

PNÖMOKOKLarda PENİSİLİN DİRENCİ VE PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Erdal İNCE

PNÖMOKOKLarda PENİSİLİN DİRENCİ

Tarihçe: Penisilinin klinik kullanımına girmesinden 20 yıl sonra Boston'da 200 klinik izolat arasından MIC değeri 0.1-0.2 mg/ml olan iki izolat bulunmuştur (44). Hansman ve Bullen (29) 1967 yılında Avustralya'dan hipogamaglobulinemi olan ve uzun süre antibiyotik tedavileri alan bir hastanın balgamında dirençli pnömokok suşunu izole etmiştir ve direncin önemine dikkat çekmiştir. Jacobs ve ark. (33) 1978 yılında Güney Afrika Cumhuriyeti'nden çoklu direnç gösteren ilk pnömokoku bildirilmiştir. Bu bildirilerin ardından tüm dünyada pnömoklarda direnç sikliğinde giderek artış olduğu görülmüştür.

Direnç mekanizması: Pnömokok hücre duvarı esas olarak teikoik asid ve peptidoglikan moleküllerinden oluşur. Endopeptidaz, transpeptidaz ve karboksipeptidaz adı verilen bu enzimler hücre duvarının yapısında yer alan bir çok peptidin yan zincirleri arasında bağlar oluşturarak hücre duvarının oluşmasını ve bütünlüğünü sağlarlar. β -laktam antibiyotikler "penisilin bağlayan proteinler" (PBP) adı verilen bu enzimlere bağlanıp hücre duvarına zarar vererek etki ederler. Pnömokokların 1a, 1b, 2a, 2b, 2x ve 3 ismi verilen altı farklı PBP'ni vardır. Penisilin direnci özellikle PBP 1a, 2b ve 2x'de oluşan değişikliğe bağlıdır. *S.pneumoniae*'nın penisilin direnci, PBP'lerin yapısındaki değişim sonucu β -laktam antibiyotiklere karşı mikroorganizmanın affinitesinin azalmasına

bağlı olarak ortaya çıkar (3,65). PBP'lerde oluşan değişim kromozomal genler tarafından kontrol edilir. Bu mutasyonlar antibiyotiklere karşı direnç gelişimini sağlamakla birlikte mikroorganizmanın virulansında değişime yol açmaz, yani penisilin dirençli bir pnömokok penisilin duyarlı bir pnömokoktan daha fazla veya daha az virulan değildir. Pnömokoklarda β -laktamaz üretimine bağlı direnç geliştiği bugüne kadar saptanmamıştır. Değişime uğramış PBP genleri horizontal bir şekilde diğer pnömokoklara yayılım göstermektedir, bu durum dirençli suşların tüm dünyada hızla yayılmasının bir nedeni olabilir. Bugün için bilinen 90'dan fazla pnömokok serotipi arasında penisiline dirençli izolatların büyük kısmı 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F serotipine aittir (4,50).

Direncin saptanması: Normalde steril olan vücut sıvılardan (BOS, kan, eklem sıvısı, periton ve plevra sıvısı, orta kulak sıvısı, aspirasyon sıvıları, vb.) izole edilen tüm pnömokoklar penisilin, sefotaksim veya seftriaksona karşı duyarlılık yönünden test edilmeli ve MIC değerleri belirlenmelidir. Duyarlı değil tanımına hem orta derecede, hem de yüksek derecede direnç gösteren suşlar girer. Günümüzde kabul edilen kriterlere göre in-vitro duyarlılık ve direnç durumunu gösteren değerler tablo 1'de gösterilmiştir (53,54). Duyarlılığın araştırılmasında disk difüzyon, agar dilusyon, buyyon dilusyon, E test ve ticari mikrodilusyon sistemleri gibi çeşitli standartize metodlar bulunmaktadır (53,54,63).

Tablo 1. MIC değerlerine göre pnömoklarda penisillin, seftriakson ve sefotaksim direnci.

İlaç	Duyarlı, $\mu\text{g}/\text{ml}$	Duyarlı değil, $\mu\text{g}/\text{ml}$	
		Orta derecede	Dirençli
Penisilin	≤ 0.06	0.1-1.0	≥ 2.0
Sefotaksim	≤ 0.5	1.0	≥ 2.0
Seftriakson	≤ 0.5	1.0	≥ 2.0

- a- Disk difüzyon: Bu yöntemde 1 μg 'lık oksasilin diskini kul lanılmaktadır. Agar plagi üzerinde 20 mm ve 20 mm'den büyük disk bölgesi çapı gösteren pnömokoklar penisilin duyarlı 20 mm'nin altında disk bölgesi çapı gösteren pnömokoklar penisiline dirençli kabul edilir. Bu test direnç varlığının araştırılmasında tarama testi olarak kullanılmaktadır. Oksasilin diskini ile saptanan direnç orta derece ve yüksek derecede direnci birbirinden ayırmaz. MIC değerlerinin saptanması için E test ve dilusyon tekniklerinin kullanılması gereklidir (32,35,36).
- b- E test: Bu yöntem bakterinin inoküle edildiği agar plaqı üzerine zonlar halinde antibiyotik emdirilmiş ve kalibre edilmiş plastik bir şerit konulup inhibisyon zonunun ölçülmesi esasına dayanır. MIC değeri inhibisyonun bittiği yerdeki şerit üstündeki zondan okunur. E testinde penisilin için belirlenen MIC değerinin dilusyon teknikleri ile uyumlu olduğu bulunmuştur (32,35).
- c- Dilusyon teknikleri: Çeşitli konsantrasyonlarda antibiyotik içeren katı besiyeri veya sıvı besiyeri hazırlanarak MIC değerinin ölçümünün yapıldığı metodlardır (36).

