



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ'TA SOSYAL HİZMETLERE BAĞLI KURUMLARDA  
(HUZUREVİ VE ÇOCUK YUVASI) KALAN BİREYLERDE PNÖMOKOK  
TAŞIYICILIĞI VE PENİSİLİNE DİRENÇ DURUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

**Zerife ORHAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Mustafa GÜL**

**KAHRAMANMARAŞ-2010**

**T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ'TA SOSYAL HİZMETLERE BAĞLI KURUMLARDA  
(HUZUREVİ VE ÇOCUK YUVASI) KALAN BİREYLERDE PNÖMOKOK  
TAŞIYICILIĞI VE PENİSİLİNE DİRENÇ DURUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

**Zerife ORHAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Mustafa GÜL**

**Bu araştırma, 2010/2-7 YLS kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir**

**KAHRAMANMARAŞ-2010**

## **K.S.Ü SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**

Zerife ORHAN tarafından hazırlanan “Kahramanmaraş’ta Sosyal Hizmetlere Bağlı Kurumlarda (huzurevi ve çocuk yuvası) Kalan Bireylerde Pnömonokok Taşıyıcılığı ve Penisiline Direnç Durumunun Araştırılması” adlı bu tezin Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü eğitim tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Mustafa GÜL  
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Lisansüstü Eğitim (yüksek lisans) tezi olarak 15.09.2010 tarihinde kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Murat ARAL

Üye: Doç. Dr. Mustafa GÜL

Üye: Yrd. Doç. Dr. Ekrem KİREÇCİ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih: 15 / 09 / 2010

**MÜDÜR**

Doç. Dr. Metin KILINÇ

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## ÖNSÖZ

*Streptococcus pneumoniae* üst solunum yollarında başta çocuk yaş grubu olmak üzere insanlarda flora elemanı olarak bulunmaktadır. Taşıyıcılar *S. pneumoniae*'ya bağlı enfeksiyonların yayılmasında önemli rol oynarlar. Özellikle de kreşler, huzurevleri, günlük bakım merkezleri gibi insanların toplu halde, uzun süre bir arada yaşadıkları alanlarda bireyler arasında daha fazla yayılım gösterir ve pnömoni, menenjit, bakteriyemi, üst solunum yolu enfeksiyonu, endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi oldukça ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Pnömonokok enfeksiyonlarının tedavisinde yıllarca penisilin, ampirik tedavi şeklinde başarı ile kullanılmıştır. Fakat 1967 yılından itibaren penisiline dirençli *S. pneumoniae* suşlarının artmasından sonra yeni tedavi sorunları ortaya çıkmıştır.

Risk gruplarında ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan *S. pneumoniae* için, antibiyotik direnç oranlarının bilinmesi gereklidir. Bu çalışma, Kahramanmaraş'ta risk gruplarında direnç paternleri ile ilgili çalışmaların olmaması nedeni ile çocuk yuvası ve huzurevinden izole edilen *S. pneumoniae* kökenlerindeki penisilin direncini tayin etmek için planlanmıştır. Direnç durumlarının öğrenilmesi ampirik tedavide yol gösterici olacaktır.

## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince ve tez çalışmam sırasında bana büyük destek veren, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Mustafa GÜL'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince yakın ilgi ve büyük desteğini gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Murat ARAL'a,

İstatistiksel analiz aşamasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ali ÖZER'e

Mikrobiyoloji laboratuvarında gerek rutin çalışmalarında gerekse de tezle ilgili çalışmalarında yardımcı olan başta Zeynep KILINÇ ve Hediye ŐİMŐEK olmak üzere tüm teknisyen arkadaşlara ve asistan arkadaşlara,

Birlikte eğitim gördüğüm yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma,

Çalışma süresince bana yardımcı olan ve emeği geçen herkese ve

Yüksek lisans eğitimim süresince bana her türlü destekte bulunan eşim Mahmut Bayram, çocuklarım Abdalbaki ve Yusuf'a

Teşekkür ederim.

Bu araştırma, **2010/2-7 YLS** kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Ay-Yıl

Eylül-2010

Adı Soyadı

Zerife ORHAN

**KAHRAMANMARAŞ'TA SOSYAL HİZMETLERE BAĞLI KURUMLARDA  
(HUZUREVİ VE ÇOCUK YUVASI) KALAN BİREYLERDE PNÖMOKOK  
TAŞIYICILIĞI VE PENİSİLİNE DİRENÇ DURUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

**(Lisans üstü eğitim Tezi)**

**Zerife ORHAN**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Eylül-2010**

**ÖZET**

*Streptococcus pneumoniae* genellikle insanların nazofarenkslerinde bulunur. Taşıyıcılar, toplumdaki pnömokok enfeksiyonunun yayılmasında önemli rol oynarlar. Bu çalışmanın amacı; Kahramanmaraş'ta pnömokok taşıyıcılığı açısından risk grupları arasında yer alan huzurevi ve çocuk yuvasında kalanlarda nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı ve penisilin direncini saptamak ve taşıyıcılar arasındaki epidemiyolojik ilişkiyi ortaya koymaktır.

Çalışmaya 60 yaş üstü 95 kişi ve 0-12 yaş arası 71 çocuk alınmıştır. Olgularda demografik özelliklerin yanı sıra taşıyıcılığı etkileyebilecek olası risk faktörleri, anket formu ile belirlenmiştir. Nazofarengeal sürüntü örneklerinden izole edilen ve standart yöntemlerle tanımlanan *S. pneumoniae* kökenlerinde oksasilin diski kullanılarak penisilin direncine bakılmış, oksasiline dirençli kökenlerde penisilin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri E-test yöntemi ile araştırılmıştır.

Çalışmamızda huzurevinde kalan 95 yaşlıdan 7'sinde (%7.4), çocuk yuvasında kalan 71 çocuktan 18'inde (%24.4) nazofarengeal *S. pneumoniae* taşıyıcılığı tespit edildi. İzole edilen suşlarda disk diffüzyon yöntemi ile penisilin duyarlılığı araştırıldı ve oksasilin zon çapı  $\geq 20$  mm olanlar duyarlı,  $\leq 19$  mm olanlar ise dirençli kabul edildi. Huzurevinde izole edilen 7 suştan 4'ü (%57.1), çocuk yuvasında izole edilen 18 suştan 16'sı (%88.9) penisiline dirençli bulundu. Dirençli suşların MİK değerlendirmesinde; huzurevindeki 4 dirençli suşun 2'si (%50) penisiline duyarlı iken 2 suş (%50) orta düzeyde penisiline dirençli bulunmuştur. Çocuk yuvasında ise 16 penisiline dirençli suştan 12'si (%75) penisiline duyarlı iken, 4 suş (%25) orta düzeyde penisiline dirençli bulunmuştur. MİK değerlendirmesi sonucunda yüksek düzeyde penisilin direncine rastlanılmamıştır.

İstatistiksel analizlerde çocuklarda pnömokok taşıyıcılığı ile yaş ( $p=0.03$ ) ve yuvada kalış süresi ( $p=0.03$ ), yaşlılarda ise taşıyıcılık ile cinsiyet ( $p=0.03$ ) arasındaki ilişki anlamlı

bulunmuştur. Buna göre bölgemizdeki pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin ilk tercih edilecek ilaç olma özelliğini korumaktadır.

**Anahtar Kelimeler** :E-test, MİK, penisilin direnci, *Streptococcus pneumoniae*, taşıyıcılık

**Sayfa Adedi** : 84

**Danışman** : Doç. Dr. Mustafa GÜL

**A STUDY ABOUT PNEUMOCOCCAL CARRIAGE AND RESISTANCE TO  
PENICILLIN ON PATIENTS STAYING IN ACCOMODITIONS ( NURSING HOMES  
AND KINDERGARTENS) IN KAHRAMANMARAŞ**

Master Thesis

**Mrs. Zerife ORHAN**

**KAHRAMANMARAŞ SUTCU IMAM UNIVERSITY  
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES  
September-2010**

**ABSTRACT**

In general, *Streptococcus pneumoniae* exists in nasopharynxes of people. Carriers in the community play an important role in the spread of pneumococcal infection. The purpose of this study is to determine, in Kahramanmaras, the nasopharyngeal pneumococcal carriage and penicillin resistance in risk groups of nursing homes and kindergartens in respect for pneumococcal carriage, and to reveal the epidemiological relationship between carriers. 95 people over 60 and 71 children between the ages of 0-12 have been included in the study. In the cases, demographic characteristics, as well as possible risk factors that may affect the carriage, have been investigated with a questionnaire. In *S. pneumoniae* strains, which are isolated from nasopharyngeal swabs and identified by standard methods, resistance to penicillin has been examined by using oxacillin disk; penicillin minimal inhibitory concentration (MİK) values have been studied by E-test method in oxacillin-resistant strains.

In our study, nasopharyngeal carriage *S. pneumoniae* has been determined in 7 elderly out of 95 (7.4%) staying in nursing homes, and in 18 children out of 71 (24.4%) staying in kindergartens. Susceptibility to penicillin has been studied by the method of disc diffusion in isolated strains and those who have oxacillin zone diameter  $\geq 20$  mm have been evaluated as susceptible, while those who have  $\leq 19$  mm are resistant. 4 of 7 strains isolated in nursing homes (57.1%), 16 of 18 strains isolated in the kindergartens (88.9%), have been found resistant to penicillin. In the evaluation of MİK of resistant strains, 2 of 4 resistant strains (50%) in nursing homes have been found susceptible to penicillin, while the 2 strains (50%) have been moderately resistant to penicillin. 12 of 16 resistant strains (75%) in kindergartens have been found susceptible to penicillin, while the 4 strains (25%) have been moderately resistant to penicillin. In the evaluation of MİK in our study we have found no high-level penicillin resistance.



In statistical analyses, connections have been found between pneumococcal carriage and age ( $p = 0.03$ ) and duration of stay in kindergartens ( $p = 0.03$ ) in children, while carriage and gender in the elderly. Under these circumstances, penicillin should currently be the drug of first choice in the treatment of pneumococcal infections in our region.

**Key Words :** E-test, MIK, penicillin resistance, *Streptococcus pneumoniae*, carriage

**Page Number :** 84

**Supervisor :** Associate Professor Doctor Mustafa GÜL

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL ve ONAY.....	I
ÖNSÖZ.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
İNGİLİZCE ÖZET.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Morfoloji Ve Boyanma Özellikleri.....	2
2.3. Kültür Özellikleri.....	3
2.4. Pnömonoklarda Görülen Değişiklikler.....	5
<u>2.4.1. S-R form değişiklikleri</u> .....	5
<u>2.4.2. Transformasyon</u> .....	6
2.5. Dirençlilik.....	6
2.6. Pnömonokların Moleküler Yapıtaşları.....	6
<u>2.6.1. Hücre duvarı</u> .....	6
2.7. Pnömonokok Antijenleri.....	7
<u>2.7.1. Kapsül antijenleri</u> .....	7
<u>2.7.2. Somatik antijen</u> .....	8
2.8. Pnömonokok Toksinleri.....	8
<u>2.8.1. Pnömolizin O</u> .....	8
<u>2.8.2. Nöraminidaz</u> .....	9
<u>2.8.3. Kolin bağlayan proteinler</u> .....	9
2.9. Pnömonokların Patogenitesi ve Hastalandırıcı Özellikleri.....	10
<u>2.9.1. Yapışma, çoğalıp genişleme ve yayılma</u> .....	10
<u>2.9.2. Üst solunum yollarının siliver aktivitesinden korunma</u> .....	10
<u>2.9.3. Fagositozdan kaçış</u> .....	11
<u>2.9.4. Kompleman aktivasyonu</u> .....	11
<u>2.9.5. Kan ve bevin bariyerindeki etki</u> .....	12
2.10. Konağın Özgün Savunma Mekanizmaları.....	12
<u>2.10.1. Fagositoz</u> .....	12
<u>2.9.2. Sıvısal immün yanıt</u> .....	12
<u>2.10.3. Kompleman sistemi</u> .....	14
<u>2.10.4. Pnömonokok enfeksiyonuna karşı korunmada dalağın rolü</u> .....	14
<u>2.10.5. Pnömonokokal enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler</u> .....	15
2.11. Epidemiyoloji.....	16
2.12. Pnömonoklarda Penisilin Direnci.....	22
<u>2.12.1. Penisilinler</u> .....	22
<u>2.12.2. Penisilinin yapısı ve etki mekanizması</u> .....	22
<u>2.12.3. Penisilin direncinin tanımı</u> .....	23
<u>2.12.4. Direnç mekanizması</u> .....	23
2.13. Pnömonokların Oluşturduğu Hastalıklar.....	25
<u>2.13.1. Pnömoni</u> .....	25
<u>2.13.2. Menenjit</u> .....	26
<u>2.13.3. Akut otitis media</u> .....	26

<u>2.13.4. Sinüzit</u> .....	26
<u>2.13.5. Diğer hastalıklar</u> .....	26
<u>2.14. Tanı</u> .....	27
<u>2.14.1. Örneklerin toplanması</u> .....	27
<u>2.14.2. Boyalı preparatlarla direkt inceleme</u> .....	27
<u>2.14.3. Kültür</u> .....	27
<u>2.14.4. Kapsül şişme testi (Quellung test)</u> .....	27
<u>2.14.5. Hayvan deneyleri</u> .....	27
<u>2.14.6. Antijen aranması ve lateks testi</u> .....	27
<u>2.14.7. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)</u> .....	28
<u>2.14.8. Deri Testi</u> .....	28
<u>2.14.9. Moleküler Testler</u> .....	28
<u>2.15. Pnömomok Enfeksiyonlarının Tedavisi</u> .....	28
<u>2.15.1. Pnömoni tedavisi</u> .....	29
<u>2.15.2. Menenjit tedavisi</u> .....	31
<u>2.15.3. Akut otitis media tedavisi</u> .....	32
<u>2.15.4. Sinüzit tedavisi</u> .....	32
<u>2.16. Pnömomok Enfeksiyonlarından Korunma</u> .....	33
<u>2.16.1. Aşılama</u> .....	33
<u>2.16.2. Kapsüler polisakkarit aşılar</u> .....	34
<u>2.16.3. Konjuge pnömomok aşılar</u> .....	36
<u>2.16.4. Diğer önleyici önlemler ve yeni gelişmeler</u> .....	37
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	38
<b>3.1. Örneklerin Alınması</b> .....	38
<u>3.1.1. Optokin deneyi</u> .....	38
<u>3.1.2. Direkt mikroskopik inceleme</u> .....	38
<u>3.1.3. Katalaz testi</u> .....	39
<u>3.1.4. Safrada erime deneyi</u> .....	39
<u>3.1.5. İdentifiye edilen bakterilerde penisilin duyarlılığı</u> .....	39
<u>3.1.6. E-test</u> .....	39
<b>3.2. İstatistiksel Analiz</b> .....	40
<b>4. BULGULAR</b> .....	41
<b>4.1. Huzurevi Bulguları</b> .....	41
<b>4.2. Çocuk Yuvası Bulguları</b> .....	48
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	53
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	64
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	65
<b>8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ</b> .....	76
<b>9. TABLOLAR DİZİNİ</b> .....	77
<b>10. EKLER DİZİNİ</b> .....	79
<b>11. EKLER</b> .....	80
<b>12. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	84

## SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EARSS	: European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	: Food and Drug Administration
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IL	: Interleukin
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MIK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
PAF	: Platelet Activating Factor
PBP	: Penisilin Bağlayıcı Protein
PCV7	: Pneumococcal Conjugate Vaccine 7
PID	: Pelvic Inflammatory Disease
PMEN	: Pneumococcal Molecular Epidemiology Network
PMNL	: Polymorphonuclear leukocytes
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SSS	: Spesifik Solubl Substans
TNF	: Tumor Necrosis Factor

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Streptococcus pneumoniae* solunum yolunun flora elemanı olmasına karşın, enfeksiyon etkeni olarak da önem kazanan ve insanlarda akut otitis media, sinüzit, akut pnömoni, menenjit ve bakteriyemi gibi hem morbiditesi hem de mortalitesi yüksek önemli enfeksiyonlara yol açabilen bir patojendir (1, 2, 3, 4). Dünya çapında enfeksiyon hastalığı ile ilişkili mortalite ve morbidite özellikle de gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda, yaşlılarda ve immün yetmezliği olan hastalarda oldukça yüksektir (5, 6, 7, 8, 9). Pnömonokok insandan insana yakın temasla bulaştığı için özellikle çocuk yuvaları, cezaevleri, huzurevleri, askeri kamplar ve yurtlar gibi toplu yaşanan yerler, yayılım için riskli ortamlardır (9, 10).

