniae insanlarda önemli mortalite ve morbidite oluşturan önemli patojenlerden biridir. Özellikle bakteriyemi, pnömoni, menenjit ve otitis media başta olmak üzere çocuklar ve erişkinlerde birçok hastalığa neden olmaktadır. Günümüzde ise gelişmekte olan ülkelerde akut solunum yolu hastalıklarının en önemli etkenidir (Musher 1995b).

Streptococcus pneumoniae normalde insanların nazofarenksinde kolonize olmakta ve buradan kaynaklanan damlacıkların hava yoluyla kişiden kişiye taşınmasıyla toplumda yayılmaktadır. Nazal taşıyıcılık pnömokok kolonizasyonu ve invaziv pnömokok enfeksiyonu oluşumunda ilk basamaktır (Gorbach ve ark 1992, Sümerkan ve ark 1994, Şener ve ark 1997, Feigin ve Cherry 1998, Mandell ve ark 2000, Behrman ve ark 2000). Taşıyıcılık oranı özellikle çocuklarda daha yüksektir. Pnömokok enfeksiyonu özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda ve 65 yaş üstündekilerde diğer yaş gruplarına göre daha sıktır. A.B.D.'de pnömokok enfeksiyonu sıklığı 15-30/100.000 olarak bildirilmektedir. Bu ülkede her yıl pnömokokların neden olduğu 6200 menenjit, 50.000 bakteriyemi, 500.000 pnömoni ve 7.000.000 otitis media vakasına rastlanılmaktadır ve bu enfeksiyonlara bağlı olarak yılda 10-20.000 kişi hayatını kaybetmektedir (Butler ve ark 1993).

İlk kez izole edildiği tarihten bugüne *Streptococcus pneumoniae*'nin sebep olduğu hastalıkların tanısı, tedavisi ve önlenmesi için yoğun çaba harcanmaktadır. 1940'lı yıllarda penisilin tedavisinin hızla yaygınlaşması sonucunda *Streptococcus pneumoniae*'ye ait mortalite ve morbidite oranlarında büyük düşüşler sağlanmıştır. Bununla birlikte 1960'lı yılların sonunda ortaya çıkan, 1980'lerde hızla artan penisiline ve diğer antibiyotiklere

direnç *Streptococcus pneumoniae*' yi ve neden olduğu hastalıkları tekrar önemli bir sorun olarak karşımıza çıkarmıştır.

Dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarının hızla artması ve tedavisinde karşılaşılan zorluklar toplumdaki kolonizasyon hızını ve dirençli suşların tespitini, bunu etkileyen faktörlerin açığa çıkarılmasını daha önemli hale getirmektedir.

Pnömonok kolonizasyonuna ilişkin en önemli çalışmalardan biri Gray ve ark (1981) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 82 sağlıklı çocuk doğumlarından itibaren yaşamlarının ilk iki yılı boyunca izlenmiş ve pnömonok taşıyıcılığı hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre 2 yaşına kadar herhangi bir dönemde çocukların % 95'i bir kez pnömonok kolonizasyonuna maruz kalmaktadır. Çocukların pnömonok ile ilk kolonizasyon yaşı ise ortalama olarak 6 aydır. Kolonizasyon süresi 1-17 ay arasında değişmekle birlikte ortalama olarak 2,5-4,5 ay arasındadır ve yaşla bu süre artmaktadır (Ghaffar ve ark 1999).

İsveç'te Erkdall ve ark (1997)'ları tarafından yapılan bir çalışmada dirençli pnömonok suşlarının kolonizasyon süresinin artan yaşla azaldığı tespit edilmiş ve 1 yaşın altındaki çocuklarda ortalama 30 gün, 1-2 yaş arası çocuklarda 21 gün ve 4 yaşından sonra yaklaşık 2 hafta olarak bulunmuştur.

Papua Yeni Gine'de yapılan bir çalışmada ise bu ülkede kolonizasyonun ortalama 1 aylıkken meydana geldiği ve ortalama 3. ayda tüm çocukların kolonize olduğu gösterilmiştir (Dagan ve ark 1996).

Pnömonok kolonizasyon hızı ve antibiyotik direnci konusunda farklı ülkelerden farklı sonuçlar bildirilmektedir. Değişik coğrafi bölgeler arasındaki bu farklılıkta genetik, iklim, sosyoekonomik düzey, kalabalık aile yapısı, elverişsiz yaşam koşulları, düşük gelir düzeyi, sağlık sisteminin durumu, eğitim, toplumun yaşama alışkanlıkları gibi birçok faktör rol oynamaktadır.

Streptococcus pneumoniae'nin kolonizasyon süresi ve ilk temas yaşı gibi kolonizasyon sıklıkları da farklı bulunmuştur. Sağlıklı çocuklarda *Streptococcus pneumoniae* kolonizasyon sıklığı Alaska'da %50, Louisiana'da (A.B.D.) % 35, Dallas (A.B.D.) % 51, Gambia'da % 76,1, Yunanistan'da % 39, Vietnam'da % 55,7, Pakistan'da % 61,9 Fransa'da % 25, Doğu ve Orta Avrupa'da % 27 olarak saptanmıştır (Mastro ve ark 1993, Ussery ve ark 1996).

Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışma sayısı çok fazla değildir. Ankara'da 1995-1997 yılları arasında Şener ve ark (1998)'ları tarafından 0-11 yaşları arasındaki 661 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan çalışmada nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı % 23,9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 0-5 yaş arası çocuklardaki pnömokok taşıyıcılığı oranı ise % 28,6 olarak bulunmuştur. Ankara'da Çiftçi ve ark (1998)'ları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise bu oran % 30 olarak bulunmuştur.