Pnömoklarda penisilin direncinin önemi ve dün-yadaki durum: 80'li yılların ikinci yarısından itibaren tüm dünyada penisilin dirençli pnömokok infeksiyonlarının sıklığına artış olmuştur. Dirençli pnömokok sıklığı halen artmaya devam etmektedir (6,7). Bir çok ülkede pnömokok infeksiyonlarının % 50'si penisilin dirençli pnömokoklar tarafından oluşturulmaktadır. Pnömokoklar çocukluk yaş grubunda gizli bakteriyemi, menenjit, pnömoni, akut otitis media ve sinusit en sık görülen nedenidir. Bu kadar sık görülen bir mikroorganizmada antibiyotik direncinin ortaya çıkması tüm dünyada milyonlarca çocuğu etkilemiştir ve etkilemeye devam etmektedir. Pnömoklarda penisilin direncinin yaygın bir şekilde ortaya çıkışı başta menenjit olmak üzere invaziv ve noninvaziv pnömokok infeksiyonlarında tedavi başarısızlığına yol açmıştır. Penisilin dirençli pnömokokların tüm dünyada hızla artışı temel olarak iki nedene bağlanmaktadır. Klonal yayım: antibiyotik kullanılmasına bağlı olarak duyarlı suşların ortadan kalkması ve dirençli suşların artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Horizontal yayım: penisilin dirençli streptokok türlerinden duyarlı pnömokoklara direnç genlerinin aktarımı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Penisilin direncinin Türkiye'deki durumu

Klinik izolatlarda direnç: Türkiye'de son 10 yılda çeşitli yaş gruplarından elde edilen klinik izolatlarda yapılan çalışmalarda penisiline orta derecede direnç % 8.3-51.0 oranında, penisiline karşı yüksek direnç ise % 0.0- 17.0 oranında bulunmuştur (1,2,9,10,11,16,17,26,27,28,37,38,42,43,45, 46,48,56,57,58,59,60,66,67,68,69,71,74,75,77). Penisilin duyarlı olmayan suş oranı % 9.7-54.1 arasındadır (Tablo 2). Ülkemizde 1990 yılından sonra yapılan, 2555 klinik izolatin agar dilüsyon, mikrodilusyon veya E test ile değerlendirildiği 30 çalışmada 729 (% 28.5) izolat penisiline orta derecede dirençli, 135 (% 5.2) izolat yüksek derecede dirençli bulunmuştur. Son 5 yıl içinde yapılan 17 çalışmada 1476 klinik izolattan 382'si (% 25.9) penisilin orta derecede dirençli, 45 (% 3) izolat ise yüksek derecede dirençli bulunmuştur (Tablo 3). E test yönteminin kullanıldığı 12 çalışmada elde edilen 1418 klinik izolattan 368'i (% 25.9) orta derecede penisilin direnci gösterdiği, 39 (% 2.75) izolatin ise yüksek düzeyde penisilin direnci gösterdiği belirlenmiştir. Ülkemizde son yıllarda pnömokokların penisilinle olan direncinde belirgin bir değişim görülmemektedir. Bu verilere göre ülkemizde orta derecede penisilin direnci yaklaşık % 30, yüksek derecede penisilin direnci yaklaşık % 3 olduğu görülmektedir.

Nazofarenks-orofarenks taşıyıcılığı ve direnç: 1994 yılından itibaren ülkemizde hem çocuk hem de erişkinlerde üst solunum yolunda pnömokok taşıyıcılığı ve taşınan pnömokoklarda penisilin direnç oranları ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (18,52,57,70,76,78). Taşıyıcılık oranı % 11.5-60.0 arasında değişmektedir. Taşınan pnömokoklarda orta derecede penisilin direnci % 12-44, yüksek derecede penisilin direnci % 0-10 arasında bulunmaktadır (Tablo 4).

Penisilin dışındaki antibiyotiklere karşı direnç: Pnömo-

koklarda penisilin dışında diğer β-laktam antibiyotiklere olan direnç de PBP'lerin yapısındaki değişime bağlı olarak ortaya çıkar. Penisiline dirençli pnömokokların sefaloспорinlere karşı olan direnci değişkenlik gösterir. Penisiline dirençli pnömokokların bir kısmı aynı zamanda, özellikle 3. kuşak sefaloспорinlere de direnç gösterir (63). Pnömoklarda β-laktam dışı antibiyotiklere karşı da değişik mekanizmalarla direnç gelişmektedir. Makrolidlere, kinolonlara, trimetoprime karşı dirençli pnömokok suşları vardır (63). Çoklu dirençli pnömokok iki veya daha fazla antibiyotiğe karşı dirençli olma durumunu tanımlar. Penisilin duyarlılığı devam ederken β-laktam olmayan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi beklenen bir durum değildir. Yani penisilin duyarlı bir pnömokokun diğer antibiyotiklere direnç geliştirmesi beklenmez (4).