Pnömonokoklar, başta penisilin olmak üzere birçok antibiyotiğe duyarlıdır ve yıllarca beta-laktam antibiyotiklerden olan penisilin G ile tedavi edilmişlerdir (1, 11, 12). Fakat pnömonokoklarda penisilin direncinin önem kazanmasıyla birlikte 1967'den sonra pnömonokok enfeksiyonlarının tedavisi zorlaşmış ve mortalite oranı yükselmiştir (13, 14). İspanya'da %40, Güney Afrika'da %50 ve Macaristan'da %70'e varan penisilin dirençleri bildirilmiştir (15, 16). Ülkemizde ise orta düzeydeki direnç %0-51 oranlarında bildirilirken, yüksek düzeydeki penisilin direncinin %0-17 arasında olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (15, 16).

Penisiline dirençli suşlar daha çok kreşlerde, okul çağı çocuk gruplarında, toplu yaşanan yerde kalanlarda ve düşünlüğe yol açan hastalığı olanlarda görüldüğü belirtilmiştir. Bebek ve çocuklardaki dirençli suş taşıyıcılığı yetişkinlerden daha sık görülmektedir (1, 10). Çocuk yuvalarında dirençli pnömonokok görülme ve yayılma nedenleri; ortamın kalabalık olması, kişiden kişiye yakın temasın olması ve yoğun antibiyotik kullanılmasıdır. Yoğun antibiyotik kullanımının çocuk yuvasında kalan çocuklarda, evde kalan çocuklardan daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (10). Ayrıca bu ortamlarda kalan kişilerde bakterilerle karşılaşma olasılığının yüksek olması ve dirençli suşları birbirine aktarabilecek ortamı paylaşmaları direnç artışına zemin hazırlar (1).

Bu çalışmada, Kahramanmaraş ilinde sosyal hizmetlere bağlı kurumlarda (çocuk yuvası ve huzurevi) kalan bireylerdeki pnömonokok taşıyıcılık oranının araştırılması ve bu suşlarda penisilin direnç oranlarının saptanması amaçlanmıştır. Böylece risk gruplarındaki taşıyıcılık oranları ve saptanan suşların direnç özellikleri ampirik tedaviye yön vermede önemli bir gösterge olacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

*S. pneumoniae* mikrobiyoloji tarihinde önemli rol oynayan bakterilerden bir tanesidir. Pasteur ve Sternberg tarafından birbirinden habersiz olarak 1881 yılında identifiye edilmiştir (17, 18). Pasteur Fransa'da bu organizmayı *Microbe septice migue du salive* olarak adlandırmıştır. Amerika'da *Micrococcus pasteurii* olarak adlandıran kişi ise Stenberg olmuştur (19). Bu güne kadar kullanılan diğer isimleri; *Micrococcus pneumoniae*, *Micrococcus lanceolatus*, *Streptococcus lanceolatus pasteurii* vb. şeklindedir (18, 20). Balgamdaki görüntüsünden dolayı 1926 yılında *Diplococcus* denilmiştir. 1974 yılında verilen *Streptococcus pneumoniae* ismi ise, sıvı ortamda büyüme özelliğinden dolayı streptokoklar içinde ayrı bir tür olduğu kabul edilerek verilmiştir (19, 21).

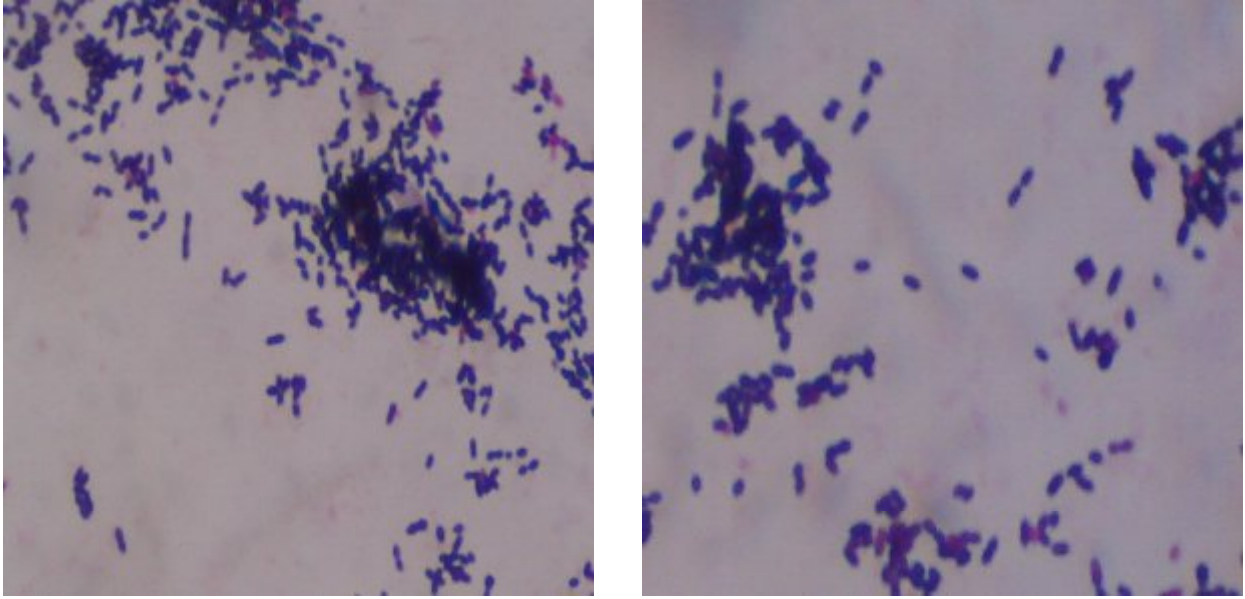
1880 ve 1890'lı yıllar arasında Klemperer antiserumun koruyucu etkinliğini, Neufeld'de safranın bakteri üzerine likit etkisini göstermiştir. Neufeld ve Handel'in pnömokok tiplendirilmesi ile ilgili araştırmaları farklı pnömokok tiplerinin ve antiserumlarının varlığını ortaya çıkarmıştır (20). Pnömokokların özellikle lobar pnömoni yaptıkları Frankel-Weichselbaum tarafından 1884-1886 yıllarında yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır (18). 1913 yılında Dochoz ve Gillespie pnömokoklara ait serotipleri belirlemişlerdir. Bunlar serotip 1, 2, 3 ve diğer tüm pnömokoklar 4 olarak adlandırılmıştır (19, 21, 22). 1920'de Heidelberg ve Avery pnömokok immünesi ile ilgili çalışmışlardır. 1925'de Felton kapsüller polisakkaritleri ilk kez saf olarak hazırlamıştır (22). 1944'de transformasyonda DNA'nın rolü Avery, MacLeod ve McCarty tarafından gösterilmiştir (22, 23, 24).

### 2.2. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

Sıvı ortamda tekli, ikili veya kısa zincirler şeklinde bulunan *S. pneumoniae* 0.5-1.25 µm boyutlarında, boyları enlerinden uzun, oval veya lanset şeklinde, uzak uçları mum alevi gibi sivri, birbirine yakın yüzeyleri ise düz, hareketsiz, sporsuz, katalaz negatif olan bir bakteridir. Gram pozitifler ve bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar. Besiyeri pasajlarında gram negatifleşme gibi bir özellik kazanırlar (18, 23, 25-30).

Tipe özel olmak üzere organizmadan yeni ayrıldıklarında geniş, kompleks, polisakkarit yapısında bir kapsülleri vardır. Kapsüller basit boyalarla boyanmazlar ve gram

boyalı preparatlarda renksiz görünürler fakat özel yöntemlerle boyanabilirler (17, 23). Kan, serum ve haben gibi maddeler eklenmiş proteinli besiyerlerindeki pasajlarda bu kapsül oluşumu devam etmesine rağmen diğer besiyerlerinde kısa zamanda kaybolur. Pnömonoklarda kapsüller, virülans faktörleridir ve antijenik özelliğe sahiptirler. Kapsül polisakkaritlerinin kimyasal yapısına dayanarak pnömokokların 90 civarında serotipi belirlenmiştir (18, 23, 29). Bakteri tipini belirleyebilmek için kapsüle karşı oluşan antikorlarla kapsül şişme deneyi (Quellung reaksiyonu) yapılır (17, 28).



**Şekil 1.** Gram boyamada görülen diplokoklar.

### **2.3. Kültür Özellikleri**

Fakültatif anaeropturlar ve %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda daha iyi ürerler. Hatta bazı suşları, ortamdabu oranda CO<sub>2</sub> yoksa üreyemezler. Jeloz, buyyon gibi basit besiyerlerinde güç ürerken, kan, serum ve haben gibi maddelerle zenginleştirilmiş besiyerlerinde kolaylıkla ürerler (18, 23). Bunun için kanlı agar ve çikolata agar gibi besiyerleri kullanılmalıdır (27). Ayrıca %5 koyun kanı ilaveli beyin-kalp infüzyon agar ve triptik soy agar gibi besiyerlerinde de iyi ürerler (16). Besiyerlerine ekildikten 24-36 saat inkübasyonundan sonra 0.5-1 mm çapında küçük, nemli, hafif bulanık, yuvarlak, az kabarıklık yapan koloniler yaparlar. Serumlu buyyonda ise homojen bulanıklık yaparlar. Kapsüllü bakteriler daha virülan, daha büyük ve mukoid koloniler meydana getirirler. Genelde kolonilerin ortaları çöküktür (17, 18, 23).

Hemoglobinleri yeşil parçalara ayıran pnömokoklar pnömolizin-O üretir. Bunun sonucu olarak da besiyerinde pnömokok kolonileri yeşil bölgeyle çevrilidir. Aslında bu

gerçek hemoliz değil, bakteri tarafından üretilen pnömölizinin hemoglobini parçalaması ile ortaya çıkan yeşil bir pigmente bağlı görünümüdür. Çünkü aynı görünüm eritrositlerin tamamen lizise uğradığı çikolata agarda da olmaktadır (19, 25).

Pnömonokoklar için optimal üreme ısı 37°C ve optimal pH 7.4-7.8'dir. Isının 25-42°C arasında ve pH'nın da 6.9-8.8 arasında bulunduğu koşullarda da üreyebilirler. Oksijenli ortamda üreme esnasında metabolizma ürünü olarak hidrojen peroksit yaparlar. Pnömonokoklar peroksidaz ve katalaz oluşturmamalarından bu maddeyi parçalayamazlar ve toksik etkisi karşısında çabuk ölürler. Bu nedenle stok kültürleri için kanlı besiyerleri kullanılmalıdır. Besiyerlerindeki eritrositlerde bulunan katalaz, oluşan hidrojen peroksidi parçalar (18, 23).

Gerekli enerjilerinin önemli bir kısmını glikozu parçalayarak elde ederler. Glikozun parçalanmasından oluşan laktik asidin, üreme ortamının pH'sını değiştirmesinden dolayı, üremek için gerekli koşullar uygunsuz hale gelir (18).

Alfa hemoliz yapan pnömokoklar kültür ortamında diğer alfa hemolitik streptokoklar ile karışabilir. Bunların ayrımı için kullanılan bazı yöntemler bulunmaktadır. Bunlar;

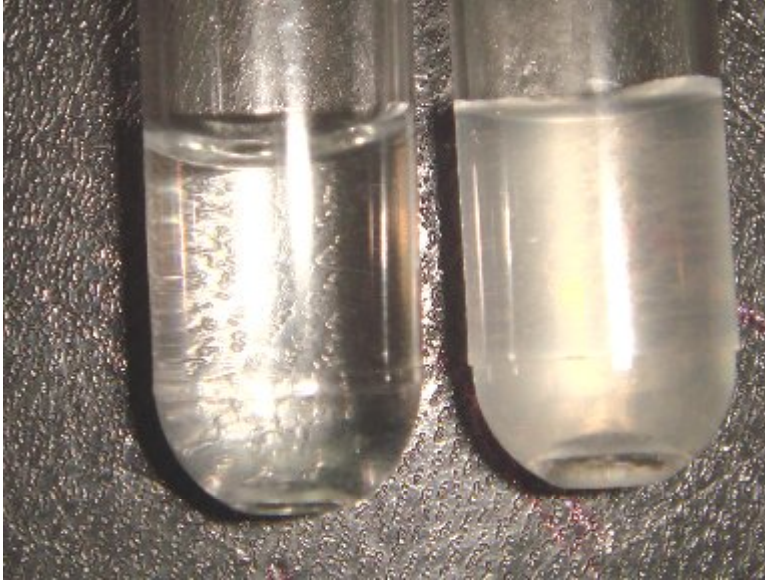
**İnülin fermantasyonu:** Pnömonokokların çoğu inülini asit oluşturarak parçalarlar. Diğer streptokoklar ise genelde inüline etki etmezler (*S. sanguis* ve *S. salivarius* inülini parçalarlar). Bu test bazı pnömokok suşlarının inüline etki göstermemeleri nedeni ile değerini yitirmiştir (18).

**Optokin duyarlılığı:** Streptokoklar optokinin yüksek konsantrasyonlarında (1/4000) üreyebilmelerine rağmen, pnömokoklar optokinin çok az miktarları karşısında bile (1/500.000) üremelerini sürdürmezler ve kültürlerinde geniş bir erime zonu oluştururlar (18, 26). Bakteriye pnömokok olarak tanımlamak için 6 mm'lik optokin diskinin etrafında 14 mm ve üzerinde duyarlılık zonları olması gerekir. 14 mm'nin altında duyarlılık zonu oluşturan suşlara safrada erime deneyi uygulanmalıdır (11, 13, 17, 18).

**Safra ve safra tuzlarında otoliz olma:** Safra tuzlarının %2 veya sığır safrasının %10 oranlarında besiyerindeki pnömokokların üzerinde eritici etkisi vardır. Diğer alfa hemolitik streptokoklarda ise bu durum görülmez (18, 23, 30). Pnömonokokların erime nedeni, safranın etkisiyle *S. Pneumoniae*'nin yüzeyinde değişmeler olur. Sonuç olarak bir otolitik enzim aktive olur. Bunun etkisi ile peptidoglikan tabakasındaki alanin ile müramik asit bağları parçalanır (18, 20). Son zamanlarda bazı suşların optokine duyarlı olduğu belirlenmiştir ve safrada erime deneyinin daha güvenilir sonuç verdiği kabul edilmektedir (17, 21). Fakat DNA probe test ile safraya direnç gösteren bazı pnömokok izolatlarının tespit edilmiş olması "Atipik pnömokok" kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Buna neden olan faktör olarak otolizinin aktive olmaması veya safra nedeni ile inhibisyona uğramalarından kaynaklanabileceği



düşüncesidir. Bu suşlar menenjit gibi invaziv hastalıklardan daha sık sorumlu tutulmalarından dolayı klinik önemleri gittikçe artmaktadır (17, 24).