İstanbul bölgesinde ise Bakır ve ark (2000)'ları tarafından Anadolu yakasında 0-10 yaş arası 1382 sağlıklı çocukta Ocak-Nisan aylarında yapılan araştırmada ise nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı % 8,5 olarak bulunmuştur. 0-6 yaş grubunda ise pnömokok taşıyıcılığı % 6,3 olarak tespit edilmiştir.

Araştırmamızda hasta grubunu oluşturan 180 erkek, 180 kadın ve 90 çocuktan alınan nazofarenks sürüntüsü örneklerinden 5 (% 2.77)'i hasta erkekten ve 1 (% 0.55)'i hasta kadından olmak üzere toplam 6 (% 1.66) *Streptococcus pneumoniae* identifikasyonu yapılmıştır. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan sağlıklı erkeklerin 1 (% 5.00)'den de *Streptococcus pneumoniae* identifiye edilmiştir. Bunun yanında 3 (% 1.66) hasta kadından *Streptococcus pyogenes* identifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek oranda *Streptococcus pneumoniae* izolatu elde edilmiştir. Bunun nedenleri arasında, erkeklerde daha fazla sigara içimi, kapalı alanlarda uzun süre kalma ve pasif içici konumunda olma, kadınlara oranla dış ortamda daha yoğun çalışmaya bağlı vücut direncinin düşmesi gibi etkenlere bağlı olabileceği kanısına varılmıştır.

Çocuklarda yapılan sürüntülerden ise *Streptococcus pneumoniae* izolatu elde edilememiştir. Çocuk grubunda ise örnekler daha çok 2 yaş üstü çocuklardan

alınabilmiştir. Bu da 2 yaş üzerinde çocuklarda *Streptococcus pneumoniae* infeksiyonuna karşı var olan direnci desteklemektedir. Benzer şekilde Davidson ve ark (1989)'ları çocuklarda 2 yaş üzerinde *Streptococcus pneumoniae* infeksiyonuna karşı direnç gösterdiklerini açıklamışlardır.

Pnömonoklara karşı penisilin direnci gelişmesine etki eden birçok risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri arasında, pnömokok tedavisinde sefalosporin ve makrolid gibi daha az etkili ilaçların yaygın olarak kullanılması, antimikrobial ajanların uygun dozda ve sürede kullanılmaması, kreş ve anaokulu gibi toplu yaşam alanlarına gidilmesi, önceden antibiyotik kullanılması, solunum yollarında kolonizasyonun bulunması, önceden geçirilen üst solunum yolu infeksiyonu, genç yaş, uzun süre hastanede yatış, vücut direncini düşüren infeksiyonlar, sosyo-ekonomik durum ve siyah ırk olarak sayılabilir.

Penisilin pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde yıllarca ampirik olarak kullanılmıştır. Toplumda daha yaygın olarak bulunan serotipler antibiyotiklerle daha fazla karşılaştıklarından daha fazla seleksiyona uğramış ve bu serotiplerde direnç oranı daha yüksek olmuştur. Dünyadaki penisilin direncine bakıldığında antibiyotiklerin daha kontrollü kullanıldığı bölgelerde direncin daha az olduğu görülmektedir. Ancak dirençli suşlar kıtalar arası yayılım gösterdiğinden bu bölgelerde de zamanla direnç oranının yükselmesi beklenmektedir (Klugman 1993).

Bu tez çalışmasında tüm hasta ve kontrol gruplarında *Candida albicans* identifikasyonun yapılmış olması, araştırmanın gerçekleştirildiği Karacasu ilçesinde bilinçsiz bir şekilde yoğun antibiyotik kullanımının yaygın olduğunu da göstermektedir.

Tüm dünyada taşıyıcılık oranları gibi penisilin direnci için de bölgeler arasında farklı değerler bildirilmektedir. Macaristan'da % 58, İspanya'da % 54, Fransa'nın Paris bölgesinde % 40, Portekiz'de % 20, Bulgaristan'da % 24.3, Finlandiya'da % 1.7-5.4, Kuzey İtalya'da % 2, Danimarka'da % 3 olarak saptanmıştır (Sa Figueiredo ve ark 1995).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise Şener ve ark (1998)'ları sağlıklı çocuklarda penisiline dirençli suş oranını % 54.17 orta derece direnç % 44.12, yüksek derecede direnç

% 10, Çiftçi ve ark (1998)'ları % 26.6, Bakır ve ark (2000)'ları ise % 30 olarak bulmuşlardır. Son iki çalışmada penisiline karşı yüksek dirençli suş bulunamamıştır.

Bu çalışmaların yanısıra hasta çocuklarda saptanan pnömokok suşlarında penisilin direncinin araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. İstanbul'da Öngen ve ark (1995)'ları tarafından % 29, Ankara'da Şener ve ark (1997)'ları % 43.36, Kanra ve ark (1998)'ları % 30, Tunçkanat ve ark (1992)'ları tarafından % 44.4 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda 7 (% 1.40) *Streptococcus pneumoniae* ve 3 (% 0.60) *Streptococcus pyogenes* izolatına Kirby-Bauer Disk Difüzyon yöntemi uygulanarak antibiyotik duyarlılıkları testleri yapıldı. Yapılan antibiyogram testleri sonucunda *Streptococcus pneumoniae* suşlarının Amoksisilin + Klavulanik Asite % 100.00, Eritromisine % 85.71, Penisiline % 57.14, Vankomisine % 57.14 oranlarında duyarlı; Ampisiline % 85.71 ve Norfloksasine % 57.14 oranlarında orta derecede duyarlı ve Polimiksine % 100, Kanamisine % 85.71, Kloramfenikol % 71.43 oranlarında dirençli oldukları bulunmuştur.