Çocuklarda penisilin dirençli pnömokok infeksiyonu için risk faktörleri:

Kreş gitme gibi kalabalık yaşam koşulları, yakın zamanda antibiyotik kullanımı dirençli pnömokok türleri taşıyıcılığını ve invaziv hastalık görülmeye riskini artırmaktadır (19,24,47,62).

PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Menenjit: Pnömokok menenjitlerinde mortalite % 10 oranında görülmektedir (56). Pnömoklarda penisilin direncinin ortaya çıkışı pnömokok menenjitinde penisilin ve sefaloспорinlere karşı tedavi başarısızlığının gelişimine neden olmuştur (13,23,34,55). Penisilin, seftriaksona ve sefotaksime karşı gelişen direnç nedeniyle BOS Gram yaymasında bakteri görülmeyen (nedeni belirsiz) 1 aydan büyük çocuklarda ve Gram pozitif mikroorganisma görülen çocuklarda tedaviye seftriakson (veya sefotaksim) + vankomisin kombinasyonu ile başlanmalıdır (4,8,40,61). Ülkemizde penisilin duyarlı olmayan pnömokokların oranı mevcut verilere göre % 33 oranında olduğu göz önüne alınırsa ve aynı zamanda mevcut epidemiyolojik verilerin oldukça kısıtlı olduğu düşünülürse pnömokok menenjitlerinin başlangıç tedavisinde bu kombinasyonu kullanmak en sağlıklı seçim olarak görülmektedir. Tedavi daha sonra kültürde üreme sonuçları ve antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre yeniden düzenlenmelidir.

- A- Kültürde üreyen pnömokok penisilin duyarlı ise vankomisin ve seftriakson (veya sefotaksim) kesilip tedaviye penisilin ile devam edilir veya vankomisin kesilip seftriakson (veya sefotaksim) ile tedaviye devam edilir.
- B- Kültürde üreyen pnömokok penisilin dirençli ise (orta derecede veya yüksek dirençli) ve seftriaksona (veya sefotaksime) duyarlı ise vankomisin kesilip tedaviye seftriakson (veya sefotaksim) ile devam edilir.
- C- Kültürde üreyen pnömokok penisilin, seftriaksona ve sefotaksime dirençli ise (orta derecede veya yüksek dirençli) tedaviye vankomisin ve seftriakson (veya sefotaksim) ile devam edilir. Bu hastalarda tedaviye başladıkten 24-48 saat sonra BOS incelemesi yapılması önerilir. Aşağıda belirtilen durumlar varsa bu kombinasyona rifampisin de eklenmelidir.

Tablo 2. Son 10 yılda ülkemizde klinik pnömokok izolatlarında penisiline karşı direnç durumu ile ilgili yapılan çalışmalar ve sonuçları.

No	Araştıracı	Yer	Zaman	Yaş grubu*	Yöntem	Suş sayısı	Penisilin direnci (%)		
							Orta	Yüksek	Toplam
1	Tunçkanat	Ankara	1990-1992	E / Ç	Disk dif. Agar dil.	87 26.4	7.3	54.1	33.7
2	Sümerkan	Kayseri	1992-1994	E / Ç	Agar dil.	49	22	0	22
3	Kılıç	Ankara	1992-1994	E	Buyyon dil.	108	51	1	52
4	Çavuşoğlu	İzmir	1993-1994	E / Ç	Disk dif. Agar dil.	84 30.9		32	32
5	Gür	Ankara	1994	E / Ç	Agar dil.	70	30	17	47
6	Öngen	İstanbul	1994	Ç	Agar dil.	41	34	0	34
7	Kocagöz	Ankara	1992-1995	E	E test	56	32	5.3	37.3
8	Kacagöz	Ankara	1992-1995	E	E test	86	21	3.5	24.5
9	Kanra	Ankara	1994-1995	Ç	Agar dil.	40	30	0	30
10	Yaman	Adana	1993-1995	Belli değil	Streptococcus 231 MIC/ ID		29.4	19.5	48.9
11	Aydoğan	İstanbul	1993-1996	Ç	Disk dif.	236			22.1
12	Şener	Ankara	1993-1996	Ç	Agar dil.	143	39.8	3.5	43.3
13	Topkaya	İstanbul	1995-1996	Belli değil	Agar dil.	84	27.4	16.7	44
14	Sümerkan	Kayseri	1996-1997	Belli değil	Disk dif. E test	68 21			29.4
15	Öztürkeri	İstanbul	1997	Belli değil	Disk dif. Buyyon dil.	72 8.3			26.3
16	Sümerkan	Kayseri	1996-1998	E / Ç	E test	132	23.4	0	23.4
17	Ak	İstanbul	1998	Belli değil	Disk dif. E test	23 13			13
18	Akıncı	Ankara	1998	Belli değil	E test	41	9.7	0	9.7
19	Gönüllü	İstanbul	1998	E / Ç	Disk dif. E test	80 31.3			41.3
20	Kanra	Ankara	1998	Ç		44	31.8	0	31.8
21	Mamal-Torun	İstanbul	1998	E	Disk dif.	100	25	5	30
22	Öğünç	Antalya	1996-1999	E	E test	50	20	0	20
23	Özakın	Bursa	1999	E/Ç	E test	53	24.5	3.7	28.2
24	Şenol	İzmir	1999	E	Disk dif.	25			12
25	Aydın	Sivas	1999	E	Disk dif. Agar dil.	35 14			23
26	Berkiten	İstanbul	1999	E	Disk dif.	84	13		13
27	Öncül	İstanbul	1999	E / Ç	Disk dif. Mikrodilüs.	49 12			12
28	Gür	Ankara	2001	E / Ç	E test	750	29	3	32
29	Şahin	Isparta	2001	E	Disk dif. E test	37 24.3			24.3
30	Kılıç	Ankara	2001	E	E test	42	11.9	0	11.9