**Şekil 2.** Safrada çözünürlük.

**Deneyel patojenite:** Pnömonokoklar farelere enjekte edildiklerinde patojen özellik gösterirler ve fareleri 24-48 saat içinde sepsis ile öldürürler. Fakat diğer alfa hemolitik streptokoklar bu bakımdan daha az patojendirler (18, 23).

## **2.4. Pnömonoklarda Görülen Değişiklikler**

**2.4.1. S-R form değişiklikleri:** Pnömonoklarda en fazla S (smooth = düzgün)-R (rough = pürüklü) form değişikliği görülür. S koloniler kapsüllü bakteriler tarafından katı besiyerlerinin yüzeyinde ürediği zaman, R formundaki koloniler ise içinde homolog antiserumların olduğu besiyerlerinde üretilince meydana gelir. R form haline geçen bakteriler kapsüllerini ve virülanslarını kaybederler. Kapsülsüz ve R form koloniler, normal bir S kolonideki bakteri topluluğu içerisinde bulunabilir. Ayrıca uygunsuz ortamda üreme veya serumla birlikte çoğalma durumunda da S-R form dönüşümü olabilir. Farelere inoküle edilen R kolonilerin buyyon kültürleri S şekline dönüşebilir (18, 23, 31). R haline geçmiş olan bakteriler sık hayvan pasajları ile ya da anti-R bağışık serumu karşısında üretilirse biraz güç olsa da S şekline geçebilirler (18).

Pnömonokların kapsüllerinde bulunan polisakkarit yapısındaki “*Spesifik Solubl Substans*” (SSS) maddesi sayesinde tipe özgü yapıları belirlenir. Pnömonoklar kapsüllerini kaybederlerse, tip özelliklerini de kaybetmiş olurlar. Anti-SSS antikorları pnömonok enfeksiyonları sırasında oluşur. Bu antikorların varlığında ve hastalığın ilk günlerinde organizmada kapsülsüz ve R koloni değişimi gösteren pnömonokların meydana geldiği gösterilmiştir (23, 31).

**2.4.2. Transformasyon:** R formu gösteren pnömonokların, başka bir tipte pnömonok DNA’sı içeren ortamlarda üretilmesi sonucu S formunu almasına transformasyon denir. 1928 yılında Giffith tip 3 pnömonoklarını izole etmiştir. İzole etme tekniği ise kapsülsüz, avirulan tip 2 pnömonokunu, ısı ile öldürülmüş kapsüllü tip 3 pnömonokla birlikte farelere şırınga etmesi ve enfekte hayvanlardan canlı, kapsüllü, virulan tip 3 pnömonokları izole etmesidir. Daha sonra Giffith’in bu çalışması Avery, MacLeod ve McCarty tarafından irdelenerek DNA’nın genetik rolünü ortaya çıkarmış ve transformasyona açıklık getirilmiştir. Yani Avery ve arkadaşları avirulan mikroorganizmanın virulan şekle dönmesinde rol oynayan komponentin DNA olduğunu göstermişlerdir (23, 31, 32).

Ayrıca pnömonoklarda, fajlar vasıtasıyla transdüksiyon yolu ile serotiplerde ve diğer özelliklerde de değişiklikler meydana gelebilmektedir (18, 31).

## 2.5. Dirençlilik

*S pneumoniae*’ların organizma dışında dayanıklılıkları azdır. Kuruluk ve ısıya ise dayanıksızdırlar. Balgamda dört hafta, cerahat içinde ve beyin-omurilik sıvısı içinde iki hafta, buzdolabında kanlı buyyonda üretilmesi durumunda ise haftalarca canlı kalabilirler. Diğer bakterilere nazaran antiseptiklerin bakterisidal etkilerine daha duyarlıdırlar (23, 31).

## 2.6. Pnömonokların Moleküler Yapıtaşları

**2.6.1. Hücre duvarı:** Pnömonokların hücre duvarı temel bileşenleri peptidoglikan ve teikoik asittir. Peptidoglikan, birbirine peptid zincirleri ile bağlanmış N-asetilmuramik asit ve N-asetilglikozaminden oluşur (19, 33). Bunlardan 4 ile 6 aminoasitten oluşan stem peptitler yayılır. Pentaglisin köprülerle çapraz bağlanan stem peptitler hücre duvarına önemli ölçüde güç kazandırır (19). Bu peptitler PBP “Penisilin Bağlayan Protein” olarak bilinir. Bunun sebebi ise, beta-laktam antibiyotikler için bağlanma bölgesi oluşturmasıdır (33). Hücre

duvarının diğerkomponenti ise peptidoglikana sıklıkla kovalent olarak bağlanan galaktozamin, fosfat ve kolinden zengin teikoik asittir. Kolin sadece *S. pneumoniae*'nin hücre duvarında bulunur ve hücre duvarının hidrolizinde düzenleyici role sahiptir. Hücre yüzeyinde bulunan teikoik aside C maddesi adı verilir. Pnömonokların teikoik asit yapısındaki C maddesinin, bir akut faz reaktanı olan ve akut inflamatuvar hastalıklarda artan CRP ile presipite olma özelliğivardır (4, 21). Hem hücre membranı hem de hücre duvarında ise lipoteikoik asit bulunur. Tüm streptokoklarda bulunan minor yapıtaşlarına pnömonokların hücre duvarında da rastlanır (33).

## 2.7. Pnömonokok Antijenleri

Pnömonoklarda iki tip antijen bulunmaktadır. Bunlar; kapsül ve somatik antijendir.

**2.7.1. Kapsül antijenleri:** Hapten özelliğinde polisakkarit kapsül *S. pneumoniae*'nin başlıca antijenik elemanıdır (18, 23, 32). Antifagositik etkisiyle, bakteriyi fagositozdan koruyarak dirençli hale getirir. Kapsülsüz olanlar ise avirülandır. Vücutta kapsüle karşı oluşan antikolar tipe özgü korunma sağlarlar (14, 25). Bakteri kapsülünü kaybederse tip özelliğini de kaybeder. Antikapsüler antikolar kapsüle bağlandığı zaman, C3b aktive olur bu da bakterinin opsonizasyonunu, fagositozunu ve öldürülmesini sağlar (14, 17). Kapsüller polisakkarit aglütinasyon, presipitasyon ve immunoelektroforez ile gösterilebilir. Her tip için ayrı immünolojik karakter taşıyan maddeye "SSS" adı verilir (18, 23). Serumlarında enfeksiyonu yapan pnömonokokun kapsül polisakkaridine (SSS maddesine) karşı antikolar bulunan kimseler, o tip pnömonokok enfeksiyonuna karşı dayanıklılık gösterirler. Deneysel olarak da bu tip pnömonokokun SSS maddesi verilmek suretiyle bağışıklanmış hayvanlar, o tip pnömonokoka karşı bağışıklık gösterirler. Buna bakarak SSS maddesinin pnömonokok virülansında etkin rolü olduğu anlaşılmaktadır (18). *S. pneumoniae*'nin 90 serotipi, kapsüller polisakkaritlerin antijenik farkları temel alınarak tanımlanmıştır (19, 34). Pnömonoklar serolojik olarak üç şekilde tiplendirilmektedir;

1. Tipe özgül antiserumlarla aglütinasyon,
2. Tipe özgül antiserumlarla SSS'in presipitasyonu,
3. Kapsül şişme reaksiyonu (Neufeld tarafından 1902'de tanımlanmıştır) (23).

Tavşanların bağışıklanması ile serotipe özgün aglütinasyonu sağlayan antikoların açığa çıktığı ve kapsülü belirgin hale getirdiği gösterilmiştir. Buna "Quellung" (şişme) reaksiyonu adı verilir. Serum antikoları, pnömonokları tanımlamanın temelini oluşturur ve

serotip olarak adlandırılır. Amerikan numaralama sisteminde bulunuş sırasına göre serotipler 1'den 90'a kadar numaralandırılmıştır. Daha çok kabul gören Danimarka numaralama sistemine göre serotipler antijenik benzerliklerine göre numaralandırılmışlardır. Örneğin, 19. serogrup, 19F, 19A, 19B ve 19C'yi içerir (F harfi grubun ilk üyesini temsil eder, diğerler ise A, B, C v.b diye devam eder. Amerikan sistemde 19, 57, 58 ve 59 olarak sınıflanmıştır (19, 21, 35).

### **2.7.2. Somatik antijen**

**2.7.2.1. C antijeni:** Türe özel bir karbonhidrat olan polisakkarit C, hücre duvarının asıl elemanıdır. Ancak bunun, Lancefield sınıflandırılmasında kullanılan streptokokların gruba özgü karbonhidratları (C maddesi) ile ilişkisi yoktur (14). Teikoik asit polimeri olan C antijeni kolin, trideoksidiaminohegsoz, glikoz, ribitol ve fosfat yapısındadır. Organizmada bu C maddesine karşı, onunla birleştiğinde presipitasyona yol açan C reaktif protein (CRP) adında bir karşıt madde meydana gelir. Özgül antikör niteliğinde olmayan bu CRP, pnömokoklara bağlı olan ya da olmayan çeşitli ateşli hastalıklardan sonra kişilerin serumlarında oluşur. Bu protein 11000 dalton ağırlığında ve beta globulin yapısında olan bir pentamerdir. CRP ve C maddesince oluşturulan kompleksler komplemanı aktive etmektedir (18, 23).

**2.7.2.2. M antijeni:** Pnömokoklar'ın M proteini *S. pyogenes*'in M proteini ile aynı yapısal özelliktedir fakat immünolojik olarak tamamen farklıdır (17, 31). Protein yapısındaki M antijenine karşı gelişen anti-M protein antikörleri, fagositozu inhibe edemezler. Bundan dolayı koruyucu özellikleri bulunmamaktadır (23, 31).

**2.7.2.3. F antijeni:** Pnömokokların lipoteikoik asit yapısında bir Forsman veya F antijeni de vardır (23, 31).

### **2.8. Pnömokok Toksinleri**

Pnömokok toksinlerinin rolü pnömokok hastalıklarının patogeneğinde kesin olarak gösterilememiştir. Pnömokokların enzimleri ve toksinleri şunlardır.

**2.8.1. Pnömölizin O:** Hücre zarında bulunan kolesterole bağlanarak por oluşumuna yol açan bir toksin olan pnömölizin, protein yapısında olup oksijene ve ısıya duyarlıdır. Ayrıca dermatotoksik ve öldürücüdür. Pnömokokların besiyerinde oluşturduğu alfa hemolizden sorumludur (23, 31). Pnömonide önemli bir mekanizma olan bronşların silier aktivitesini

inhibe eder. Ayrıca hücrelerin oksidatif enerji yolunu bozar böylece bakterinin fagositozunu önler (36). Düşük miktarlarda pnömölizin polimorf nükleer lökosit (PMNL) kemotaksisini önler, yüksek miktarlarda ise komplemanı aktive eder. IgG'nin Fc kısmına bağlanarak kompleman aktivasyonu yapmasının yanı sıra tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin (IL)-1 üretimini indükleyerek inflamasyona neden olur. Tavşan ve farelerde deri ve iç organlarda hemorajilere yol açtığı için "purpura oluşturuvcu faktör" adıyla da anılır. Bu maddenin ağır pnömokok sepsislerinde görülen purpurik döküntülerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (21, 24).

**2.8.2. Nöraminidaz:** Glikozidik bir enzimdir. Bu enzim hücre membranı ve vücut sıvılarında bulunan glikoprotein ve glikolipide etki ederek, acetylneuraminic asiti ayırır. Bu enzim pnömokokların vücutta yayılımını artırır (19, 23, 31). İki çeşit nöraminidaz bulunmaktadır. Biri pnömokokun nazofarenkse tutunmasını sağlar. Diğeri ise serumda bulunan komplemanı aktive eden pnömokok yüzey proteinlerini örterek kompleman aktivasyonunu engeller (37).

**2.8.3. Kolin bağlayan proteinler:** *S. Pneumoniae*, çeşitli kolin bağlayan proteinlere sahiptir ve bunlar bakterinin hücre yüzeyine yapışmasına yardımcı olur. Pnömokoklarda en iyi bilinen kolin bağlayan proteinler şunlardır; koruyucu bir protein olan pnömokokal yüzey protein A (PspA), ana, adozin, Pnömokokal yüzey protein C (PspC) ya da diğeri adıyla kolin bağlayan protein (CbpA) ve otolitik bir enzim olan LytA'dır (4, 32).

**2.8.3.1. Pnömokokal yüzey protein A (PspA):** Hemen hemen tüm pnömokokların yüzeyinde bulunan koruyucu antijendir. Pnömokok yüzeyindeki C3b birikimini azaltmak yolu ile alternatif kompleman yolunu bloke eder. Bu proteinler sayesinde kompleman aracılı bakterileri temizleme mekanizması bozulur. Bu yüzden hem bakteriyemide hem de sepsiste pnömokokal virülans artmaktadır (32, 36, 37). Yapılan hayvan deneylerinde PspA ile aktif immünizasyonun invaziv hastalık ve nazofarengeal taşıyıcılığa karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır (14, 36).

**2.8.3.2. Pnömokokal yüzey protein C (PspC):** Kolin bağlayan protein olarak kabul edilir, adezin gibi hareket eder ve mukozal epitelyum hücrelerinde adezyon ve invazyon faaliyetlerini sağlamak için plgR reseptörlerle aktifleştirilir (32).

**2.8.3.3. Otolizin (LytA amidase):** Lyt A (otolizin) bakteri hücre duvarını, yapısal proteinlerin yapışma bölgesinden ayırmada ve hücre duvarının yeniden biçimlendirilmesinde

görev alan enzimdir. Otolizinden yoksun bakterilerin deney hayvanlarında daha az virülan oldukları ve antikor üretiminin kısmen koruyucu olduğu gösterilmiştir (24).

**2.8.3.4. Pnömonok yüzey adezin A (PsaA):** Bir metal bağlayan lipoproteindir. Manganez gibi moleküllerin pnömonok içine transportunda rol oynar. İlk yapılan çalışmalarda kolonizasyona karşı koruyucu özellikte olduğu, invaziv pnömonokal hastalık için etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Farelerde PsaA ile oral yoldan yapılan aşılamanın kolonizasyon, pnömoni ve septisemiye karşı koruyucu özellikte olduğu saptanmıştır (14).

## **2.9. Pnömonokların Patojenitesi ve Hastalandırıcı Özellikleri**

### **2.9.1. Yapışma, çoğalıp genişleme ve yayılma**

Pnömonoklar nazofarenksin normal bakteri florasındandır. Solunum yolları epitelinde bir hasar olmadıkça varlıklarını sürdürürler. Solunum yollarını döşeyen hücrelerde çeşitli nedenlerle anatomik değişiklik meydana gelmesi halinde o bölgede bakteriyel enfeksiyona zemin hazırlarlar. Bakteri kolonizasyon ve enfeksiyon için ilk önce mukoza yüzeyine tutunmak zorundadır (21, 25). *S. pneumoniae* pnömonokal yüzey yapışkanları A ve kolin bağlayıcı proteinler gibi maddelerle ve çeşitli mekanizmalar aracılığıyla insan farengal hücrelerine tutunurlar (19, 21). Farengal hücrelerdeki glikolipidlerin disakkarit komponenti GlcNAc2B1-4Gal veya asialo-GM glikolipidleri içeren epitelyum hücre glikokonjugatları aktif yerlerin olası bağlayıcılarıdır (19, 33, 36).

Kolonizasyonda salgısal IgA<sub>1</sub> (slgA) proteaz üretimi de rol oynar. Bu enzim slgA<sub>1</sub>'in Fab ve Fc bağlantısını parçalar (36).