Streptococcus pyogenes için ise; Amoksisilin + Klavulanik Asite % 100.00, Penisiline % 66.66, Kloramfenikol % 66.66 oranlarında duyarlı; Ampisiline % 100 oranında orta derecede duyarlı ve Kanamisine % 100.00, Oksasiline % 100.00, Polimiksine % 100.00, Gentamisine % 66.66, Vankomisine % 66.66 oranlarında dirençli oldukları görülmüştür.

Tüm izolatlarda, penisilin ve vankomisine karşı yaklaşık olarak % 50 oranlarında duyarlılık bulunması, bu etken maddelere karşı ve özellikle Vankomisine karşı direnç oluşturan suşların varlığını göstermektedir.

Pnömokok kolonizasyonunu artıran faktörler arasında siyah ırka mensup olma, erkek cinsiyet, iki yaş altında olmak, kreş veya anaokuluna gitmek, kalabalık aile yapısı, son bir ay içinde solunum yolu hastalığı geçirmek, düşük sosyoekonomik düzey, altta yatan hastalığın bulunması, immün yetersizlik bulunmaktadır. Pasif sigara içimi ve anne sütünün 4 aydan az kullanılmasının pnömokok kolonizasyonu üstüne etkisi konusundaki çalışmalar

ise farklı sonuçlar vermektedir (Arnold ve ark 1996, Mandell ve ark 2000, Behrman ve ark 2000, Varon ve ark 2000).

Dirençli pnömokok kolonizasyonu için bildirilen risk faktörleri arasında ise 2 yaş altında olmak ve kreş veya anaokuluna gitmek önde gelen risk faktörleri olmakla beraber, yakın zamanda antibiyotik kullanımı ve üst solunum yolu infeksiyonu geçirmek (özellikle akut otitis media) birçok çalışmada risk faktörü olarak belirtilmiştir (Arason ve ark 1991, Kellner ve ark 1998, Behrman ve ark 2000).

Penisilin ve diğer antibiyotiklere direncin giderek artması nedeniyle kliniğe başvuran hastalardan izole edilen *S. pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının tespit edilmesi ve antibiyotik tedavisinin bu sonuçlara göre verilmesi zorunlu hale gelmiştir. Antibiyotiklere direnç oranı bölgesel farklılıklar gösterdiğinden, her ülkenin kendi antibiyotik direnç durumunu bilmesi ve tedavi seçeneklerini bu sonuçlara göre uygulaması gerekmektedir. Bu nedenle ülkemizde de antibiyotiklere direnç durumunu tespit eden araştırmalara ve bu sonuçlara göre antibiyotik kullanımını düzenleyen politikalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

5. SONUÇ

Araştırmada elde edilen veriler doğrultusunda ve *Candida albicans* infeksiyonlarının yaygınlığının ışığı altında, tüm araştırma gruplarında yoğun bir şekilde bilinçsiz antibiyotik kullanımı olduğu düşünülmektedir. Çok sık ve bilinçsizce antibiyotik kullanılması, hem boğaz florasını bozarak *Candida albicans* üremesine neden olmakta, hem de mevcut patojen bakterilerin kullanılan antibakteriyel ilaçlara karşı direnç kazanmalarına zemin hazırlamaktadır. Özellikle çocuk grubunda yüksek ateş, hastanın ağırlaşacağı korkusu biran evvel antibiyotik tedavisine başlanması gerektiği şeklinde aile ve hekim üzerinde baskı unsuru oluşturmaktadır. Bütün bu olgulara ailesel yatkınlık, sosyoekonomik düzey, beslenme alışkanlığı, eğitim seviyesi, coğrafi farklılık, çocukların anne sütü alması, anaokulu ve kreşe gitmesi en önemli etkileyici faktörlerdir. Bu etkilenimler sonucu faranjit, otitis media, sinüzit, bronşit, pnömoni ve menenjit riski artan çocuklar ve erişkin grubun çok sık ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı direnç gelişimine sebep olan en önemli faktördür. Türkiye’de pnömokoklarda penisilin direnci şu an için önemli bir sorun olarak görülmesi de, orta derecede penisilin direncinin yüksek olması, yakın bir gelecekte penisilin direncinin daha ciddi bir boyut kazanabileceğini göstermektedir.

Antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanılması penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli pnömokoklarda artışa sebep olmuştur. Bu yüzden ülkemizde infeksiyona sebep olan pnömokok suşlarının identifiye edilerek serotiplendirilmesi ve konjuge pnömokok aşısının kullanımı ile ilgili çalışmalara yönelmek gerekliliği açıkça ortaya çıkmaktadır.

Pnömokok suşlarında penisilin ve çoklu ilaç direncinin artması nedeniyle izole edilen suşlarda antibiyotik duyarlılığının saptanması giderek daha da önem kazanmaktadır. Taşıyıcılık ve direnç oranları coğrafi farklılıklar gösterdiğinden, ülkelerin taşıyıcılık ve direnç oranlarının tespit edilmesi ve tedavi protokollerinin bu doğrultuda yapılması

gerekmektedir. Ülkemizde bu konuda sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmalar yeterli değildir. Direnç oranlarındaki artışın önüne geçilebilmesi için uygulanan antibiyotik tedavilerinin dikkatle değerlendirilmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi ve sağlık politikasının bu yönde geliştirilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Nazofaringeal Örneklerden *Streptococcus pneumoniae*'nin İdentifikasyonu ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması

Streptococcus pneumoniae; pnömoni, menenjit, sepsis, akut otitis media başta olmak üzere çok sayıda enfeksiyona neden olan gram pozitif, fakültatif anaerob ve diplokok bir mikroorganizmadır. Birçok insan hayatının bir bölümünde taşıyıcıdır ve insandan insana damlacık yoluyla taşınıp, sporodik olarak yayılır.