*E: Erişkin, Ç: Çocuk

Tablo 3. 1990-2001 yıllarında ülkemizde klinik olarak elde edilen pnömokok izolatlarında penisilin direnci.

Çalışma zamanı	Toplam izolat	Orta derece direnç	Yüksek direnç	Toplam direnç
1990-1996	1079	346 (% 32.0)	90 (% 8.3)	436 (% 40.0)
1997-2001	1476	383 (% 25.9)	45 (% 3.0)	428 (% 28.9)
1990-2001	2555	729 (% 28.5)	135 (% 5.2)	864 (% 33.8)

Tablo 4. Ülkemizde nazofarenks-orofarenks pnömokok taşıyıcılığı ve taşınan pnömokoklarda penisilin direnci.

No	Araştırmacı	Zaman	Yaş grubu	Yöntem	Taşıyıcılık oranı (%)	Suş sayısı	Penisilin direnci (%)		
							Orta	Yüksek	Toplam
1	Mülazimoğlu	1994	Ç	Mikrodilüsyon	60	94	13	1	14
2	Şener	1997	Ç	Agar dilüsyon	24	120	44	10	54
3	Yıldızmak	1997	E	E test	11.5	32	41	0	41
4	Çiftçi	1997	Ç	Agar dilüsyon	30	110	33	3	36
5	Öncül	1999	E	Mikrodilüsyon		99	12	0	12
6	Tunger	2000	E			8.3	15	13	13

- a- 24-48 saat sonunda vankomisin ve seftriakson (veya sefotaksim) tedavisi altında hastanın klinik durumda kötüleşme varsa tedaviye rifampisin eklenmelidir.
- b- Tedaviye başladıkten 24-48 saat sonra yapılan BOS incelemesinde mikroorganizma görülmeye devam ediyorsa veya kültürde üreme varsa tedaviye rifampisin eklenmelidir.
- c- Kültürde üreyen pnömokokun seftriakson veya sefotaksim için MIC değeri aşırı derecede yüksekse ($\geq 4\text{ mg/ml}$) tedaviye rifampisin eklenmelidir.

Beta-laktam ilaçlara karşı anafilaktik hipersensitivitesi bulunan çocuklarda empirik tedaviye vankomisin + rifampisin kombinasyonu ile başlanmalıdır.

Vankomisin veya rifampisinin tek başına kullanımı ile bilgi yoktur. Vankomisin ve rifampisinin BOS'da bakterisit düzeylerini sürdürmek güç olduğu bu antibiyotikler menenjit tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır (4).

Pnömokok menenjitinde deksametazon kullanımı: Pnömokoka bağlı menenjitte deksametazon kullanımı tartışmalıdır. Klinik çalışmalarında ve yayınlanan bir meta-analizde (39,51) ilk doz antibiyotikle birlikte veya antibiyotik tedavisinin hemen öncesinde başlanan deksametazon tedavisi ile iştme kaybında önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür. Ancak deksametazon tedavisinin iştme kaybını azaltmadığını gösteren çalışmalar da vardır (8). İleriye dönük kontrollü çalışmalar bu konuya aydınlichkeit getirecektir. Altı haftadan büyük çocukların menenjitinde deksametazon potansiyel olarak yararlı ilaç olarak tedavide kullanılabilir (4,5). Deksametazon verilen hastalarda antibiyotiklerin BOS'a geçişinin azaldığı yönünde şüpheler vardır. Ancak deksametazon verilen hastalarda vankomisin, seftriakson, sefotaksim ve rifampisin için elde edilen BOS düzeyleri penisiline duyarlı olmayan pnömokokların çoğunun neden olduğu menenjiti tedavi etmeye yeterli olduğu bulunmuştur. Pnömokok menenjitimde fayda zarar oranı göz önünde tutularak deksametazon kullanılabılır.