### **2.9.2. Üst solunum yollarının siliyer aktivitesinden korunma**

Nazofarenkste kolonize olan pnömonoklar üst solunum yollarının siliyer aktivitesinden korunarak akciğerlere, sinüslere ve östaki borusuna geçebilirler (36). Sağlıklı akciğerlerden alveollere kadar ulaşan mikroorganizmalar siliyer hücrelerin yardımıyla oradan hızla temizlenir ve böylece enfeksiyon gelişmesi önlenir. Alveolleri döşeyen hücrelerde herhangi bir sebepten dolayı; alerjik reaksiyonlar ya da viral enfeksiyonlardan sonra bölgede ödem oluşur ve grip sonrası siliyer hücreler hasar görürse bakterilerin ortamdan uzaklaşmaları gecikir ve enfeksiyon gelişir (16, 19, 25).

### **2.9.3. Fagositozdan kaçıs**

*S. pneumoniae*'nin hastalığa sebep olmasındaki faktör, konağın fagositik hücrelerinden kaçabilme yeteneğinde olmasındandır. Fagositozdan kurtulmada asıl rolü kapsül oynamaktadır. Bunun oluşumuna neden olan temel mekanizmalar şunlardır;

1. Fagositik hücrelerde kapsüler polisakkaritleri tanıyan reseptörlerin olmaması,
2. Kapsül üzerinde fagositik hücreleri geri iten elektrokimyasal güçlerin olması,
3. Kapsülün, pnömokokun yüzey proteinlerini ve kapsülün altına yerleşen C3b fraksiyonunu dolaşımdaki antikorlardan saklaması,
4. Kompleman basamaklarının hareketsizleştirilmesi (19, 35, 36).

Kompleman basamaklarının hareketsizleştirilmesi olayında, PspA çökmeyi engellerken aynı zamanda da C3b'nin kompleman faktör B ile etkileşim kurarak harekete geçmesini engeller. PspC kompleman faktör H'yi bağlayarak kompleman basamaklarının hareketlenmesini engeller (19).

Fagositozdan korunmada rol oynayan bir diğer bakteriyel komponent ise pnömolizindir. Hücrelerin oksidatif enerji yolunu bozarak bakterinin fagositozu engeller. Fakat pnömolizinin antifagositik özelliği bakteriyi korumada kapsül kadar etkili değildir. Çünkü kapsülsüz bakteriler fagositler tarafından hemen öldürölmektedirler (36).

### **2.9.4. Kompleman aktivasyonu**

*S. pneumoniae*'nin peptidoglikan ve teikoik asit bileşenlerini içeren hücre çeperi inflamatuvar sitokinleri uyarır ve kompleman sistemini aktive eder. Bu tür bir etkinleşme C5a salınımıyla ilişkilendirilir. Böylece bakteriyel yüzeylerdeki kompleman hücre yüzeyine sabitlenirse de sabitlenmese de PMNL için potansiyel bir çekici özellikte olan C5a ortama salınır ve opsonofagositoza neden olur. Antikapsüler antikorların olmadığı durumda bile hücre duvarı polisakkaritlerinin antikorları tarafından klasik yol etkinleştirilir. Böylece alternatif ve klasik yolun aktivasyonu ile yoğun bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Hastalık ve hastalığın şiddeti bununla doğru orantılıdır (19, 36).

İnflamatuvar yanıt oluşmasında pnömolizinler de rol oynar. Bunlar hem direkt olarak hem de antikorların Fc kısmına bağlanıp, antikorlarda yapısal değişikliğe yol açarak komplemanı aktive ederler (36).

### **2.9.5. Kan ve beyin bariyerindeki etkileri**

Pnömonokların BOS'a geçebilmesi, bakterilerin endotel hücrelerle etkileşme yeteneğine bağlıdır. Endotel hücrelere yapışmada peptidoglikan tabaka sorumlu tutulmaktadır (38). İnflamasyonda önemli bir rol oynayan endotel hücreler koagülasyonu harekete geçiren bir faktör (PAF) salgırlar. Bu faktörün oluşmasında etken olan durum pnömonokların hücre duvarı komponentleridir (39). Bunun sonucunda trombositler ve lökositler enfeksiyon bölgesine göç ederler. Hücreler birbirlerinden ayrılır, kan damarlarında yarıklar oluşarak kan-beyin bariyerinde bozulmalar olur. Böylece bakteriler ve fagositler BOS'a geçerler. Endotel hasarında ayrıca kompleman sistemi, IL-1, TNF- $\alpha$  ve prostoglandin sentezi gibi diğer inflamatuvar komponentlerin de sorumlu olduğu gösterilmiştir (40).

### **2.10. Konağın Özgün Savunma Mekanizmaları**

Nazofarenks bölgesine kolonize olan pnömonoklar üstaki borusuna, sinüslere ve bronşlara göç edebilirler. Eğer solunum yollarında herhangi bir hasar yoksa normal konak savunma mekanizmaları ile mikroorganizmalar temizlenebilir. Konak savunma mekanizmaları şunlardır;

**2.10.1. Fagositoz:** Pnömonoklar nötrofiller ve alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilerek akciğerlerden temizlenir. Bu fagositoz olayı ise immunglobulin ve kompleman gibi faktörlerin varlığına bağlıdır. Antikorlar tarafından komplemanın klasik yoldan aktivasyonu C3b'nin oluşumuna neden olur. Pnömonoklara karşı konağın en önemli savunma mekanizmasının bu antikor aracılı komplemana bağlı opsonizasyon olduğu düşünülmektedir (36, 41).

### **2.10.2. Sıvısal immün yanıt**

**2.10.2.1. Pnömonokal kapsül antikorları:** Pnömonok enfeksiyonlarında antikapsüller antikorlar koruyucudur. Enfeksiyon başladıktan 5-8 gün sonra bu antikorlar ortaya çıkar. Çeşitli çalışmalar antikapsüller antikor olması durumunda mikroorganizmanın in-vitro olarak hücre içine alımının ve ölümünün önemli oranda arttığını göstermiştir (19, 42). Antikapsüller antikorların ortaya çıkmasına neden olan etmenler; kolonizasyon, enfeksiyonlar ve aşılama değildir. Pnömoni geçiren hastaların %60-70'inde antikor geliştiği yapılan çalışmalarla ortaya



konulmuştur. Bu oran çocuklarda %25 olarak saptanmıştır. Çocuklarda antikor oranının düşük olma sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte konağın antijen işleme fonksiyonlarında bir bozukluk, bazı IgG alt sınıflarının yapımında yetersizlik veya antijen düzeyinin çok düşük olmasına neden olan immün sistem felci gibi ihtimaller üzerinde durulmaktadır (36). Kolonizasyon sonrasında da doğal enfeksiyonlardan sonra oluşan antikorlar gibi yüksek düzeyde antikapsüler antikor geliştiği yapılan çalışmalar sonrasında ortaya konulmuştur. En fazla enfeksiyon sebebi olan 23 serotipi içeren polivalan aşı ile kişilerin aşılmasından sonra serumdaki antijenlerin %75'ine karşı yaklaşık 5-8 günde hem IgM hem de IgG türü antikorlar serumda saptanabilir. IgG türü antikorlar 1-3 ayda pik yaptıktan sonra giderek azalır ve sonraki birkaç yıl daha kanda kalabilir (43).

Polisakkarit antijenlere karşı immün yanıt yaşla birlikte artış gösterir. İki yaşın altındaki çocuklarda 5 yaşa kadar pek çok pnömokokal polisakkaride karşı koruyucu antikor oluşmaz (36, 44). Bunda anneye ait antikorların varlığı, özel bir B hücre topluluğunun olmaması ve supresör T hücrelerinin baskın olması gibi mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden 5 yaşa kadar olan çocuklarda pnömokoklara bağlı gelişen hastalıklar yetişkinlerden daha fazladır (36).

2.10.2.2. Hücre duvarı antijenlerine karşı gelişen antikorlar: Kobaylarda yapılan çalışmalarla hücre duvarı antijenlerine karşı gelişen antikorların komplemanı aktive edebildiği ortaya konulmuştur. Fakat hücre duvar yüzeyindeki C3b'ye bağlanma yeri maskelendiği için fagositlerdeki alıcılardan korunur. Bunun için de opsonize bakteriler fagosite edilemez. Bununla birlikte bazı araştırmacılar mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte hücre duvarı antikorlarının pnömokoklara karşı koruyucu olduklarını göstermişlerdir (36).

2.10.2.3. PspA'ya karşı antikor oluşumu: Proteaza duyarlı olan bir pnömokokal antijendir. Farelerde yapılan çalışmalarda bazı pnömokok suşlarına karşı PspA antikorlarının koruyucu olduğu belirlenmiştir (36).

2.10.2.4. Salgısal IgA: IgA türü antikorlar komplemanı aktive edebilir. Aşılama yapılan kişilerde aşılama sonrasında nazofarenksde tipe özgü pnömokok taşıyıcılığı sıklığında azalma gözlenmiştir. Bu durumdan salgısal IgA'nın sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (43).

2.10.2.5. C-reaktif protein: CRP'nin fosfokoline bağlanarak pnömokokları opsonize edebildiği farelerle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (43).

### **2.10.3. Kompleman sistemi**

Pnömonokoklar komplemanı hem klasik hem de alternatif yoldan aktive edebilirler ve her ikisi de bakteri yüzeyine C3b kompleman parçasının bağlanması ile sonuçlanır. Komplemanın klasik yoldan aktive olabilmesi için IgM veya IgG antikapsüller antikorlarıyla kaplanmış pnömonokokların olması gerekir. Bu antikorlar olmazsa kompleman in-vitro olarak aktive olamaz. Alternatif yoldan aktivasyonda ise, hücre duvarının teikoik asit komponenti kapsülden daha fazla rol oynar. Meydana gelen C3b molekülleri hücre duvarının yüzeyinde birikir. Kapsül ile maskelenen bu moleküller, fagositik hücrelerdeki alıcılarla birleşmezler ve buna bağlı olarak da etkili bir opsonizasyon meydana gelmez (43).

### **2.10.4. Pnömonokok enfeksiyonuna karşı korunmada dalağın rolü**

Kompleman düzeyi düşük olduğunda, tipe özgül antikorlar bulunmadığında, daha virülen pnömonokok suşları ortamda bulunduğu bakterilerin kan dolaşımından temizlenmesini sağlayan ana organ dalaktır. Dalağın görevini normal şekilde gerçekleştiremediği durumlarda, dalağı alınmış çocuklarda ve yetişkinlerde pnömonokok enfeksiyonu artış gösterir. Kanın dalak içindeki yavaş geçişi ve Billroth'un ve splenic sinüslerin kordonlardaki retikuloendotelial hücrelerin uzun süren teması opsonize edilmeyen parçacıkların nispeten daha etkili bir şekilde atılmasına olanak verir. Splenektomili ya da dalak fonksiyonları bozuk kişilerde hayatı tehdit eden pnömonokok enfeksiyonları ortaya çıkabilmektedir. Orak hücreli anemili çocuklarda pnömonokoksik bakteriyemi ve menenjitin 100 kat daha fazla görülmesinin kompleman anomalilerinden çok splenik disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (19, 36).

## **2.10.5. Pnömonokokal enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler**

**Tablo 1.** Pnömonokokal enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler (19, 20).

<b>DEFEKTİF ANTİKOR ÜRETİMİ</b>	
<b><u>Primer;</u></b> Konjenital agammaglobulinemi Genel Değişken Agammaglobulinemi Selektif IgG subklas eksikliği	<b><u>Sekonder;</u></b> Multiple myelom Kronik lenfositik lösemi Lenfoma HIV enfeksiyonu
<b>DEFEKTİF KOMPLEMAN</b>	
Kompleman azlığı ya da yokluğu (C1,C2,C3,C4)	
<b>YETERSİZ PNL SAYISI</b>	
<b><u>Primer;</u></b> Siklik nötropeni	<b><u>Sekonder;</u></b> İlaçla indüklenen nötropeni Aplastik anemi
<b>PNL FONKSİYONLARINDA AZALMA</b>	
Alkolizm Renal yetmezlik FcdeltaII/R131 aleli reseptörlerinde afinite	Karaciğer sirozu, Kortikosteroid tedavisi
<b>PNÖMOKOKSİK BAKTERİYEMİNİN YETERSİZ KLERENSI</b>	
<b><u>Primer;</u></b> Konjenital aspleni Hipospleni	<b><u>Sekonder;</u></b> Splenektomi Orak hücreli anemi (otosplenektomi)
<b>MULTİFAKTÖRİYEL NEDENLER</b>	
Infant dönemi, yaşlılık Glukokortikosteroid tedavisi Hospitalizasyon Yorgunluk Renal yetmezlik Diabetes Mellitus	Alkolizm Kronik hastalık Malnütrüsyon Karaciger sirozu Soğuğa maruz kalma Stres
<b>TEMAS RİSKİNDE ARTMA</b>	
Kreşler, askeri eğitim kampları	
<b>RESPIRATUVAR ENFEKSİYON ANAMNEZİ</b>	
İnfluenza, diğerleri	
<b>İNFLAMATUVAR DURUMLAR</b>	
Sigara içiciliği Astım	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)

## 2.11. Epidemiyoloji

*S. pneumoniae*, nazofarenksteki normal flora elemanlarından biridir ve hayatın çok erken safhasından itibaren kolonize olmaya başlar (18, 21, 25). Hem kapsüllü suşlar hem de kapsülsüz suşlar kolonizasyon yapma özelliğine sahiptirler. Kapsüllü suşlar nazofarenksin, kapsülsüz suşlar ise genellikle üst solunum sisteminin normal flora bakterileridir (11). Fakat nazofarengeal bölgedeki mukozalarda yerleşmiş olan pnömokoklar her insanı hasta etmez. Ancak insandaki immün sistem zayıfladığında hayatı tehdit edici hal alır ve bu durumda da vücut tarafından yeterli derecede karşı konulamaz (16, 45). Pnömokokun yayılımı damlacık yolu ile olur. Toplumdaki pnömokok taşıyıcılığının ve yayılma oranının sağlıklı çocuklarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Taşıyıcılık mevsimlere, yaşa ve çevre şartlarına bağlı olarak artış gösterir ve toplumun %70'ine kadar ulaşabilir. Sıklıkla kış aylarında ve virüs enfeksiyonlarının olduğu durumlarda görülür (21, 23, 46). Çocukluk ve yetişkinlik çağları boyunca aralıklı olarak kolonizasyon gelişir. Nazofarengeal kolonizasyon yaşamın ilk aylarında artmakta, 3 ile 5 yaşlarından sonra ise düşmeye başlamaktadır (47). Yapılan çalışmalarda çocuklardaki taşıyıcılığın erişkin taşıyıcılığından daha fazla olduğu saptanmıştır (2, 16, 21, 25, 48). Okul öncesi çocuklarda taşıyıcılık %38-60, ilkokul çocuklarında %29-35, 6-8. sınıf çocuklarda %9-25, erişkinlerde ise evde çocuk varsa %18-29, yoksa %6 oranındadır (49).

Risk altındaki kişiler:

1. Yaşamlarının altıncı aylarındaki infantlar,
2. İmmün sistemleri yeterince olgunlaşmadığından 2 yaşa kadar olan bebekler,
3. Zayıf immün sistemleri nedeniyle 65 üstü yaşlı kişiler,
4. Kronik hastalığı olanlar,
5. Dalağı olmayan (alınan) insanlar,
6. Antibiyotik kullanımının yaygın olduğu popülasyonlar,
7. Sigara içme alışkanlığı olanlar,
8. Serotip 6A, 6B, 9, 14, 19F, 23F ile gelişen pnömokok enfeksiyonları,
9. Yakın temas ve kalabalık yaşam koşulları durumunda kişiden kişiye geçebilir (19, 45, 46, 50). Bu grupta risk altında olan kişiler;
  - Çocuk kreşleri,
  - Askeri kamplar,
  - Hapishaneler,

- Bakım evleri,
- Düşkünler evi,
- Kardeş sayısının fazla olması (16, 21, 46).