Araştırmada, Şubat – Mayıs 2007 tarihleri arasında Aydın ili Karacasu ilçesinde sağlık ocağına başvuran hastalardan ve kontrol grubunu oluşturacak sağlıklı bireylerden alınan toplam 500 adet nazofaringeal sürüntülerin örnekleri kullanılmıştır. Çalışma grubunda bulunan 500 hastanın 90'ı çocuk, 180'ni kadın ve 180'ni erkektir. Kontrol grubu olarak sağlıklı 10 çocuk, 20 kadın ve 20 erkekte de örnekler alınmıştır.

Araştırmamızda hasta grubunu oluşturan 180 erkek, 180 kadın ve 90 çocuktan alınan nazofarenks sürüntüsü örneklerinden 5 (% 2.77)'i hasta erkekte ve 1 (% 0.55)'i hasta kadından olmak üzere toplam 6 (% 1.66) *Streptococcus pneumoniae* identifikasyonu yapılmıştır. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan sağlıklı erkeklerin 1 (% 5.00)'den de *Streptococcus pneumoniae* identifiye edilmiştir.

Bunun yanında 3 (% 1.66) hasta kadından *Streptococcus pyogenes* identifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Çocuklarda yapılan sürüntülerden ise *S. pneumoniae* izolatu elde edilememiştir.

Yapılan antibiyogram testleri sonucunda *Streptococcus pneumoniae* suşlarının Amoksisilin + Klavulanik Asite % 100.00, Eritromisine % 85.71 oranlarında duyarlı; Ampisiline % 85.71 oranında orta derecede duyarlı; Polimiksine % 100 ve Kanamisine % 85.71 oranlarında dirençli oldukları bulunmuştur.

Streptococcus pyogenes için ise; Amoksisilin + Klavulanik Asite % 100.00, oranında duyarlı; Ampisiline % 100 oranında orta derecede duyarlı ve Kanamisine, Oksasiline, Polimiksine % 100.00 oranlarında dirençli oldukları görülmüştür.

Anahtar kelimeler; *Streptococcus pneumoniae*, nazofaringeal, identifikasyon, antibiyotik direnci.

SUMMARY

The Identification of *Streptococcus pneumoniae* from Nasopharyngeal Samples and Detection of Antibiotic Resistance

Streptococcus pneumoniae; is an facultative anaerob, gram positive diplococcal microorganisms which causes many infections first of all pneumonia, meningitis, septicemia and acute otitis media. Most of human beings become a porter of this disease in some part of their lives and this disease spreads by droplets from man to man.

In this study, a total of 500 nasopharyngeal swaps were collected and used from patients and from healthy individuals as control group who applied cottage hospital in Karacasu town, Aydın province. 90 of the 500 patients were children, 180 of the 500 patients were women and 180 of the 500 patients were men. As control group, samples were collected from 10 healthy children, 20 healthy men and 20 healthy women.

In the study, *Streptococcus pneumoniae* was identified from 6 (1.66 %) samples as 5 (2.77 %) of 180 patient men, 1 (0.55 %) of 180 patient women. Otherwise, 1 (5.00 %) *Streptococcus pneumoniae* was identified from the healthy men of the control group.

In addition, *Streptococcus pyogenes* was identified from 3 (1.66 %) patient women. *S. pneumoniae* was not isolated from the swaps taken from children.

As the result of antibiogram tests, *Streptococcus pneumoniae* strains were found sensitive to Amoxiciline + Clavulanic acid in the ratio of 100 %, sensible to Erythromycine in the ratio of 85.71 %, and moderate sensible to Ampicilline in the ratio of 85.71 %, and resistant to Polymyxin in the ratio of 100 % and resistant to Kanamycine in the ratio of 85.71 %.

Streptococcus pyogenes were found sensitive to Amoxiciline + Clavulanic acid in the ratio of 100 %, moderate sensible to Ampicilline in the ratio of 100 %, and resistant to Kanamycine, Oxacilline and Polymyxine in the ratio of 100 %.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, nasopharyngeal, identification, antibiotic resistance

KAYNAKLAR

Abigail A, Salyers and Dixie D (1994) Whitt: *Streptococcus pneumoniae*. Bacterial Pathogenesis, 1st edition, ASM Press, Washington D.C., 322-331.

Acar JF (1997) Resistant strains of microorganisms. World Health, 1: 14-15.

Akpede O, Abiodun PO, Sykes M, Salami CE (1994) Childhood bacterial meningitis beyond the neonatal period in southern Nigeria: changes in organism/antibiotic susceptibility. East African Medical Journal, 71(1): 14-20.

Anderson EL, Kennedy DJ, Geldmacher KM, Donnelly J, Mendelman PM (1996) Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. Journal of Pediatrics, 128: 649-653.

Appelbaum PC (1987) World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. European Journal of Clinical Microbiology, August, 6(4): 367-377.

Appelbaum PC (1992) Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. Clinical Infectious Diseases, 15: 77-83.

Appelbaum PC, Scragg JN, Bowen A, Bhamjee A, Hallet AF, Cooper RC (1977) *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. Lancet, 995-997.

Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefansdottir G, Mölstað S, Gudmundson S (1991) Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. British Medical Journal, 313: 387-391.

Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF, Lipman HB, Schwartz B, Appleton MA, Cleveland KO, Szeto HC, Hill BC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR (1996) Risk factors for carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis, Tennessee. *Journal of Pediatrics*, 128: 757-764.

Austrian R, Gold J (1964) Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteriemic pneumococcal pneumoniae. *Annals of Internal Medicine*, 60: 759.

Aydoğan M, Akçakaya H, Çokuğraş H (1997) Pnömokokların antibiyotik duyarlılıkları ve penisilin direnci. XII. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı C31 numaralı bildiri, 27-30 Haziran, Van.