Meningeal olmayan invaziv pnömokok infeksiyonları (bakteriyemi, pnömoni, peritonit, yumuşak doku infeksiyonları): Meninks dışı invaziv pnömokok infeksiyonlarında mikroorganizmanın penisiline duyarlı olmasının veya penisiline dirençli olmasının gerek klinik bulguları gerekse tedaviye yanıtı önemli ölçüde etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4,5,14,15,30,41,49,64,73). NCCLS tarafından belirtilen MIC değerlerini (penisilin, seftriakson ve sefotaksim için duyarlılık düzeyleri) meninks dışı infeksiyonlarda aynı şekilde kabul etmek tartışmalıdır. Meninks dışı dokularda tedavi ile elde edilen ilaç doku düzeyleri oldukça yüksektir ve ilaçla birlikte vücudun immunolojik ve diğer defans mekanizmaları hastalık seyrini belirler. Meninks dışı infeksiyonlarda penisilin için $>2.0\text{ mg/ml}$, seftriakson ve sefotaksim için $>8\text{ }\mu\text{g/ml}$ MIC değerine sahip olan pnömokokları dirençli kabul etmek, bu değerlerin altını duyarlı kabul etmek daha sağlıklı antibiyotik kullanımını sağlayabilir (Tablo 5) (31).

A- Hastaneye yatırılmayı gerektiren hastalar:

a- Önceden sağlıklı olan ve çok ağır hasta görünümünde olmayan invaziv pnömokok infeksiyonlarında tedavide kullanılan ilaçlardan herhangi birinin (penisilin G, ampisilin+subaktam, sefuroksim aksetil, seftriakson, sefotaksim) parenteral olarak başlanması ve klinik yanıtla göre tedavinin parenteral veya oral etkili bir antibiyotikle sürdürülmesi yeterlidir. Bu hastalarda etken ancak bir süre sonra üreyeceği için ve empirik antibiyotik başlanırken etken bilinmediğinden diğer olası etkenler de göz önünde bulundurularak antibiyotik se-

Tablo 5. Meningeal olmayan invaziv pnömokok infeksiyonlarında MIC değerlerine göre antibiyotik tedavisi.

Penisilin MIC	Seftriakson MIC	Önerilen tedavi
< 0.1 $\mu\text{g/ml}$	< 8.0 $\mu\text{g/ml}$	Ayaktan hastalar (klinik olarak hafif hastalar): Oral beta-laktam antibiyotikler: amoksilin veya sefuroksim (hastalık derecesine göre başlangıçta parenteral tek doz seftriakson yapılp daha sonra oral tedavi ile devam edilebilir)
> 2.0 $\mu\text{g/ml}$	< 8.0 $\mu\text{g/ml}$	Yatan hastalar: İtravenöz penisilin veya ampisilin veya sefuroksim, seftriakson veya sefotaksim
> 2.0 $\mu\text{g/ml}$	> 8.0 $\mu\text{g/ml}$	İtravenöz sefuroksim veya seftriakson veya sefotaksim İtravenöz sefuroksim veya seftriakson veya sefotaksim ile birlikte vankomisin

çimi yapılmalıdır. Bu şekilde bakteriyemi ve pnömoni için ilk sırada sefuroksim, seftriakson, sefotaksim kullanılabilir. Etken izole edildikten sonra antibiyotik duyarlılığına göre antibiyotik tedavisi yeniden düzenlenmelidir (4,5,14,15,30,40,41,64,73).

- b- Ağır hasta görünümünde olan veya yoğun bakım ünitesinde izlem gereksinimi olan invaziv pnömokok infeksiyonu olan hastalar (sepsis kliniği olanlar, hipotansiyonu olanlar, multiorgan yetmezliği bulunanlar, hipoksemisi olan pnömoniler, multilober pnömoni olguları, perikardit komplikasyonu olan pnömoniler, mekanik ventilasyon uygulanma gereksinimi olan pnömoniler gibi) penisilin, seftriakson ve sefotaksime duyarlı olmayan mikroorganizma ile karşılaşma olasılığına karşı başlangıç tedavisine (penisilin G, ampisilin, sefuroksim aksetil, seftriakson, sefotaksim) vankomisin eklenmesi düşünülmelidir. Etken tredikten sonra, antibiyogram sonucunda penisilin, seftriakson ve sefotaksime duyarlı ise veya orta derecede dirençli ise vankomisin kesilmelidir. Penisilin, seftriakson ve sefotaksime yüksek düzeyde direnç varsa tedavi kli-

nik yanıta, diğer antibiyotiklere direnç durumuna, yapılan ek kültür sonuçlarına göre ayarlanmalıdır (4,5,14,15,30,40,41,64,73).

B- Önceden sağlıklı olan, ağır hasta görünümünde olmayan ve ayaktan izlenmesine karar verilen pnömoniler ve gizli bakteriyemi olguları: Klinik olarak hafif düzeyde hastalığı olan olgular bu gruba dahildir. Bu olgularda başlangıçta parenteral seftriakson verilip veya verilmenden oral amoksillin, sefuroksim ile tedavi sürdürülebilir (4,5).

Akut otitis media (AOM) ve sinuzit: AOM çocukluk yaş grubunda çok sık görülen bir hastalıktır, yedi yaşına kadar çocukların % 90'ı en az bir AOM atağı geçirmektedir. AOM en sık antibiyotik reçetesini verilen hastalıktır. Pnömokoklarda penisilin direncinin gelişimi AOM tedavisinde bakteriyolojik ve klinik başarı oranını düşürmüştür (20,22). Bugün hem penisiline duyarlı hem de penisiline dirençli pnömokoka bağlı AOM tedavisinde empirik olarak en etkin tedavinin yüksek doz oral amoksisin (80-90 mg/kg/gün) olduğu görülmektedir. AOM tedavisi hemen daima empirik olarak yapılır, bu nedenle diğer etkenler de göz önüne tutulduğunda

Tablo 6. Bebek ve çocuklarda invaziv pnömokok infeksiyonlarında kullanılan intravenöz ilaçlar.