Okullardaki ve işyerlerindeki temaslar genellikle epidemiyeye yol açmaz (19, 21).

Organizma bazı savunma mekanizmaları ile *S. pneumoniae*'nin yerleşmesini önlemeye çalışır. Bu mekanizmalar;

1. Alt solunum yollarında toplanan sekresyonların uzaklaştırılmasında etkin bir rol oynayan öksürük refleksi,
2. Yiyeceklerin ve enfekte sekresyonların aspirasyonunu engelleyen epiglottal ve öksürük refleksi,
3. Mikroorganizmaların bronş epitelinde yüzeysel mukozaya yapışmasını ve orada sınırlandırılmasını sağlayarak alt solunum yoluna ulaşmasını engelleyen mukus tabakası,
4. Farenkse kadar uzanan ve yukarı doğru mukus hareketini sağlayan solunum epitelindeki kirpikler,
5. Terminal bronş ve bronşiolardan lenfatik drenajı sağlayan sistemin varlığı,
6. Alveolar makrofajların temizleme fonksiyonu (23, 51).

Nazofarenkste kolonize olan *S. pneumoniae* buradan yayılarak pnömoni, menenjit, otitis media, sinüzit, KOAH alevlenmesi gibi değişik enfeksiyonlara da neden olabilirler. Akut pürülan menenjitler içerisinde pnömokoksik menenjitler mortalitesi en yüksek olanıdır ve acil antibiyotik tedavisini gerektirir. Pnömonoklara bağlı gelişen pnömonilerin %25-35'i hastaneye yatırılarak izlemi gerektirecek düzeyde tehlikeli seyrederek (13). ABD'de yılda 13.000 bakteriyemi, 700 menenjit, 5.000.000 otitis media ve bunlara bağlı olarak 200 ölüm gözlenmektedir (49).

Türkiye'de alt solunum yolu enfeksiyonları, tüm yaş gruplarında ölüme neden olan ilk 20 hastalık arasında, %4.2 ile beşinci sırada iken; bu oran 14 yaşın altındaki kişilerdeki ölümler arasında %14'e yükselmektedir. Toplum kökenli pnömonisi bulunan 5 yaş altındaki çocukların tedavi maliyeti her yıl yaklaşık 8.5 milyon dolara ulaşmaktadır. Yine 5 yaş altı ölümler ülkemizde 13.253 olarak bildirilmiştir. Bunların %14'ü pnömoniyeye bağlıdır (52).

Ülkemizde 5 yaş altındaki çocuklarda pnömokokka bağlı olarak gelişen menenjitin görülme oranı 3-5/100.000 dir. Bu oran yaklaşık olarak her yıl 550 olguya karşılık gelmektedir. Olgu fatalite oranı ise 2 yaş altında %5.4, daha büyük çocuklarda %4.5, toplam 5 yaş altı ölen olgu sayısı yaklaşık 35 olarak hesaplanmıştır. Bir menenjitli çocuğun ortalama maliyeti ise 1000 Amerikan Doları olarak saptanmıştır. Her yıl 5 yaş altı 5.6 milyon çocukta akut otitis media görülmekte ve bu çocukların 25.000'i cerrahi veya medikal tedavi almak için

hastaneye yatırılmaktadır. Her bir otitis media olgusunun tedavi maliyeti ise yaklaşık 30 Amerikan Dolarıdır (52).

*S. pneumoniae* kapsüllerindeki polisakkarit yapısına göre 90 serotipi bulunmasına rağmen, bu serotiplerin ancak bir kısmı enfeksiyon gelişmesine neden olmaktadır (16, 44, 53). Enfeksiyondan sorumlu olan en önemli kapsül serotipleri;

1. Yaşamının ilk ayındaki infantlarda 6A, 6B, 14, 18, 19B ve 23F,
2. Bebek pnömonilerinde 14,
3. Çocuklarda 6A, 14, 19F VE 23F serotipleri öncelikli olarak saptanmakta olup, bunlar dışında ayrıca 4, 6B, 9V, 12F, 18C, 19A serotiplerinin de izole edildiği bildirilmektedir,
4. Erişkinlerde ise en sık izole edilen serotipler 3, 6A ve 19F olmakla birlikte 1, 4, 6B, 7F, 8, 9N, 9F, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 20, 22F ve 23F serotipleri de izole edilmiştir.

Pnömonokok enfeksiyonlarının %80'inden bu serotipler sorumludur ve pnömokok aşılı da 23 farklı serotipin kapsüller polisakkarid antijenlerini taşır (21, 54).

*S. pneumoniae* suşlarının serotipleri enfeksiyon bölgesine göre de değişiklik göstermektedir. Üst solunum yollarında 6, 14, 19 ve 23 serotipleri daha yaygın iken alt solunum yollarında 1, 3, 4, 7 ve 14 en yaygın serotiplerdir (16).

Serotipler ile antibiyotik direnci arasında da ilişki bulunmaktadır. Penisiline yüksek düzeyde dirençli suşlar çoğunlukla 6, 9, 14, 19 ve 23 serogruplarındandır ve bu suşlar invaziv enfeksiyonlu hastalardan ve çocukluk yaş grubu hastalardan daha sık izole edilen gruplardır. Serogruplardan 6, 10 ve 23 çocuklarda daha çok kan ve BOS'dan, erişkinlerde ise serogrup 1, 4, 14'ün ön planda izole edildiği bildirilmiştir. Serotip 3'ün erişkinlerde diğer serotiplerle kıyaslandığında fatal seyirli enfeksiyonlardan sorumlu olduğu, serotip 1 ile oluşan enfeksiyonların ise daha düşük oranda ölümle seyrettiği bildirilmiştir. (16, 34).

Serotip 3 oldukça geniş (>3mm) ve mukoid, 1 ve 14 küçük çaplı (<1 mm) koloniler oluştururlar. Serotiplerin dağılımı yaşa, enfeksiyon bölgesi ve coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterir. Her serotipin farklı bir invazyon özelliği vardır. Bazı serotipler belirli bazı enfeksiyonlardan daha sık elde edilir ve yine bazı serotipler, yüksek düzeyde dirençli iken bazıları da çoğul dirençlidir. Ülkemizde çocuklarda hangi serotiplerin pnömokoka bağlı gelişen hastalıklarda etken olduğu, hangi serotiplerin daha dirençli olduğu henüz netleşmemiştir. Fakat yapılan bazı çalışma sonuçlarına göre 9 ve 10 serotiplerinin penisiline yüksek derecede dirençli olduğu, serotip 9'un çoklu direnç gösterdiği bildirilmiştir (11). 2003-2004 yılları arasında Ankara'da 212 adet pnömokok suşu ile yapılan bir çalışmada; penisiline

orta ve yüksek düzeyde dirençli suşlarda serogrup dağılımında serogrup 19 (%20.4), serogrup 23 (%16.5) ve serogrup 9 (%7.9) en fazla izole edilen gruplar olmuşlardır (55).

Pnömonoklarda çapraz direnç makrolid grubu antibiyotiklerde saptanır. Eritromisine dirençli olan suşlar klaritromisin, azitromisin gibi diğer makrolid grubu antibiyotiklere de dirençli olurlar (16).

**Tablo 2.** Çeşitli ülkelerde izole edilen *S. pneumoniae* suşlarının serotipleri (16, 34).

Ülke	Serotip/serogrup
A.B.D.	6B, 14, 19F, 23F
A.B.D.	1, 5, 6B, 6A, 14, 33F, 23F, 19 F
Hollanda	19F, 6B, 6A, 9V, 23F
Fransa	18C, 14, 6B, 19F, 19A, 9V, 23F, 1, 7F, 9A, 38
Fransa (PDSP)	6B, 14, 19A, 23F
Çekoslovakya	3, 19F, 9V, 23F, 1, 14, 4
Danimarka	1, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
Yunanistan	6B, 19F, 23F, 14, 18C
Finlandiya	6B, 23F, 19F, 6A
Hindistan	6, 14, 19, 15
Vietnam	19, 23, 14, 6, 18
Endonezya	6, 23, 15, 33, 19, 12, 3
Kenya	13, 15, 14, 6B, 19F, 3
Brezilya	14, 6B, 6A, 19F, 10A, 23F, 18C
Kanada (Quebec)	14, 6B, 4, 19A, 23F
Hong Kong	14, 6B, 23F, 18C, 9V, 19F, 3

**Tablo 3.** Ülkemizde izole edilen *S. pneumoniae* suşlarının serotipleri (16).

Araştırmacı	Bölge	Yıl	Serotip
Kanra ve ark.	Ankara	(1997)	19, 6, 16, 9, 23
Kanra ve ark.	Ankara	(1998)	6A, 14, 19F, 23F
Şener ve ark.	Ankara	(1998)	23, 19, 9, 14, 6
Eşel ve ark.	Kayseri	(2001)	19, 23, 14, 1
Eşel ve ark.	Kayseri	(2002)	19, 1, 6, 23, 3, 15, 4, 7
Yenişehirli ve ark.	Ankara	(2003)	19, 23, 9, 6, 14, 15, 1, 20
Pınar ve ark.	Ankara	(2004)	23B, 19A, 19F, 14, 6A, 9V
Gürol ve ark.	İstanbul	(2004)	19F, 6B, 4, 14, 16F
Bayraktar ve ark.	Malatya	(2005)	19, 23, 18
Altun ve ark.	Ankara	(2006)	1, 6, 9, 14, 19, 23
Yalçın ve ark.	İstanbul	(2006)	23, 19, 6, 9, 1, 14, 18, 4
Fırat ve ark.	Malatya, Kayseri, Trabzon	(2006)	23, 19, 14

Avustralya'daki bir hastadan hem penisiline hem de tetrasikline aynı zamanda dirençli bir pnömokok suşu izole edilmesinden bu yana 1980'li yılların sonlarından başlayarak dirençli pnömokoklar tüm dünyada artan bir sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır (13, 46, 56, 57). Pnömokoklarda penisiline direnç bazı Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde %60, bazı Asya ülkelerinde %80'lere ulaşmaktadır (57). Türkiye'de ilk olarak 1992 yılında Tunçkanat ve ark. (58) tarafından penisiline dirençli pnömokok suşları bildirilmiştir. Ülkemizde Türkiye genelini yansıtan veriler bulunmamaktadır. Fakat yapılan lokal çalışmaların sonuçlarına göre %7.8-38.7 dolaylarında orta derecede, %0-10.8 dolaylarında da yüksek direnç mevcuttur (59). Özellikle de bakımevlerinde bulunan bireylerden izole edilen suşlarda penisilin direncinin yüksek olduğu belirtilmektedir. Direnç oranları coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermekle birlikte aynı bölgede zaman içinde de değişiklik olabilmektedir (46). Penisilin direncinin her geçen gün artması, pnömokok enfeksiyonlarının özellikle de menenjit gibi ciddi hastalıkların tedavisinde problem oluşturmaktadır. Bu yüzden de penisilin duyarlılığının belirlenmesi önem arz etmektedir (60).

Türkiye'de pnömokokların penisiline direnç oranları ile ilgili yapılan çalışmaların bir kaçından söz edecek olursak; Gür ve ark. (61) 1994 yılında Ankara'da yapmış oldukları çalışmada 29 suştan %30'unu orta dirençli, %17'sini yüksek dirençli bulmuşlardır. Öngen ve ark. (62) 1994-1995 yıllarında İstanbulda yaptıkları çalışmada %34 orta düzeyde direnç saptarken, yüksek düzeyde dirence rastlamamışlardır. Erdem ve ark. (9) 2002 yılında Sivas'ta 40 suşta yaptıkları çalışmada %17.5'i orta düzeyde dirençli, %2.5'i yüksek düzeyde dirençli, Aydemir ve ark. (13) 2003-2004 yıllarında 155 suşta yaptıkları çalışmada %15.5'i orta düzeyde dirençli, %1.3'ü ise yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur. Sürücüoğlu ve ark. (15) 2004 yılında Manisa bölgesinde 145 suş üzerinde yaptıkları çalışmada %18.6 orta düzeyde direnç, %51.4 yüksek düzeyde direnç saptamışlardır. Eyigör ve ark. (59) 2002-2004 yıllarında 83 suşta yaptıkları çalışmada %35'ini düşük düzeyde, %1'ini yüksek düzeyde dirençli bulmuşlardır.

Pnömokoklarda giderek artış gösteren penisilin direnci yalnızca ülkemiz açısından değil tüm dünyada da sorun haline gelmiştir. Direnç artışı Güney Afrika'da 1979'da %4.9 iken, 1990 yılında %14.4 ve 1996 yılında da %40 düzeylerine ulaşmıştır. Başka ülkelerde de penisilin direnci sürekli artış göstermektedir. Fransa'da 1984-1986 yıllarında penisilin direnci %1.1 iken, 1990 yılına kadar aşamalı artış göstererek %12 düzeyine ulaşmıştır. 1997-1998 yıllarında ise %41-55 arasında değişen bildirimler yapılmıştır (1).

European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)'ın 2006 verilerine göre yüksek düzeyde penisilin direncinin Belçika'da %10, Finlandiya'da %12 ve İrlanda'da



%16 olduğu belirtilmektedir. Güney Avrupa'da İtalya, Malta ve Bulgaristan'da penisilin direncinin %7'nin altında, Kıbrıs, İsrail, Romanya ve İspanya'da %25'in üzerinde, İsveç, Norveç gibi ülkelerde ise %1 civarında olduğu bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bazı bölgelerde bu oranın %40 hatta daha üzerinde, Kanada'da ise %10-20'ler seviyesinde olduğu belirtilmektedir.

Penisilin direncinin Uzak Doğu'da %80'lere ulaştığı tespit edilmiştir. Avrupa'da yapılmış diğer çalışmalarda ise penisilin direncinin Macaristan'da %60 ve İspanya'da %53.4 olduğu belirlenmiştir (16)

Penisiline dirençli pnömokok sıklığının tüm dünyada artmasından başlıca sorumlu olan mekanizmalar; dirençli pnömokok klonlarının farklı coğrafi bölgelerde yayılımı ve penisilin bağlayan proteinleri (PBP) değişikliğe uğramış olan pnömokokların antibiyotik baskısı altındaki popülasyondan seçilmesi olarak gösterilmektedir (63).

Dünya çapında yayılımı ilk kez gösterilen dirençli pnömokok klonu İspanya<sup>23F</sup>-1'dir. İspanya'da 1980'lerin başında tanımlanan bu klon penisilin, kloramfenikol ve tetrasikline (bazı suşlarda eritromisine de) dirençlidir. Bu klonun Amerika Birleşik Devletleri, Güney Afrika, İngiltere, çeşitli Avrupa ülkeleri ve Uzak Doğu ülkelerinde de saptanması, klonun kıtalararası yayılımına işaret etmektedir. Bu klonun serotip 19F, 14, 19A, 9N, 3 ve serogrup 6 varyantları dünyanın çeşitli bölgelerinden rapor edilmiştir.

İspanya<sup>6B</sup>-2 klonu ilk kez 1980'lerin sonuna doğru İspanya'da saptanmış, takibeden yıllarda İzlanda'da çocuk olgularından izole edilen dirençli pnömokokların %75'ini oluşturduğu belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Güney Amerika ve Uzak Doğu'da yayılım gösteren bu klonun serotip 14, 9A ve 19 varyantları bulunmaktadır (63).