Bakır M (2000) İstanbul Anadolu yakasında 0-10 yaş arası sağlıklı çocuklarda *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* taşıyıcılığının epidemiyolojisi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Bakır M, Yağcı A, Akbenlioğlu C, İlki A, Ülger N, Söyletir G (2002) Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* pharyngeal carriage among healthy Turkish Infants and Children. *European Journal of Pediatrics*, 161: 165-166.

Bilgehan H (1995) Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Fakülteler Kitabevi, Barış Yayınları, İzmir, pp. 509-516.

Baquero F (1996) Epidemiology and management of penicillin-resistant pneumococci. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 9: 372-379.

Bauer, AU, Kirby WM, , Sherris JC, Tarck M (1966) Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *Journal of Clinical Pathology*, 45: 493-494.

Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B and the French Cooperative Pneumococcus Study Group (1996) Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clinical Infectious Diseases*, 22: 63-72.

Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (2000) Textbook of Pediatrics. 16.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 799-801.

Bermann. S (1995) Otitis media in children. The New England Journal of Medicine, 332: 1560-1565.

Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K and The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group (2000) Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. The Pediatric Infectious Disease Journal, 19: 187-195.

Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, Darden PM, Dasby CP (1990) Pneumococcal bacteremia in Charleston Country, South Carolina: a decade later. Archives of Internal Medicine, 150: 1401-1405.

Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliot JA, Facklam RR (1995) ABD'de ilaca dirençli pnömokok enfeksiyonlarının ortaya çıkışı. JAMA, 8: 385-390.

Burman LA, Norrby R, Trollfors B (1985) Invasive pneumococcal infections: Incidence, predisposing factors, and prognosis. Reviews Infectious Diseases, 7: 133-142.

Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR (1993) Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. JAMA, 270:1826-1831.

Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR (1995) Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Infections among Preschool Children in the United States, 1978-1994: Implications for Development of a Conjugate Vaccine, The Journal of Infectious Diseases, 171: 885-889.

Castillo F, Baquero F, Garcia A (1998) Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. The Pediatric Infectious Disease Journal, 17: 94-97.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (1997) Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report, 46(No. RR-8): 1-24.

Cherian T, Steinhoff MC, Harrison LH, Rohn D, McDougal LK, Dick J (1995) Kreşte bakılan çocuklarda invaziv pnömokok hastalığı kümesi. JAMA, 8: 394-397.

Chesney PJ (1992) The Escalating Problem of Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. American Jewelry Desing Council, 146: 912-916.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (2007) Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement M100-S17. CLSI, Pennsylvania, pp. 64-69.

Cole KJ, Sniffen JC, Nadler JP (1999) Prevention and treatment of pneumococcal disease: Resistance and vaccines. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy day4-September 29.

Connoly M, Noah N (1997) Surveillance of bacterial menenjitis in Europa, 1996 School of Medicine and Dentistry of New Jersey.

Çavuşoğlu C, Hoşgör M, Tünger A, Özinel MA (1997) *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni, 31: 113-118.

Çiftçi E, Doğru U, Aysev D, İnce E, Güriz H (2000) Nazopharyngeal colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkish children. Pediatrics International, October; 42(5): 552-556.

Çiftçi E, Aysev D, İnce E, Güriz H (2001) Investigation of risk factors for penicillin- resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in Turkish children. Pediatrics International, 43: 385-390.

Çiftçi E (1998) Çocuklarda nazofarengal pnömokok taşıyıcılığının ve pnömokoklarda penisilin direncinin saptanması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara.

Dagan R, Engelhard D, Piccard E (1992) Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel. The Israeli. JAMA, 16; 268(23): 3328-3332.

Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abromson O, Mendelman PM, Bohidar N, Yagupsky P (1996) Reduction of nasofarengal carriage of

pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, 174: 1271-1278.

Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Yagupsky P (1996) Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotics-resistant pneumococci during the first 2 years of life: Relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*, 174: 1352-1355.

Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P (1997) Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 16: 1060-1064.

Davidson, M, Schraer, C. D., Parkinson, A. J. Campbell JF, Facklam RR, Wainwright RB, Lanier AP, Heyward WL (1989) Invasive pneumococcal disease in an Alaska native population, 1980 through 1986. *JAMA*, 261: 715-718.

Davis B, Dulbecco R, Elsen HN, Ginsberg HS (1990) *Microbiology*, p. 515-524, 4th ed. J B Lippincott Company, Philadelphia, Pennsylvania.

Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Paul R. Rhomberg, Stacy L. Coffman, Angela B. Brueggemann (2001) Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance of rates since 1994-1995. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45: 1721-1729.

Doit C, Denamur E, Picard B, Geslin P, Elion J, Bingen E (1996) Mechanisms of the spread of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains causing meningitis in children in France. *The Journal of Infectious Diseases*, 174: 520-528.

Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DJ (1983) Antibody response to pneumococcal vaccination in children in younger than five years of age. *The Journal of Infectious Diseases*, 148: 131-137.

Doyle MG, Morow AL, Van R (1992) Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in home care and day care. *Pediatric Infectious Diseases*, 11: 831-835.

Duane PG, Rubins JB, Weisel HR, Janoff EN (1993) Identification of hydrogen peroxide as a *Streptococcus pneumoniae* toxin for rat alveolar epithelial cells. *Infection and Immunity*, 61: 4392-4397.

Erkdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, Melander E, Mölsted S, Söderström M, Persson K (1997) Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. *Clinical Infectious Disease*, 25:1113-1117.

Eskola J (2000) Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 19: 388-393.

Feigin RD, Cherry JD (1998) *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 4.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1129-1135.

Friedland IR, Klugman KP (1992) Antibiotic-Resistant Pneumococcal Disease in South African Children. *American Journal of Epidemiology*, 146: 920-923.

Friedland JR, McCracken MM, McCracken GH (1994) Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Drug therapy*, 331: 377-382.