Antimikrobik ilaç	Menenjit		Menenjit dışı infeksiyonlar	
	Doz: kg/gün	Doz aralığı	Doz: kg/gün	Doz aralığı
Penisilin G	250,000-400,000 Ü	4-6 saat	Aynı	Aynı
Sefotaksim	225-300 mg	8 saat	75-100 mg	Aynı
Seftriakson	100 mg	12-24 saat	50-75 mg	Aynı
Sefuroksim aksetil			75-150 mg	8 saat
Ampisilin			150-200 mg	6 saat
Vankomisin#	60 mg	6 saat	40-45 mg	Aynı
Rifampisin#	20 mg	12 saat	Endike değil	
Kloramfenikol	75-100 mg	6 saat	Aynı	Aynı
Klindamisin	Endike değil		25-40 mg	6-8 saat
Meropenem	120 mg	4-6 saat	60 mg	8 saat
Imipenem-silastatin	Kullanılmaz		60 mg	6 saat

#: Tek başına kullanılmazlar

empirik olarak en iyi seçenegin yüksek doz amoksisin/klavulanik asit (90/6.4 mg/kg/gün) olduğu görülmektedir (4,12,21,25). Tedavi süresi 10 gündür; 2 yaşından büyük, komplikasyonsuz ve başlangıç tedavisine iyi yanıt veren olgularda tedavi süresi 5 gün olabilir. Alternatif olarak seçilecek diğer ilaçlar oral sefuroksim aksetil, ağır klinik gösteren veya başlangıçta oral tedaviye yanıt vermeyen olgularda 1-3 doz iv/im seftriakson, oral klindamisin veya makrolid grubu

antibiyotiklerdir.

Tedavi başarısızlığı olan olgularda veya klinik bulguları çok şiddetli olan olgularda, komplike AOM olgularında tedaviye yön verme amacıyla kültür için miringotomi düşünülmelidir.

AOM tedavisi için kabul edilen ilaçlar sinuzit tedavisi için de etkilidir (4).

KAYNAKLAR

- 1- Ak Ö, Oltan N, Ersöz G, Özer S: İnfeksiyon etkeni Streptococcus pneumoniae suşlarında E testi ile penisilin ve eritromisin duyarlılığı, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti no. 12-179, Antalya (1998).
- 2- Akıncı A, Birengel S, Azap A, Balık İ, Tekeli E: Pnömokoklarda penisilin direncinin E testi ile araştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti no. 12-178, Antalya (1998).
- 3- Allen KD: Penicillin-resistant pneumococci, *J Hosp Infect* 17:3 (1991).
- 4- American Academy of Pediatrics: Pneumococcal Infections, "Pickering LK (ed): 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed." kitabında s. 452, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village (2000).
- 5- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: Therapy for children with invasive pneumococcal infections, *Pediatrics* 99:289 (1997).
- 6- Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: An overview, *Clin Infect Dis* 15:77 (1992).
- 7- Appelbaum PC: Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistant Streptococcus pneumoniae, *Pediatr Infect Dis J* 15:932 (1996).
- 8- Ardit M, Mason EO, Bradley JS, et al: Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: Clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use, *Pediatrics* 102:1087 (1998).
- 9- Aydin BS, Bakır M, Dökmetçi İ, Elaldi N, Bakıcı MZ: Bölgenizde Streptococcus pneumoniae suşlarının bazı antibiyotiklere direnç durumu, *Klinik Derg* 12:13 (1999).
- 10- Aydoğan M, Akçakaya H, Çokuğraş H, ve ark: Pnömokokların antibiyotik duyarlılıklarını ve penisilin direnci, *XLI. Milli Pediatri Kongresi*, Özeti C31, Van (1997).
- 11- Berkiten R, Erkan-Krause F: 1987-1996 yıllarında solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen Streptococcus pneumoniae suşları, *Klinik Derg* 12:9 (1999).
- 12- Block SL, Hedrick JA, Tyler RD, Smiyh RA, Harrison CJ: Microbiology of acute otitis media recently treated with aminopenicillins, *Pediatr Infect Dis J* 20:1017 (2000).
- 13- Buckingham SC, McMullers JA, Lujan-Zilberman J, Knapp KM, Orman KL, English K: Pneumococcal meningitis in children: relationship of antibiotic resistance to clinical characteristics and outcome, *Pediatr Infect Dis J* 20:837 (2001).
- 14- Cabellero-Granado FJ, Garcí-Curiel A: Cefuroxime efficacy in treatment of bacteremic pneumonia due to penicillin resistant and cefuroxime resistant Streptococcus pneumoniae, *Antimicrob Agents Chemother* 40:1235 (1996).
- 15- Caballero-Granado FJ, Palomino-Nicas J, Pachon J, García-Curiel A: Cefuroxime efficiency in treatment of bacteremic pneumonia due to penicillin-resistant and cefuroxime-resistant Streptococcus pneumoniae, *Antimicrob Agents Chemother* 40:1325 (1996).
- 16- Çavuşoğlu C, Hoşgör M, Tünger A ve ark. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması, *Mikrobiyol Bült* 31:113 (1997).
- 17- Çiftçi E, Doğru Ü: Streptococcus pneumoniae'da penisilin direnci: Türkiye'deki durum, *Ankara Univ Tip Fak Mec* 53:57 (2000).
- 18- Çiftçi E, Doğru Ü, Aysev D, İnce E, Güriz H: Nasopharyngeal colonization with penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in Turkish children, *Pediatr Internat* 42:552 (2000).
- 19- Çiftçi E, Doğru Ü, Aysev D, İnce E, Güriz H: Investigation of risk factors for penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae carriage in Turkish children, *Pediatr Internat* 43:385 (2001).
- 20- Dagan R: Clinical significance of resistant organisms in otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 19:378 (2000).
- 21- Dagan R, Hoberman A, Johnson C, et al: Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 20:829 (2001).
- 22- Dagan R, Leibovitz E, Leiberman A, Yagupsky P: Clinical significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms, *Pediatr Infect Dis J* 19:S57 (2000).
- 23- Dawson K, Emerson JC, Burns JL: Fifteen years experience with bacterial meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 18:816 (1999).
- 24- Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, et al. and Streptococcus pneumoniae Working Group: The risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, *Pediatrics* 103:409 (1999).
- 25- Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al: Acute otitis media: management and surveillance in era of pneumococcal resistance-a report from the drug-resistant Streptococcus pneumoniae, Therapeutic Working Group, *Pediatr Infect Dis J* 18:1 (1999).
- 26- Göntüllü N, Bertiken R: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının penisilin ve sefotaksim MİK değerleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 29:47 (1999).
- 27- Gür D, Güçiz B, Hasçelik G, et al: Streptococcus pneumoniae penicillin resistance in Turkey, *J Chemother* 13:541 (2001).
- 28- Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HG: Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:440 (1994).
- 29- Hansman D, Bullen MM: A resistant pneumococcus, *Lancet* 2:264 (1967).
- 30- Hardie WD, Roberts NE, Reising SF, Christie CDC: Complicated parapneumonic effusions in children caused by penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae, *Pediatrics* 101:388 (1998).
- 31- Isada CM, Kasten BL, Goldman MP, Gray LD, Aberg JA: *Infectious Diseases Handbook*, 4th ed, s. 303, Lexi-Comp Inc. Hudson (Cleveland), (2001).