ABD'de 6 yaşın altındaki çocuklardaki bakteriyemi olgularının %88'i, menenjit olgularının %82'si, akut otitis media olgularının %70'inde PCV7 içeriğindeki 7 serotipten birisi sorumlu gösterilmiştir. 2000 yılında rutin uygulamaya sokulan PCV7 aşısından sonra yapılan sürveyans çalışmasında invaziv pnömokok enfeksiyonlarının 5 yaşın altındaki çocuklarda %94, 5 yaş üzerinde ise %25 azaldığı bildirilmektedir. Aşı sonrasında aşı serotiplerine bağlı akut otitis media Finlandiya'da %57, herhangi bir serotipe bağlı akut otitis medianın %34, pnömoninin ise %20 azaldığı bildirilmektedir. Gambiya'da aşı sonrası pnömonilerin %37, çocuk ölümlerinin ise %16 azaldığı belirtilmektedir (64).

ABD'de yapılan çalışmalarla PCV7'nin invaziv pnömokok enfeksiyonlarındaki koruyucu etkinliği tam aşıllılarda %97.4, kısmi aşıllılarda %85.7 ve aşı dışı serotiplerde %50 kadardır (64).

## **2.12. Pnömonoklarda Penisilin Direnci**

Pnömonoklarda ilk tercih edilen antibiyotik penisilindir. Tüm dünyada penisiline karşı direnç gittikçe artmaktadır (11, 59). İlk defa 1965 yılında Boston'da penisiline hassasiyeti azalmış pnömonok soyutlanmıştır (65). 1967 yılında Papua Yeni Gine'den ve Avustralya'dan ilk penisiline dirençli örnekler izole edilmiştir (66, 67).

1977 yılında Güney Afrika'da kloramfenikol ve eritromisine direnç gösteren çoğul dirençli pnömonoklar bildirilmiştir (68). Farklı sınıftan olan 3 veya daha fazla antibiyotiğe dirençli pnömonoklar çoğul dirençli olarak kabul edilmektedir (56, 57). 1978 yılında Afrikanın Durban bölgesinde suşların %15'inin çoğul dirençli olduğu bildirilmiştir (16). 1980'li yıllarda dünyanın birçok ülkesinde yüksek düzeyde ve çoklu antibiyotik direnci görülmeye başlanmış ve her geçen gün de penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli izolatlar artmaktadır. Hatta dünyanın bazı bölgelerinde tehlike sinyalleri verecek boyutlara ulaşmıştır (1, 57, 67). Penisiline dirençli izolatların diğer beta laktam antibiyotiklere de dirençli olmasına neden olabilmesi önemli bir problemdir (69, 70). En sık penisilin, makrolid ve sulfamethoksazole karşı çoğul direnç görülmektedir (11). Direnç oranları ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede bölgeden bölgeye antibiyotik kullanma özelliklerine ve sosyo-ekonomik şartlara bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (71, 72).

### **2.12.1. Penisilinler**

Penisilinler ilk kez 1929 yılında Sir Alexander Fleming tarafından *Penicillium notatum* isimli küfün bakteri üremesini inhibe etmesini gözlemi sonrası keşfedilmiştir. Florey, Chain ve arkadaşları tarafından 1939 yılında saflaştırıldıktan sonra 1941 yılında klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Bu yıllardan itibaren bugün hala birçok enfeksiyonun tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotik olma özelliğini devam ettirmektedir. Zamanla bakterilerdeki direnç sorunu nedeni ile onlarca yeni türevi elde edilmiştir (73).

### **2.12.2. Penisilin yapısı ve etki mekanizması**

Penisilin temel kimyasal yapısı, bir beta-laktam halkası, bir tiazolidin halkası ve bir yan zincirden oluşmaktadır. Beta-laktam ve tiazolidin halkasının oluşturduğu yapı 6-aminopenisilanik asit (APA) adını alır. Tiazolidin halkasına bir karboksil, beta-laktam

halkasına ise bir amin grubu bağlanır. Antibakteriyel etki için bu yapının bütünlüğünün bozulmaması gereklidir. Antibakteriyel etkiyi beta-laktam halkası sağlar (73).

Penisilinler bakterisidal etki gösterirler. Etkileri aktif bölünme geçiren bakterilerde hücre duvarı yapımına katkıda bulunan bazı enzimleri inhibe etmektedir. Peptidoglikan hücre duvarındaki peptid zincirleri arasında çapraz bağları oluşturan enzimler olan PBP'ye bağlanarak transpeptidasyonu inhibe eder ve peptidoglikan çatının yapımını önler. Ayrıca, bu antibiyotikler bakterilerin endojen otolitik sistemini harekete geçirip hücrenin erimesini ve ölümünü başlatırlar (73).

### **2.12.3. Penisilin direncinin tanımı**

Penisilin direnci için 1 µg oksasilin diskleri kullanılmaktadır (56, 74). Oksasilin zon çapı  $\geq 20$  mm duyarlı,  $19 \leq$  olanlarda MİK bakılması gerekir. Dirençli suşlardan yapılan E-test MİK değerini tespit etmek için %5 koyun kanı eklenmiş Muller-Hinton agar kullanılır (56, 65). Menenjit dışı parenteral uygulamalarında 2010 yılındaki Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre MİK değerleri  $\leq 2$  µg/ml olanlar duyarlı, MİK = 4 µg/ml olanlar orta düzeyde penisiline dirençli, MİK  $\geq 8$  µg/ml olan suşlar yüksek düzeyde penisiline dirençli olarak tanımlanır. Oral penisilin uygulamalarında ise 2010 yılındaki CLSI kriterlerine göre MİK değeri  $\leq 0.06$  µg /ml'ye olanlar penisiline duyarlı, 0.12 µg /ml ve 1µg/ml arasında olanlar orta duyarlı, MİK  $\geq 2$  µg /ml olanlar yüksek düzeyde penisiline dirençli olarak kabul edilmektedir (75, 76). Penisiline dirençli pnömokok enfeksiyonlarında hastalıklar penisilin ile tedavi edilemez. Orta düzeydeki dirençli suşlarla olan menenjit dışındaki enfeksiyonlar ise penisilin ile tedavi edilebilmektedir (13).

### **2.12.4. Direnç mekanizması**

Beta-laktamaz oluşturmayan bakteri türlerindeki penisiline direnç gelişimi antibiyotiğe afinitesi azalmış yüksek molekül ağırlığı olan PBP gelişmesi ile oluşur (57, 67, 77, 78). Pnömonokların hücre zarında PBP olarak adlandırılan enzimler vardır. Bu enzimler hücre duvarının peptidoglikan sentezini gerçekleştiren transglikolasyon, yüksek moleküler ağırlıkta transpeptidaz ve düşük moleküler ağırlıkta karboksipeptidaz gibi biyokimyasal tepkimelerde ve hücre duvar sentezinde rol oynar. Hücre duvarında inaktif olarak peptidoglikan hidrolaz gibi bazı otolitik enzimler bulunur. Beta-laktam antibiyotiklerin hücre erimesine neden olabilmesi için PBP'lerin kovalen bağlar oluşturmaları neticesinde PBP'lerin otolizinler

üstündeki baskılarının ortadan kalkması ve bu enzimlerin aktive olması gerekir (77). Penisilin direncinin meydana gelebilmesi için, PBP'lerden birinde veya daha fazlasında mutasyon olması gerekir. (56, 78, 79). Mutasyon sonucunda ise bu proteinler beta-laktam afinitesinde azalmaya yol açar. Direnç düzeyi, mutasyona uğrayan PBP'lerin sayısı ile doğrudan ilişkilidir (56). Penisiline duyarlı pnömokok suşlarında PBP 1A (98.000 Da), 1B (95.000 Da), 2A (81.000 Da), 2B (79.000 Da), 2X (85.000 Da) ve 3 (43.000 Da) olarak numara verilen ve belirtilen ağırlığı olan altı tip PBP bulunmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı oluşan direnç PBP 1A ve PBP 2X değişiklikleri ile ortaya çıkar. Penisilin direnci için ise PBP 2B değişikliğinin olması gerekmektedir (16, 67, 77). PBP 2B'de meydana gelen değişiklik penisiline düşük düzeyde direnç gelişmesine neden olurken, PBP 2X'deki değişiklikler yüksek düzeyde dirence neden olurlar. PBP'lere beta-laktam antibiyotikler R1 yüzeyleri ile bağlanırlar. Her bir beta-laktam antibiyotik için PBP'lerin farklı bağlanma afiniteleri vardır (16, 77). Etkilenen PBP sayısı ne kadar fazla ise o kadar yüksek direnç gelişir. Değişiklik birden fazla PBP'de olur. Bu nedenle yüksek direnç birden bire değil kademe kademe gerçekleşir. Penisilinlere direnç derecesi ne kadar artarsa diğer antibiyotiklere de direnç o kadar fazla olur (56). Değişmiş PBP'leri kodlayan genlere pnömokoklarda "mozaik gen" denmektedir. Mozaik genlerde konak hücre DNA segmentlerinin arasında viridans streptokoklar gibi dirençli bir konaktan alınan DNA segmentleri bulunmaktadır (73, 77). Kazanılan DNA ile alıcı DNA arasındaki farklılık %25-30'un altında olursa transformasyon değişim oluşturabilir ve mozaik genlere bağlı direnç meydana gelir. Bu durum da transformasyon yolu ile aktarılabilir direncin ancak birbirine yakın türler arasında olabileceğini göstermektedir (77).

Pnömokoklarda ortaya çıkan direnç başlıca üç yolla yayılmaktadır. Bunlar;

- 1. Direnç genleriyle yayılım:** Pnömokokların taksonomik olarak yakın oldukları *Streptococcus viridans* gibi bakterilerin DNA'sının duyarlı pnömokoklar tarafından alınarak penisilin direnci kazanılmasıdır. Bu mutasyon yeni kuşaklara da aktarılabilir (77).
- 2. Horizontal yayılım:** Mozaik PBP genlerinin duyarlı suşlar arasında aktarımı ve yeni mozaik genler vasıtasıyla direncin yayılımıdır (67, 77).
- 3. Klonal yayılım:** Penisiline direnç geliştirmiş pnömokok klonlarının bireyler arasında aktarımıdır. Horizontal ve klonal yayılım, toplu yaşam koşullarında ve aile içi yakın temas maruz kalanlarda sıklıkla görülmektedir (67, 77).

Günümüzde dirençli pnömokokların genetik yakınlığını araştırmak amacı ile başvurulan yöntemler arasında PBP genlerinin PCR-RFLP profilleri, PFGE (pulsed field gel electrophoresis), MLST (multilocus sequence typing) sayılabilir. Bu yöntemler kullanılarak

pek çok ülkede yapılan çalışmaların sonucunda bazı dirençli pnömokok suşlarının bir ülke içinde veya ülkeler hatta kıtalar arasında klonal olarak yayıldığı belirlenmiştir. Tüm çalışmalardan elde edilen sonuçlar 1997 yılında kurulan “Pneumococcal Molecular Epidemiology Network” (PMEN) tarafından değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme sonucunda günümüzde global yayılım gösteren dirençli 26 pnömokok klonu tanımlanmıştır. Bu çalışmalar dirençli pnömokok popülasyonlarının oldukça dinamik olduğunu ve direncin ortaya çıkışında dirençli klonların yayılımı, direnç genlerinin kazanılması gibi genetik olayların önemli rol oynadığını göstermiştir (63).

### **2.13. Pnömokokların Oluşturduğu Hastalıklar**

*S. pneumoniae*, bakterileri nazofarengeal bölgeden orta kulağa, sinüslere, soluk borusuna, bronşlara ve akciğerlere yayarak enfeksiyonlara neden olabilir. Etken hematogen yayılma ile merkezi sinir sisteminin, kemiklerin, eklemlerin, kalp kapaklarının, peritoneal alanlarının enfeksiyonuna neden olabilir (19).

Başlıca görülen hastalıklar;

#### **2.13.1. Pnömoni**

Pnömokok tüm dünyada çocuklarda, kronik hastalığı olanlarda ve yaşlılarda yüksek oranda hastalığa ve ölüme neden olan pnömoni etkenidir (66, 80, 81) Her yıl dünyada 10 milyon çocuk hayatını kaybetmektedir ve bu ölümlerin 1/5'i pnömokok nedeniyle olmaktadır. Pnömokok ağır pnömoni etkenlerinin yarısını oluşturur (64). Toplum kaynaklı pnömoni genellikle 50'li yaşların ortası ile 60'lı yaşların sonları arasında daha sık görülmektedir (80). *S. pneumoniae* hastane enfeksiyonlarındaki etkenler arasında %8 iken, toplum kaynaklı pnömonilerde bu oran %60'a çıkmaktadır (49). Toplumda gelişen pnömonilerde, 100'den fazla etken sorumlu olmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışma verilerinde pnömokok en sık izole edilen bakteridir (82, 83).

Yaşlı ve hastalığı olan bireylerde, pnömoni gelişmesini kolaylaştıran faktörler arasında patojen olan mikroorganizmaların miktarı, virülansı ve savunma mekanizmalarının bozulması bulunmaktadır. Nazofarengeal sekresyonların aspirasyonu, patojenlerin inhale edilmesi ve kan dolaşımı, mikroorganizmaların akciğerlere taşınmasını kolaylaştırır. Dünya genelinde yeni pnömoni tanısı alan tüm olguların %95'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (80, 84).

### **2.13.2. Menenjit**

Tüm yaş gruplarındaki bakteriyel menenjitin en sık etkeni pnömokoklardır (48, 85). Bakteri sinüslerden veya orta kulaktan ya doğrudan ya da kan yolu ile meninkslere ulaşır (26). Hayatı tehdit eden bir enfeksiyon olduğu için erken tanı ve tedavi hastalık için önem arz etmektedir (85). Etkin tedavi uygulansa bile bakteriyel menenjitlerde ölüm hızı yenidoğanlarda, 60 ve üzeri yaşlarda, *S. pneumoniae* ve aerop gram negatif bakterilerin etken olduğu durumlarda artmaktadır. Yaş bakteriyel menenjitler için risk faktörlerinden birisidir. Bakteriyel menenjitlerin 2/3'sinin 5 yaş altındaki çocuklarda olduğu bilinmektedir (82). Yaşın dışında İnfeksiyon olasılığını arttıran başka risk faktörleri de mevcuttur. Örneğin kafa taban kırığı nedeniyle BOS sızıntısı olan vakalar, anatomik veya fonksiyonel asplenisi olanlar veya insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olan vakalar bunlar içinde sayılabilir (86).

### **2.13.3. Akut otitis media**

Yetişkinlerde ve erişkinlerde orta kulak iltihabına en sık neden olan etken *S. pneumoniae*'dir (26, 87). Özellikle 6 ay ile 4 yaş arasındaki çocukları içeren çalışmalarda %40-50 oranında *S. pneumoniae* etken olarak saptanmıştır. Tüm olgular içinde ise bu oran %30-40 civarındadır (83).

### **2.13.4. Sinüzit**

Akut olarak gelişen sinüzite yol açan en önemli iki etkenden birisi pnömokoklardır (1, 26). Akut maksiller sinüziti olan bir kişiden yapılan kültürlerde üreyen bakterilerin %20-40'ını pnömokoklar oluşturur. Mukozalarda allerjik ya da viral enfeksiyonlar nedeniyle konjesyon gelişirse etkenin yerleşmesi kolaylaşır (26, 83).