Fuchs PC, Barry AL, Brown SD (2002) In vitro activity of telithromycin against *Streptococcus pneumoniae* resistant to other antibiotics, including cefotaxime. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49:399-401.

Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH (1999) Dynamics of nasopharyngeal colonizations by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 18: 638-646.

Glaser C, Angulo F, Ford RB (1995) Functional asplenia and pneumococcal sepsis in patient with systemic lupus erythematosus. *Current Infectious Disease*, 20: 194-195.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NL (1992) *Infectious Disease*. 1.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1412-1415.

Gray BM, Converse GM, Dillon HC Jr (1980) Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: Acquisition, carriage and infection during the first 24 month of life. The Journal of Infectious Diseases, 142: 923-933.

Gray BM, Converse GM III, Huhta N (1981) Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: Antibody to nasopharyngeal carriage of types 3, 13 and 23. The Journal of Infectious Diseases, 144: 312-318.

Gray BM, Dillon HC Jr (1988) Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants. Antibody to types 3, 6, 14 and 23 in the first two years of life. The Journal of Infectious Diseases, 158: 948-955.

Grimsley EW (1995) Granulocyte colony stimulating factor in the treatment of alcohol abuse, leukopenia and pneumococcal sepsis. Southern Medical Journal, 88: 220-221.

Gür D (1995) *Streptococcus pneumoniae*: İzolasyon, tanı ve antibiyotiklere direnç. Ankem Dergisi, 9(no.3): 243-251.

Gür D, Güçiz B, Hasçelik G, Eşel D, Sümerkan B, Över U, Söyletir G, Öngen B, Kaygusuz A, Töreci K (2001) *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in Turkey. Journal of Chemotherapy, 13:541-545.

Gür D, Söyletir G, Bal Ç, Dündar V, Sümerkan B, Köksal İ, Çiftçi U (1997) Antibiotik duyarlılık testlerinin standardizasyonu toplantısı. İstanbul: Türk Mikrobioloji Cemiyeti Yayını, No:33:38-43.

Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalin H.E (1994) Penicillin Resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 13: 440-441.

Hedlund J, Svenson SB, Kalin M, Henrichsen J, Olsson-Liljequist B, Mollerberg G, Kallenius G (1995) Incidence, capsular types, and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Sweden. Clinical Infectious Diseases, 21(4): 948-953.

Heiber JP, Nelson JD (1997) A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. The New England Journal of Medicine, 297: 410.

Henderson FW, Gilligan PH, Wait K (1988) Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care. *The Journal of Infectious Diseases*, 157: 256-262.

Jabes D, Nachnen S, Tomasz A (1989) Penicillin-binding protein families: evidence for the clonal nature of penicillin resistance in clinical isolates of pneumococci. *The Journal of Infectious Diseases*, 159: 16-25.

Jacobs MR (1997) Akut otitis media'da antibiyotiklere dirençli *Streptococcus pneumoniae*'nin artan önemi. *Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi*, 5: 12-15.

John RL, Antone AM (1995) The growing threat of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Medical Clinics of North America*, 79: 523-535.

Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M, Erdem G, Ecevit Z, Seçmeer G (1996) Çocuklarda hastalık etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 30: 25-31, 1996.

Kanra G, Erdem G, Ceyhan M, Kulugman KP, Vasas A (1998) Serotypes and antibacterial susceptibility of pneumococci isolated from children with infections in Ankara in relation to proposed pneumococcal vaccine coverage. *Acta Paediatrica Japonica*, 40: 437-440.

Kell CM, Jordens JZ, Daniels M, Coffey TJ, Bates J, Paul J, Gilks C, Spratt BG (1993) Molecular epidemiology of penicillin-resistant pneumococci isolated in Nairobi, Kenya. *Infect Immun*, 61: 4382-4391.

Kellner JD, McGeer A, Cetron MS, Low DE, Butler JC, Matlow A, Talbot J, Ford-Jones L (1998) The use of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children to predict features of invasive disease. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 17: 279-286.

Kılıç D, Altay G (1996) *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 30: 333-341.

Klein DL (1995) Pneumococcal conjugate vaccines: review and update. *Microbial Drug Resistance*, 1: 49-58.

Klugman KP (1990) Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clinical Microbiology Reviews*, 3(2): 171-196.

Klugman KP (1993) Management of infections caused by penicillin-resistant pneumococci focus on meningitis. Proceeding of a Meeting entitled "Penicillin-Resistant Pneumococci" held on Paris, France, 21 April, 23-26.

Klugman KP, Koornhof HJ (1989) Worldwide increase in pneumococcal antibiotic resistance. [Letter] *Lancet* 444.

Kobayashi GS, Pfaller MA, Rosenthal KE (1994) Streptococcus and gram positive bacteria. *Medical Microbiology*, 2nd edition London, Mosby-Year Book Inc., 180-198.

Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (1997) Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5.ed. Lippincott., New York, 577-609.

Konttinen S, Sivonen A (1987) Optochin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from blood and middle ear fluid. *European Journal of Clinical Microbiology*, 6: 420-424.

Lassen J (1975) Rapid identification of gram-negative rods using a three-tube method combined with a dichotomic key. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, 33: 525-533.

Lawrence EM, Edwards KM, Schiffman G, Thompson JM, Vaughn WK, Wright PF (1983) Pneumococcal vaccine in normal children. *American Journal Disease Children*, 137: 846-850.

Leclerq R, Courvalin P (2002) Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46:2727-2734.

Lefevre JC, Faucon G, Sicard AM, Gasc AM (1993) DNA fingerprinting of *Streptococcus pneumoniae* strains by pulsed-field gel electrophoresis. *Journal of Clinical Microbiology*, 31: 2724-2728.

Linares J, Alonso T, Perez JL, Ayats J, Dominguez MA, Pallares R, Martin R (1992) Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four beta-lactam antibiotics. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 30: 279-288.