- 32- Jacobs MR, Bajaksouzian S, Appelbaum PC, Bolmström A: Evaluation of the E-test for susceptibility testing of pneumococci, *Diagn Microbiol Infect Dis* 15:473 (1992).
- 33- Jacobs MR, Koornhof HJ, Robbins-Browne RM, et al: Emergence of multiply resistant pneumococci, *N Eng J Med* 299:735 (1978).
- 34- John CC: Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: Case report and review, *CID* 18:188 (1994).
- 35- Jorgensen JH, Ferraro MJ, McElmeel ML, et al: Detection of penicillin and extended spectrum cephalosporin resistance among *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates by use of E test, *J Clin Microbiol* 32:159 (1994).
- 36- Jorgensen JH, Swenson JM, Tenover FC, et al: Development of interpretive criteria and quality control limits for broth microdilution and disk diffusion antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae*, *J Clin Microbiol* 32:2448 (1994).
- 37- Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M, ve ark: Çocuklarda hastalık etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci, *Microbiyol Bült* 30:25 (1996).
- 38- Kanra G, Erdem G, Ceyhan M, Klugman KP, Vasas A: Serotypes and antibacterial susceptibility of pneumococci isolated from children with infections in Ankara in relation to proposed pneumococcal vaccine coverage, *Acta Pediatr Jpn* 40:437 (1998).
- 39- Kanra GY, Özen H, Seçmeer G, Ceyhan M, Ecevit Z, Belgin E: Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 14:490 (1995).
- 40- Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ, et al: Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children, *Pediatrics* 102:538 (1998).
- 41- Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ, et al: Outcome of invasive infections outside the central nervous system caused by *Streptococcus pneumoniae* isolates nonsusceptible to ceftriaxone in children treated with beta-lactam antibiotics, *Pediatr Infect Dis J* 20:392 (2001).
- 42- Kılıç D, Altay G: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığı, *Mikrobiyol Bült* 30:333 (1996).
- 43- Kılıç A, Başustaoğlu A, Özürt M, Güney Ç, Aydoğan H: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisilin direnci ve diğer antibiyotiklere duyarlılıklar, *İnfeksiyon Derg* 15:243 (2001).
- 44- Kislik JW, Razavi LMB, Faly, et al: Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics, *Am J Med Sci* 250:261 (1965).
- 45- Kocagöz S, Gür D, Ünal S: Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in a Turkish hospital, 97th American Society for Microbiology General Meeting, Abstract no: B-490, Florida (1997).
- 46- Kocagöz S, Gür D, Ünal S: Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in a Turkish hospital, 8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Abstract no:P1175, Lausanne (1997), *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2):289 (1997).
- 47- Levine OS, Farley M, Harrison LH, et al: Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America, *Pediatrics* 103:28 (1999).
- 48- Mamal-Torun M, Bahar H, Kulaksız BH, ve ark: Erişkin hastalardan izole edilen *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç durumları, *ANKEM Derg* 12:112 (1998).
- 49- McCracken GH: Etiology and treatment of pneumonia, *Pediatr Infect Dis J* 19:373 (2000).
- 50- McDougal LK, Facklam R, Reeves M, et al: Analysis of multiply antimicrobial-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the United States, *Antimicrob Agents Chemother* 36:2176 (1992).
- 51- McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al: Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988, *JAMA* 278:925 (1997).
- 52- Mülazımoğlu L, Erdem İ, Taşer B, Korten V: Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PenRSP) at day care centers in İstanbul, 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Abs no: 320, Vienna (1995).
- 53- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *An NCCLS Global Informational Supplement*, Document no. M2-A7-Disk diffusion 21:62, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa (2001).
- 54- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *An NCCLS Global Informational Supplement*, Document no. M7-A5-Disk diffusion, 21:102, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa (2001).
- 55- Oliver C, Cohen R, Begué P, Floret D: Bacteriologic outcome of children with cefotaxime or ceftriaxone susceptible and nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 19:1015 (2000).
- 56- Öğünç D, Öngüt G, Saygan MB, ve ark: Pnömoni etkeni *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 30:23 (2000).
- 57- Öncül O, Çavuşoğlu Ş, Özsoy F, Altunay H, Yenen OŞ: Pnömonik suşlarında penisilin direncinin araştırılması, *Klinik Derg* 12:3 (1999).
- 58- Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, et al: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Istanbul, Turkey, *Clin Microbiol Infect* 1:150 (1997).
- 59- Özakin C, Yılmaz E, Aldemir A, Gedikoğlu S: Pnömomoklarda penisilin direnci, 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Poster no: P176, Antalya (1999).
- 60- Öztürkeri H: *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisiline direncinin, mikrodilusyon -minimal inhibisyon konsantrasyonu yöntemiyle karşılaştırılmış olarak, farklı disk diffüzyon yöntemleriyle karşılaştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 27:18 (1997).