### **2.13.5. Diğer hastalıklar**

Lober pnömoni komplikasyonu olarak pnömokoksik plevra ampiyemi, akciğer absesi, bronşit, anjin, sepsis, keratit, konjuktivit, kronik bronşitlerin akut şiddetlenmesi daha seyrek olarak artrit, pelvik inflamatuvar hastalık (PID), bartolinit, endokardit, perikardit, peritonit, spondilit, vertebral osteomyelit, spinal epidural abse, nazokomiyal epiglottit, yumuşak doku

enfeksiyonları, sellülit görülebilmektedir. Dalağı alınan hastalarda ise 24-48 saat içinde ölüme götürebilen fulminan pnömokoksik sepsis gelişebilmektedir (20, 83).

## **2.14. Tanı**

**2.14.1. Örneklerin toplanması:** Kültür için kan, yayma preparatlarında ve kültürlerde pnömokokları gösterebilmek için ise balgam örneği kullanılır (18). Pnömoni olgularında balgam kanlı, paslı ve yapışkan görünümde iken daha sonra irinli nitelik kazanır (27). Beyin omurilik sıvısı santrifüj edildikten sonra dipte kalan çökeltiden hazırlanan preparatlar menenjit olguları için, sürüntü ve akıntı örnekleri ise otitis media ve sinüzit olguları için alınır (18, 27).

**2.14.2. Boyalı preparatlarla direkt inceleme:** Gram boyama yapılmış preparatlar incelendiği zaman mum alevi görünümünde ve etrafında belirgin ya da az belirgin kapsül boşluğu olan gram pozitif diplokoklar görülür (18, 20).

**2.14.3. Kültür:** %5 koyun kanlı agara yapılan ekimler %5-10 CO<sub>2</sub>' li ortamda 24 saat inkübe edildikten sonra gram pozitif, alfa hemoliz yapmış pnömokok kolonileri ortaya çıkar. Bu kolonileri alfa hemolitik streptokok kolonilerinden ayırabilmek için bazı deneyler yapılır. Pnömokoklar inülini fermente ederler, safra veya safra tuzlarında erirler ve optokine duyarlıdırlar (18, 27).

**2.14.4. Kapsül şişme testi (Quellung test):** Tipe özgül serumlar pnömokokların tip tayininde kullanılmaktadır. Tip tayini yapabilmek için bir damla koloni süspansiyonu, serum ve çini mürekkebi ile karıştırılarak yayılır. Hazırlanan bu preparatlara alev ya da alkolde tespit edilir. Metilen mavisi ile boyanır kapsül şişmeleri olup olmadığına bakılır. Kapsül şişmesine neden olan serum tipi o pnömokokun tipini belirler (18).

**2.14.5. Hayvan deneyleri:** Pnömokok içeren balgam, irin gibi maddeler veya kültürden az bir kısım farelerin peritonları içerisine verilirse 24-48 saat içinde fareler sepsis nedeniyle ölürlür. Bakteri bunlardan alınan kan kültüründen soyutlanabilmektedir (18).

**2.14.6. Antijen aranması ve lateks testi:** Bakteri elde edilemeyen menenjit olgularında BOS santrifüje edilir. Üstte kalan santrifüj sıvısının berrak kısmı, ince bir tüpe

konur ve üzerine tabaka oluşturacak şekilde tipe özel anti serum eklenirse uygun tipten olan enfeksiyonlarda bir presipitasyon bulanıklık halkası görülebilir. Karşıt immunoelktroforez (CIE) ile pnömokoklar tiplendirilebildikleri gibi bu yöntem ile vücut sıvıları (BOS, eklem sıvısı vb.) içerisinde pnömokok antijenleri araştırılarak hastalık tanısı konulabilir. Kemoterapi uygulanan ve bu nedenle bakteri üretilmeyen hastaların serumları ve diğer vücut sıvılarında antijen saptayarak tanı koymanın değeri vardır. Yavaş iyileşen hastaların idrarlarında kapsül polisakkaridine birkaç gün süre ile rastlanılabilir (18, 88).

**2.14.7. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR):** Hızlı tanı yöntemidir. Enfeksiyon ajanının sayısının az olduğu durumlarda bile saptanabilir. Kültür ve lateks aglütinasyon testleri negatif hastalarda oldukça önemli bir yeri vardır (89).

**2.14.8. Deri Testi:** Polisakkarit kapsül antijenine karşı kişilerin bağışıklık serumunda oluşan tipe özgül antikorların belirlenmesi ile ortaya çıkar. Polisakkarit yapısındaki saf homolog antijenin deri içine enjeksiyonu ile dolaşımdaki antikorlar gösterilebilmektedir. Enjeksiyon yerinde sirkülatuar antikorların bulunduğu durumda 15-30 dakika içerisinde kabarcık ve eritem görülür. Bu “*Françis Testi*” olarak bilinir ve lokal sahadaki homolog antikorlarla polisakkarit antijeni arasındaki reaksiyona bağlı olarak gerçekleşir (23).

**2.14.9. Moleküler Testler:** Bakterilerin rRNA’sına komplementer kemilüminesan işaretli tek sarmallı DNA kullanılır. Piyasada bulunan pnömokok C polisakkarid antijenini idrarda hızlı bir şekilde saptamaya yarayan ticari bir testtir. Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada testin, pnömokoklarla kolonize çocuklar ile pnömoni çocukların ayırımında yararlı olmadığı ancak erişkin hastalarda; erişkinlerin çocuklara göre pnömokoklarla daha az kolonize olmaları nedeniyle, pnömoni tanısında yararlı olabileceği gösterilmiştir (25).

## **2.15. Pnömomok Enfeksiyonlarının Tedavisi**

Pnömomoklar beta laktam antibiyotiklere (başta penisilin olmak üzere sefalosporinler ve karbapenemler) duyarlı mikroorganizmalardır. Ayrıca Makrolidler, linkozamidler, glikopeptidler, kinolonlar ve ketolid grup antibiyotikler de pnömokoklar üzerine etkilidir (25).

Pnömomok enfeksiyonlarının ampirik tedavisine karar verebilmek için bir takım faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir. Bu faktörlerden başlıcaları; hastanın yaşı, enfeksiyon yeri, oluşturduğu klinik tablo, hastanın immün yapısı, altta yatan hastalıkları ve o



toplumdaki direnç prevelansıdır. Akılcı antibiyotik seçimi yapabilmek için etken izole edilmeli ve antibiyotik duyarlılığı yapılmalıdır. Penisiline dirençli enfeksiyonların tedavisinde enfeksiyonun lokalizasyonu büyük önem taşır (20).

### **2.15.1. Pnömoni tedavisi**

Geçmiş dönemlerde pnömokoksik pnömoninin kesin tedavisinde rutin olarak penisilin kullanılmaktaydı. Çünkü pnömokoklar penisilinlere duyarlı idi. Bu yüzden de rutinde antibiyotik duyarlılığı testi yapılmazdı. Daha sonra bu durum değişerek penisiline dirençli suşlar ortaya çıktı. Bu yüzden pnömokoka bağlı hastalığı olan tüm hastalarda antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır. Hastalık, gastrointestinal sistem (GİS) fonksiyonları ve hastanın durumuna göre parenteral veya oral penisilinlerle tedavi edilebilir. Penisiline orta düzeyde dirençli suşlar halen parenteral penisilinle tedavi edilmektedir. Biyoyararlanımlarının çok iyi olması nedeniyle orta düzeyde dirençli suşların meydana getirdiği enfeksiyonların oral tedavisinde amoksisilin tavsiye edilmektedir. Duyarlı olanlarda ise seftriakson disodyum, sefotaksim sodyum, siprofloksasin veya levofloksasin gibi bir florokinolon ya da vankomisin kullanılabilir (35).

Ülkemizde Toraks Derneği tarafından 2009 yılında “Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu” yayınlanmıştır. Toplum kökenli pnömonilerin ampirik tedavilerine yönelik hazırlanan bu rehber göre hastalar üç gruba ayrılmaktadır (90). (Tablo 4):

**Tablo 4.** Toplum kökenli pnömonide ampirik tedavi

<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>Grup III</b>
Hastaney yatış ölçütlerini taşımayan hastalar A) Değiştirici faktör yok B) Değiştirici faktör var	Yoğun bakıma yatış ölçütü yok	Yoğun bakıma yatış ölçütü var A) <i>Pseudomonas</i> riski yok B) <i>Pseudomonas</i> riski var
<b>AYAKTAN TEDAVİ</b>	<b>KLİNİKTE TEDAVİ</b>	<b>YOĞUN BAKIM BİRİMİNDE TEDAVİ</b>
<b>Grup IA</b> amoksisilin veya makrolid  <b>Grup IB</b> 2.-3. kuşak oral sefalosporin veya Amoksisilin+klavulanat ± Makrolid veya Doksisisiklin	3. kuşak anti- <i>pseudomonas</i> olmayan sefalosporin veya beta- laktamaz inhibitörlü aminopenisilin  ±  Makrolid ya da tek başına yeni fluorokinolon	<b>GRUP IIIA</b> 3. kuşak anti- <i>psödomonas</i> olmayan sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid ya da tek başına yeni fluorokinolon  <b>GRUP IIIB</b> Anti- <i>psödomonas</i> beta-laktam + Siprofloksasin, ofloksasin ya da aminoglikozit + Makrolid

**Grup I.** Hastaneye yatış ölçütlerinden herhangi birini taşımayan hastalar (Grup I) birinci basamakta ayakta tedavi edilirler.

**Grup IA.** Herhangi bir değiştirici faktöre sahip olmayan olgularda başlıca sorumlu patojenler *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve virüslerdir. Bu grupta yer alan, ileri yaş, komorbidite gibi değiştirici faktörleri taşımayan hastalarda, ampirik antibiyotik tedavisi düzenlenirken sendromik yaklaşım (tipik-atipik pnömoni ayrımı) yol gösterici olabilir. Klinik tablo tipik pnömoniye uyuyorsa öncelikle pnömokoksik pnömoni düşünülmelidir. Bu olgularda aşırı duyarlılık yoksa yüksek doz (3 gr/gün) amoksisilin tedavisi ilk seçenek olmalı, sefalosporinler penisilinlere alternatif olarak düşünülmemelidir. Klinik ve radyolojik bulgularla atipik pnömoni düşünülen olgularda veya penisilin alerjisi olanlarda makrolid grubu bir antibiyotik kullanılmalıdır.

**Grup IB.** Önerilen tedavi 2. kuşak (sefuroksim, sefporozil, sefaklor) veya 3. kuşak (sefixim, sefditoren) sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (amoksisilin/klavulonat)'dir. Oral tedaviye uyum sorunu varlığında, günde tek doz kullanım avantajı dolayısıyla seftriakson uygun bir seçenek olabilir. Atipik düşünülen olgularda tedaviye bir makrolid (eritromisin, klaritromisin, azitromisin, roksitromisin, diritromisin) veya doksisisiklin eklenmelidir (90).

**Grup II.** Hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidirler. Önerilen tedavi parenteral anti-*pseudomonas* olmayan 3. kuşak sefalosporinler (seftriakson, seftizoksim, sefodizim, sefotaksim) veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler (ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulonat)'dir. Gram negatif enterik basillerin etken olabileceği olgularda 3. kuşak sefalosporinler; anaerobiklerin etken olabileceği olgularda ise beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler tercih edilmelidir. Grup II pnömoni olgularında antipsödomonal antibiyotikler kullanılabilir.

**Grup III.** Yoğun bakıma alınması gereken ve parenteral antibiyotik tedavisi gereken pnömoni olgularıdır.

**Grup IIIA.** Önerilen tedavi parenteral olarak, anti-*psödomonas* olmayan 3. kuşak sefalosporinler (seftriakson, seftizoksim, sefodizim, sefotaksim) veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilindir (ampisilin/sulbaktam). Ampirik tedavide sefalosporinler yerine beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (ampisilin/sulbaktam) seçeneğine yer verilmelidir.

**Grup IIIB.** Önerilen tedavi yaklaşımı, antipseudomonal bir beta-laktam antibiyotiğe aminoglikozitler veya kinolonların (siprofloksasin veya ofloksasin) eklenmesidir. Kinolon kullanılmayan hastalarda tedaviye makrolid eklenmelidir (81, 90, 91).

Pnömonili hastada ampirik tedaviye başlamadan önce hastanın hangi grupta yer aldığı belirlenmelidir.

### **2.15.2. Menenjit tedavisi**

Hayatı ciddi şekilde tehdit etmesinden dolayı menenjitte erken tanı ve tedavi son derece önemlidir. Uygun antibiyotik ile hemen başlanan tedavi sonrasında ölüm oranını azaltmak ve komplikasyonsuz iyileşme sağlamak mümkün olmaktadır (85). Menenjit kapalı ve kan beyin bariyeri gibi etkili sınır kontrolü bulunana bir ortam olduğu için, enfeksiyon ajanının bu alana bakterisidal konsantrasyonlarda ulaşması gerekir. Antimikrobiyal ajanın bakterisidal konsantrasyonu sağlamada üç önemli özelliği rol oynar. Bunlar;

1. Kan-beyin bariyerini geçişi,

2. Pürülan BOS içerisindeki antimikrobiyal etkinliği,

3. BOS'taki metabolizması ve temizleme hızıdır.

Bütün bu şartlar sağlandığı zaman menenjit tedavisinde ideal antimikrobiyal ajana yaklaşılabılır (92).

Penisiline duyarlı pnömokokların neden olduğu menenjitte ilk tercih edilmesi gereken antibiyotik penisilindir. Fakat orta ya da yüksek derecede direnç gösteren izolatlarda oluşan menenjitlerde intravenöz penisilin BOS'taki düzeylerinin pnömokokları öldürmeye yetecek orana ulaşmamasından dolayı yanıt alınamaz (56). Bu nedenle pnömokoka bağlı gelişen menenjitin başlangıç tedavisinde beta-laktam bir antibiyotikle birlikte vankomisin önerilmektedir. Çünkü vankomisin kan-beyin bariyerini kolay geçer ve mikroorganizmayı kesin olarak etkiler.

Yenidoğan ve bir yaşın üstündeki çocuklarda ise tedavide standard ampirik tedavi sefotaksim veya seftriakson ile vankomisin kombinasyonu kullanılmalıdır (83).

### **2.15.3. Akut otitis media tedavisi**

Food and Drug Administration (FDA) tarafından kullanılması önerilen ilaç penisiline duyarlı ve orta duyarlı pnömokokların tedavisinde iyi yanıt vermeleri, dirençli pnömokoklarda oral tedavide daha etkili olmalarından dolayı amoksisilindir (56, 83). Amoksisiline rağmen belirtileri devam eden hastalar için CDC tarafından önerilen diğer ilaçlar ise; amoksisilin/klavulanik asit, sefuroksim aksetil veya intramüsküler seftriaksondur. Tedavi için kullanılacak diğer ilaçlar; eritromisin ve sülfizoksazol, trimetoprim/sülfametoksazol, makrolidler (azitromisin ve klaritromisin), oral sefalosporinlerdir (93).

### **2.15.4. Sinüzit tedavisi**

Tedavide amoksisilin ilk sırada tercih edilen ilaçtır. Bunun yetersizliği durumunda amoksisilin/klavulanik asit takviye olarak verilir. Kinolon kullanımının izin verilmediği çocukların dışında, yetişkinler bu ilaç grubu ile tedavi edilebilirler (19, 93).