Liu HH, Tomasz A (1995) Penicillin tolerance in multiply drug-resistant natural isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases*, 152: 365-372.

Lund E, and Henrichsen J (1978) Laboratory diagnosis, serology and epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*. In: Bergan T and Norris JR (eds), *Methods in Microbiology*, vol: 12, Academic Press, New York, p: 241-262.

Mandell GC, Bennett JE, Dalin R (2000) *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2128-2146.

Maslow JN, Mulligan ME, Arbeit RD (1993) Molecular epidemiology: application of contemporary techniques to the typing of microorganisms. *Clinical Infectious Diseases*, 17: 153-164.

Mastro TD, Nomani NK, Ishaq Z, Ghafoor A, Shaukat NF, Esko E, Leinonen M, Henrichsen J, Breiman RF, Schwartz B, Facklam RR, Gove S (1993) Use of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children in Pakistan for surveillance for antimicrobial resistance. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 12: 824-830.

McCracken GH (1996) Recent Perspectives on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*, Introduction. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 15(10): 930-931.

Mufson MA (1994) Pneumococcal infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 7: 178-183.

Munoz R, Fenoll A, Vicioso D (1990) Optocin resistant variants of *Streptococcus pneumoniae*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 13: 63-66.

Munoz R, Musser JM, Crain M, Briles DE, Marton A, Parkinson AJ, Sorensen U, Tomasz A (1992) Geographic distribution of penicillin-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae*: characterization by penicillin-binding protein profile, surface protein A typing and multilocus enzyme analysis. *Clinical Infectious Disease*, 15: 112-118.

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller A.M (1998) Medical Microbiology, Mosby, St. Luis, Missouri, 189-206.

Musher DM (1992) Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. Clinical Infectious Disease, 14: 801-809.

Musher DM (1995a) *Streptococcus pneumoniae*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases 4th edition (Eds: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R)'da. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Churchill Livingstone Inc. Co., 1811-1818.

Musher DM (1995b) *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases (4th ed). Churchill Livingstone Inc, New York, pp: 1811-1826.

Musher DM (2000) *Streptococcus pneumoniae* Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania, 2128-2144.

Musher DM, Watson DA, Baughn RE (1990) Does naturally acquired IgG antibody to cell wall polysaccharide protect human subjects against pneumococcal infections? The Journal Infectious Diseases, 161: 736-740.

Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Martí C, Fontanals D, Font B, Pineda V, Uriz S, Deulofeu F, Calderon A, Duran P, Grau M, Agudo A (1994) Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population based study. Clinical Infectious Diseases, 19: 884-890.

Norris CF, Mahannah SR, Smith-Whitley K, Ohene-Frempong K, McGowan KL (1996) Pneumococcal colonization in children in with sickle cell disease. Journal of Pediatrics, 129: 821-827.

O'Dempsey TJD, McArdle TF, Lloyd-Evans N Baldeh I, Lawrence BE, Secka O, Greenwood B (1996) Pneumococcal disease among children in a rural area of West Africa. Pediatric Infectious Diseases Journal, 15(5): 431-437.

Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M (1994) İstanbul'da çocukluk yaş gruplarında penisilin direncinin aranması. 9. Ankem Kongresi, 19-25 Haziran, Ürgüp, Nevşehir.

Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K (1995) İstanbul'da çocuk hastalardan elde edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penicilin direnci aranması. *Ankem Dergisi*, 9(no.1):20-25.

Özkan Ş (1990) 1988 yılında Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi'nde akut pürülan menenjit olarak izlenen olguların yaş gruplarına göre dağılımı, tedavi ve antibiyogram sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi*, 4: 437-443.

Palleres R (1998) Gudiol F, Linares JI: (Letter) *The New England Journal of Medicine*, 318: 124.

Paton JC, Berry AM, Lock RA (2000) Molecular analysis of putative virulence proteins. In: Tomasz A (ed), *Streptococcus pneumoniae: Molecular Biology and Mechanisms of Disease* (1st ed). Mary Ann Liebert Inc, Larchmont, pp 261-270.

Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S and The Ascanius Project Colaborative Group (1999) Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 18: 517-523.

Redd SC, Rutherford GW III, Sande MA, Lifson AR, Hadley WK, Facklam RR, Spika JS (1990) The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *The Journal of Infectious Diseases*, 162: 1012-1017.

Robert A (1999) *Streptococcus pneumoniae*. *Infectious Diseases 2th Edition*. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, 1719-1723.

Ronchetti MP, Merolla R, Bajaksouzian S, Violo G, Ronchetti R, Jacobs MR (1998) Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from children attending day-care centers in a central Italian city. *Clinical Microbiology Infection*, 4: 622-626.

Rubin LG (2000) Childhood immunizations 2000: pneumococcal vaccine. *Pediatric Clinics of North America*, 47: 1-17.

Sa Figueiredo AM, Austrian R, Urbaskova P, Teixeira LA, Tomasz A (1995) Novel penicillin-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* in the Czech Republic and in Slovakia. *Microbial Drug Resistance*, 1(1):71-78.

Shapiro ED, Clemens JD (1984) A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Annals of Internal Medicine*, 101: 325-330.

Shibl AM, Hussein SS (1992) Surveillance of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in Riyadh and their susceptibility to penicillin and other commonly prescribed antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 29: 149-157.

Shinefield HR, Black S (2000) Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in large scale field trials. *Pediatric Infectious Disease*, 19: 394-397.

Siber GR (1994) Pneumococcal disease: prospects for a new generation of vaccines. *Science*, 265: 1385-1387.

Smith AM, Klugman KP, Coffey TJ, Spratt BG (1993) Genetic diversity of penicillin-binding protein 2B and 2X genes from *Streptococcus pneumoniae* in South Africa. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37: 1938-1994.