- 61- Prober CG: Central nervous system infections, "Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed" kitabında Ch. 174, WB Saunders, Philadelphia (2000).
- 62- Samore MH, Magill MK, Alder SC, et al: High rates of multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* from healthy children living isolated rural communities: association with cephalosporin use and intrafamilial transmission, *Pediatrics* 108:856 (2001).
- 63- Schreiber JR, Jacobs MR: Antibiotic-resistant pneumococci, *Pediatr Clin North Am* 42:519 (1995).
- 64- Silverstein M, Bachur R, Harper M: Clinical implications of penicillin and ceftriaxone resistance among children with pneumococcal bacteremia, *Pediatr Infect Dis J* 18:35 (1999).
- 65- Spratt BG: Resistance to antibiotics mediated by target alterations, *Science* 264:388 (1994).
- 66- Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M: Pnömokok infeksiyonları ve penisilin direnci, *Klinik Derg* 7:129 (1994).
- 67- Sümerkan B, Esel D, Aygen B, Artan C: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarları, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti no: 12-169, Antalya (1998).
- 68- Sümerkan B, Gökahmetoğlu SD, Aygen B, Karagöz B: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarları, *Microbiol Bült* 31:331 (1997).
- 69- Şahin U, Ünlü M, Demirci M, Akkaya A, Turgut E: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Isparta, *Respirology* 6:23 (2001).
- 70- Şener B, Arıkan S, Ergin MA, Günalp A: Sağlıklı çocukların *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılık oranı, serotip dağılımı ve penisilin direnci, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Özeti no: 14-276, Antalya (1998).
- 71- Şener B, Günalp A: Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital, *J Antimicrob Chemoter* 42:381 (1998).
- 72- Şenol G, Eriş N: Akciğer enfeksiyonlarından izole edilen *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* ve *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinin antibiyotiklere direnç durumu, *9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Poster no. 198, Antalya (1999).
- 73- Tan TQ, Mason EO, Barson WJ, et al: Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*, *Pediatrics* 102:1369 (1998).
- 74- Topkaya A, Çıraklı P, Söyletir G: Multible resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, *8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Abstract no: P1176, Lausanne (1997), *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2):290 (1997).
- 75- Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D ve ark: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci, *Mikrobiyol Bült* 26:307 (1992).
- 76- Tunçer Ö, Özbakkaloğlu B, Ecemiş T: Huzurevinde kalan yaşlılarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve bu kökenlerde penisilin direnci, *İnfeksiyon Derg* 15:67 (2001).
- 77- Yaman A, Taşova Y, Dündar IH, Aksungur P: Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated in the Balcalı Hospital in Adana, Turkey, *J Infect* 36:347 (1998).
- 78- Yıldırım T, Gür D: Huzurevi yaşlılarında orofarengéal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve penisilin direnci, *ANKEM Derg* 12:170 (1998).