Smith AM, Klugman KP (1998) Pneumococcal diseases. In: Woodford N, Johnson AP (eds), *Molecular Bacteriology: Protocols and Clinical Applications*. Humana Press, United States of America, pp 139-156.

Sorensen UBS, Blom J, Birch-Andersen A (1988) Ultrastructural localization of capsules, cell wall proteins, and F antigen in pneumococci. *Infection and Immunity*, 56: 1890-1896.

Steele RW, Warriar R, Unkel PJ, Fock BJ, Howes RF, Shah S, Williams K, Moore S, Jue SJ (1996) Colonization with antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children with sick cell disease. *Journal of Pediatrics*, 128: 531-535.

Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M (1994) Pnömonokok enfeksiyonları ve penisilin direnci. *Klinik Dergisi*, 7(3): 129-131.

Şener B, Arikan S, Alper Ergin M, Gunalp A (1998) Rate of carriage, serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children. *Zentralbl Bacteriol*, 288: 421-428.

Şener B, Günalp A (1997) Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarının in-vitro antibiyotik duyarlılığı ve serotip dağılımı. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Program ve Özet Kitabı. 356. Sayfa (A-8 nolu bildiri).

Thornsberry C (1996) Activity of selected antimicrobials against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Infections in Medicine*, (Suppl E) 13-19.

Todd J (1996) Pneumococcal Infections. In Nelson Textbook of Pediatrics Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds) 15th edition. W.B Saunders Comp. Philadelphia pp: 760-762.

Tomasz A (1997) Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* *Clinical Infectious Diseases*, 24 (Suppl 1): S85-88

Tomasz A (1981) Surface components of *Streptococcus pneumoniae* *Reviews of Infectious Disease*, 3: 190-211.

Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE (1992) *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 26: 307-313.

Ussery XT, Gessner BD, Lipman H, Elliott JA, Crain MJ, Tien PC, Parkinson AJ, Davidson M, Facklam RR, Breiman RF (1996) Risk factors for nasopharyngeal carriage of resistant *Streptococcus pneumoniae* and detection of a multiply resistant clone among children living in the Yukon-Kuskokwim Delta Region of Alaska. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 15: 986-992.

Varon E, Levy C, De La Rocque F, Boucherat M, Deforche D, Podglajen I, Navel M, Cohen R (2000) Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infections. *Clinical Infectious Disease*, 31:477-481.

Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, Kurth S, Murakami S, Hohne C, King M, Molrine D (1998) Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *Journal of Pediatrics*, 133: 275-276.

Versalovic J, Kapur V, Mason EO, Shah U, Koeuth T, Lupski JR, Musser JM (1993) Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains recovered in Houston: Identification and molecular characterization of multiple clones. *Journal of Infectious Disease*, 167: 850-856.

Viladrich PF, Gudiol F, Linare J (1991) Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35: 467.

Vioarson G, Jonsdottir I, Jonsson S, Valdimarsson H (1994) Opsonization and antibodies to capsular and cell wall polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Infectious Disease*, 170: 592-599.

Watson DA, Musher DM, Jacobsen JW, Verhoef J (1993) A brief history of the pneumococcus in biomedical research: Apanoply of discovery. *Clinical Infectious Diseases*, 17: 913-924.

Watson DA, Musher DM, Verhoef J (1995) Pneumococcal virulance factors and host immune responses to therm. *Europen Journal of Clinical Microbiology Infectious Disease*, June; 14(6): 479-490.

Watson DA, Musher DM (1998) The pneumococcus: sugar coated killer. *Infections in Medicine*, 13: 3-13.

WHO (World Health Organization) (1996). Global programme for vaccines and immunization. Report of the meeting of the Scientific Group of Expert of the Childrens Vaccine Initiavite and the Globa Programme For Vaccines and Immunization. Geneva.

Woolfson A, Huebner R, Wasas A, Chola S, Godfrey-Faussett P, Klugman K (1997) Nasopharyngeal carriage of community-acquired, antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Zambian pediatric population. *WHO (World Health Organizatian) Bulletin Oms* 75(5): 453-462.

Yenen O (1990) İnfeksiyon hastalıklarında akut faz reaktanları, Çalangu S, Eraksoy H, Özsüt H (eds), İnfeksiyon Hastalıkları 90-91 kitabında, 21-42, Yüce yayınları, İstanbul.

Yother J, Briles DE (1992) Structural properties and evolutionary relationships of PspA, a surface protein of *Streptococcus pneumoniae*, as revealed by sequence analysis. The Journal of Bacteriology, 174: 601-609.

ÖZGEÇMİŞ

Aydın ilinin Karacasu ilçesinde 1966 yılında doğdu. İlkokul ve ortaokulu Aydın - Karacasu, lise eğitimini Aydın -Söke'de tamamladı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1991 yılında mezun oldu. Mecburi hizmetini Ağrı Devlet Hastanesi'nde tamamladıktan sonra, Aydın - Kuyucak - Yamalak'ta görev yaptı. Askerliğini 1994 - 1995 yılları arasında Van 21. Jandarma Sınır Tümeni'nde Sıhhiye Bölük Tabibi olarak yaptı. Halen Aydın - Karacasu Merkez sağlık Ocağı'nda görev yapmaktadır.

Evli ve iki çocuk babasıdır.

TEŐEKKÜR

Tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörösünü eksik etmeyen ADÜ Veteriner Fakóltesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Osman KAYA'ya ve araştırmanın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışmanım Yrd. Doç. Dr. Őükrü KIRKAN'a ve Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ile Araştırma Görevlilerine destek ve anlayışlarından dolayı sonsuz teőekkür ederim.

Eşim Ayőegül KUM'a ve Aydın-Karacasu Merkez Sağlık Ocağı çalışanlarına da sabır, özveri ve yardımlarından dolayı teőekkür ederim.