## 2.16. Pnömonokok Enfeksiyonlarından Korunma

**2.16.1. Aşılama:** Gelişmiş ülkelerde influenza gibi virüslerden sonra pnömonokok hastalıkları aşılama yolu ile ölümlerin önüne geçilebilen hastalıklardan birisi halini almıştır. Aşılama risk altındaki kişilerin bu hastalıktan korunmalarının tek yoludur. Çünkü;

1. Tüm dünya pnömonokok hastalıklarının artan bir istilasını altındadır,
2. Yüksek bir komplikasyon ve ölüm oranı mevcuttur. Her yıl aşı ile önlenemez hastalıklardan 30.000-50.000 erişkinin öldüğü tahmin edilmektedir,
3. Yapılan araştırmaların sonucuna göre aşı ile korunabilir hastalıklar arasında pnömonokoka bağlı gelişen hastalıklar 1.600.000 ölümlü ilk sırayı almaktadır. Yaklaşık olarak 1.000.000 kadarı 5 yaş altı çocukları kapsamaktadır.
4. Pnömonokok suşları gitgide antibiyotiklere karşı direnç kazanmakta ve zor tedavi edilmektedir (45, 64, 94).

Özellikle 60 yaş üstü ve kronik hastalığı olanlara pnömonokok aşısının grip aşısı ile birlikte yapılması önerilmektedir. Çünkü yaşlıların immün sistemleri zayıftır ve gribe yakalanmaları halinde pnömonokok hastalıklarına yakalanma riskleri de artar (45, 94, 95).

**Tablo 5.** Pnömonokok ve grip aşısı yapılması önerilen kişiler (90, 95).

<b>Pnömonokok aşısı yapılması önerilen kişiler</b>	<b>Grip aşısı yapılması önerilen kişiler</b>
-65 yaş ve üzeri -KOAHA, bronşektazi, pnömonektomi -Kronik kardiyovasküler hastalıklar -Diabetes mellitus -Kronik alkolizm -Siroz -Dalak disfonksiyonu veya splenektomi -Lenfoma veya multiple miyelom -Kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom -Transplantasyon -HIV enfeksiyonlu olgular -Beyin-omurilik sıvısı kaçağı olanlar -Pnömonokok hastalığı veya komplikasyonu riskinin yüksek olduğu koşullarda yaşayanlar	-65 yaş ve üzeri -Kronik pulmoner hastalık (KOAHA, bronşektazi, bronş astması) -Kronik kardiyovasküler hastalık -Diabetes mellitus, böbrek fonksiyon bozukluğu, çeşitli hemoglobinopatileri olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler -Yüksek riskli hastalarla karşılaşma olasılığı olan hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personeli -Grip yönünden riskli şahıslarla birlikte yaşayanlar -Güvenlik görevlileri, itfaiyeciler gibi toplum hizmeti veren kişiler -Grip geçirdiklerinde ciddi komplikasyon gelişme olasılığı bulunan ve tıbbi sorunları olan gebeler ile 2-3. trimesterde grip geçirme riski olan gebeler

### **2.16.2. Kapsüler Polisakkarit Aşılar**

**2.16.2.1. Tarihçe:** *S. pneumoniae* tanımlandıktan yaklaşık 30 yıl kadar sonra 1911 yılında aşı uygulaması Sir Almroth E. Wright tarafından ölü bakteriler kullanılarak yapılmıştır. Ancak bu ilk aşı uygulaması bazı nedenlerden dolayı başarılı olamamıştır. Bu nedenler; o zamana kadar bulunan iki serotipten sadece birini içermesi, kullanılabilen aşı dozunun yetersiz olması ve daha fazla miktarlarda kullanılması gerekliliğidir. Daha sonra 1931 yılında pnömokokal kapsüler sakkaridin soyutlanması ve patogenezdaki önemlerinin anlaşılması nedeni ile etkili bir polisakkarit aşısı geliştirilmiştir. Pnömonokok hastalıklarının tedavisinde antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasıyla aşı piyasadan kaldırılmıştır. Fakat penisilin direncinin 1930'lu yıllarda gelişmeye başlaması ve 1977'de Güney Afrika'da yüksek düzeyde direnç saptanması ve dirençli suşların dünyada hızla yayılması aşı çalışmalarına hız

kazandırmıştır (14). 1977 yılında Robert Austrain tarafından geliştirilen 14 valanlı aşı kullanıma girmiştir. Bu aşının içeriği 1983 yılında genişletilmiş ve pnömokok enfeksiyonlarının büyük bir çoğunluğunu içeren 23 pnömokok tipinin kapsüler polisakkaridini içeren (serotip 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F) aşı kullanıma girmiştir (14, 94). Erişkin enfeksiyonlarının %85-90'ını bu serotipler kapsarken, çocuklarda %100'ünü kapsamaktadır. (95, 96) Bu aşının bakteriyemi ve menenjitin önlenmesindeki koruyuculuk oranı %61-75 arasında değişmektedir. 5 yaş ve üzerinde ise koruyuculuk %57 ve üzerindedir. 6A ve 6B serotirleri arasında çapraz koruyuculuk vardır (95). Bu aşı, pnömokok riski olan erişkinler ve 2 yaşından büyük çocuklarda pnömokok enfeksiyonlarına karşı önerilmektedir (7).

2.16.2.2. Koruyuculuğu: Aşı 2 yaşından küçük çocuklarda yeterli immün yanıtı oluşturamaz (7, 95). Çünkü kapsüler polisakkarit antijenleri opsonizasyonu ve fagositozu arttıran tipe özgül antikorların oluşumuna sebep olurlar. Polisakkarit aşıda direkt B hücreleri yolu ile antikor oluşturulur. Aşıda bulunan T-lenfositlerden bağımsız antijenler olgun B-lenfositleri uyarak etkili antikorların üretilmesini sağlar. T-lenfositten ayrı gelişen bu immün cevap anamnestik reaksiyon oluşumuna yol açmadığı için aşının etkisi uzun süreli olmaz (14, 83, 96).

Aşılamadan bir hafta sonra yükselmeye başlayan antikorlar sağlıklı erişkin kişilerde 5 yıl süre ile aşılama öncesi değerlerin üzerinde bulunur (95). Yani zayıf immünojen olmalarından dolayı kısa süreli immünite oluşturabilirler. Bu yüzden 5 yılda bir tekrar edilme zorunluluğu vardır (49). Yaşlılarda yeterli antikor yanıtı gelişebilmekle beraber, antikorların opsonizasyonu, fagositozu ve avidite gibi fonksiyonel aktiviteleri gençlere göre daha düşük olabilir. Bu da yaşlılarda tam olarak koruyucu düzeyin belirlenemeyeceğini göstermektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda antikor cevabı ya düşük olur ya da yoktur. Kronik hastalığı olanlarda ise sağlıklı erişkinlerle karşılaştırılabilecek düzeylerde antikor cevabının geliştiği gösterilmiştir (14, 95, 96, 97).

#### 2.16.2.3. Polisakkarit aşılarda dezavantajları

1. İki yaş altındaki çocuklara etkili olmaması,
2. İmmün yetmezliği olan kişilerde etkinliğinin az olması,
3. Orta kulak iltihabını önlememesi,
4. İmmün yanıtın T-hücreden ayrı olması, buna bağlı olarak da koruyuculuk süresinin kısa olması ve 5 yılda bir tekrar edilme zorunluluğunun olması,
5. Penisiline dirençli bazı serotiplerin antijenik özelliğinin düşük olması,

6. HIV pozitif olan kişilerde aşıya cevabın zayıf olması, bu kişilerde aşının koruyuculuk süresinin 3 yılın altında olması (8, 95).

Etkinliğini artıran son zamanlara ait bir görüşe göre pnömokok aşılarının 65 yaşını beklemeksizin 50 yaşından itibaren uygulanmasıdır. Özellikle de sigara içen kişilerde pnömokok riskinin artmasından dolayı öncelikle aşılanmalarıdır. Pnömokok aşısı diğer aşılarda birlikte de uygulanabilir (8, 14, 95, 96).

### **2.16.3. Konjuge Pnömokok aşıları**

Konjuge pnömokok aşıları T hücre yanıtını erken bebeklik döneminde başlatabilirler. Çünkü taşıyıcı proteinleri sayesinde içerdiği kapsüller polisakkarit antijenleri bir protein molekülüne kovalen bağlarla konjuge edilir ve böylece T hücre bağımlı antijen haline gelir. Bu yüzden 2 aylıktan itibaren bebeklerde ve çocuklarda bu aşı yapıldığında ve 3 doz aşılama sonrasında aşı serotiplerine karşı etkinliği %97.3 bulunarak etkin koruyuculuk sağlanabilmektedir. Dünyada yaygın kullanılan konjuge aşı 7 değerliklidir (serotip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F). Taşıyıcı protein olarak toksik olmayan difteri toksini 197(CRM197) kullanılmıştır. Bu aşıyı ABD 2000 yılında 2 aylıktan itibaren bebeklerde ve küçük çocuklarda kullanılmak üzere ulusal aşı programına dahil etmiştir (98, 99, 100, 101). 2009 yılında ise Türkiye'nin de içinde bulunduğu 39 ülkede rutin aşı takvimine girmiştir. PCV7 aşısının yaygın kullanımı ile aşı serotiplerine bağlı invaziv hastalıkların ve nazofarengeal taşıyıcılığın da azaldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (102).

#### **2.16.3.1. Konjuge aşının olumlu immünolojik özellikleri**

1. Nazofarengeal taşıyıcılığı azaltır ve 2 yaşın altındaki çocuklarda görülen pnömokokları %82-90 oranında önleyebilir,
2. İmmün cevabı T hücrelerine bağlı meydana getirmeleri nedeni ile daha güçlü antikor yanıtı oluşturma kapasitesine sahiptir,
3. İmmünolojik bellek oluşturur,
4. Antikorların fonksiyonel kapasitelerini artırır,
5. Doğum sonrası ilk aylardan sonra bile gelişebilen antikor oluşturma kapasitesi vardır,
6. Akut otitis media'ya karşı etkinlik gösterir,
7. Dirençli pnömokokları azaltır (49, 64, 99, 103).



**Tablo 6.** Aşıya başlangıç yaşına göre konjuge pnömokok aşısının uygulama şeması (49, 104).

Yaş	Primer immünizasyon	Rapeller
2-6 ay	3 doz (8 hafta ara ile)	12-15. ayda 1 doz
7-11 ay	2 doz (8 hafta ara ile)	12-15. ayda tek doz
12-23 ay	2 doz (8 hafta ara ile)	-
24-59 ay		
Sağlıklı çocuk	1 doz	-
Risk grubu	2 doz (8 hafta ara ile)	-

#### **2.16.4. Diğer önleyici önlemler ve yeni gelişmeler**

Profilaktik oral penisilin kullanımını orak hücre anemili çocuklarda önerilmekte ve ciddi pnömokoksik enfeksiyonlar azaltılmaktadır. Ancak bu yaklaşımın direnç sorunu nedeniyle kullanımını halen tartışma konusudur.

HIV'li çocuklarda ve lenfomalı erişkinlerde yapılan çalışmalar, düzenli insan globülini infüzyonunun pnömokoksik enfeksiyonlardan koruduğunu göstermiştir. Bilindiği gibi bu hastalar pnömokok aşısına karşı antikor oluşturamayabilmektedir. Ancak aylık globülin uygulamasının maliyetinin yüksek olması bu uygulamayı güçleştirmektedir (19).

PCV7'dekinden daha fazla sayıda serotip içeren konjuge aşılar geliştirilmektedir ve insanlarda kullanılmak üzere test edilmektedir. Araştırılmakta olan ilginç bir bir yaklaşım tüm pnömokok serotiplerindeki ortak kapsüller olmayan antijenleri hedefleyen aşılardan geliştirilmesidir. Olası hedefler nöraminidaz, otolizin, pnömolizin yüzey proteinleri A ve C (PspA ve PspC), pnömokoksik ve yüzey adhezyonu A (PspA veya 37 kDa protein) ve proteinaz olgunlaşma proteini (PmpA) gibi çeşitli pnömokok proteinlerini içermektedir. Araştırılmakta olan yeni bir yaklaşım da aşı yapılacak kişinin kendi hücrelerine protein kodlayan geni taşıyan bir DNA plazmidi yerleştirilmesidir; bu immün yanıt sağlayan bir antijenin ekspresyonuna (DNA aşılarda adını alır) yol açacaktır. Ancak bu çalışmaların in-vivo etkinlikleri henüz kanıtlanmamıştır (53).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ekim 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Kahramanmaraş'ta Sosyal Hizmetlere bağlı kurumlar olan huzurevi ve çocuk yuvasında yürütüldü. Huzurevinde kalan 95 kişide, çocuk yuvasında kalan 71 kişide, toplam 166 kişide *S. pneumoniae* taşıyıcılığı araştırıldı. Çalışmaya alınan kişilere, demografik özelliklerin yanı sıra madde kullanımı, kronik hastalık varlığı, son 3 ayda geçirdiği üst solunum yolu enfeksiyonu ve antibiyotik kullanma öyküsü, pnömokok aşısı yapıp yapılmadığı, dalağın alınma hikâyesi olup olmadığı gibi değişkenleri içeren bir anket formu dolduruldu (Ek 1).

Çalışmanın yürütülebilmesi için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu'ndan ve Sosyal Hizmetler Genel Müdürlüğü'nden gerekli izinler alındı (Ek 2-3).

#### 3.1. Örneklerin Alınması

Nazofarengeal sürüntü örnekleri ucu pamuklu steril eküvyonlarla alındı. Örnek alınırken eküvyon burun deliklerinden dirençle karşılaşınca kadar girildi ve eküvyon bir kez burun içinde dönderilip çıkarıldı. Örnekler alınır alınmaz taşıma ortamında laboratuara getirilerek %5 koyun kanlı agara (Salubris, İstanbul) seyreltme ekimi yapıldı ve ilk ekim alanına 1 µg optokin diski (Becton Dickinson, USA) konuldu. Ekim yapılan besiyerleri 37°C'ye ayarlı etüve yerleştirildi. %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda 48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında plak üzerinde alfa hemoliz oluşturan koloniler belirlenerek şu işlemler yapıldı:

**3.1.1. Optokin denevi:** %5 Koyun kanlı besiyerinde ilk ekim alanına konulan 5 µg'lık 6 mm çapındaki optokin diski etrafında 14 mm veya daha fazla zon oluşturan alfa hemolitik koloniler optokine duyarlı olarak değerlendirildi (105). Fakat optokine dirençli olan bakteriler de olabileceğinden kesin pnömokok teşhisi için koloniler diğer işlemlere de tabi tutuldu. Bu işlemler;

**3.1.2. Direkt mikroskopik inceleme:** Besiyerinde 5 µg'lık 6 mm çapındaki optokin diskiye 14 mm veya daha fazla zon oluşturan alfa hemolitik kolonilerden gram boyama yapıldı. Mikroskopik incelemede 0.5-1.25 µm boyutlarında, boyları enlerinden uzun, oval

veya lanset şeklinde, uzak uçları mum alevi gibi sivri, birbirine yakın yüzeyleri ise düz (17, 19, 25) pnömokokların varlığı araştırıldı.

**3.1.3. Katalaz testi:** Pnömokokların katalaz aktiviteleri yoktur. Bu yüzden temiz bir lam üzerine bir damla hidrojen peroksit damlatıldıktan sonra üzerine bir miktar bakteri kolonisi konulduğunda katalaz enzimine sahip olan bakterilerde ani olarak gaz kabarcıkları oluşumu görüldüğü halde, pnömokoklarda böyle bir reaksiyon oluşmaz (105).

**3.1.4. Safrada erime deneyi:** Salgıladığı hidrojen peroksit ve otolitik enzimler bakterinin kısa süre içinde canlılığını yitirmesine neden olur. Safra indirekt etkili olduğu için otolitik enzim aktivitesini artırarak erimeye yol açar (11). Günümüzde, kolay hazırlanmaları ve sterilize edilebilmelerinden dolayı safra yerine safra tuzları kullanılmaktadır (31).

Tek düşen alfa hemolizli koloni besiyeri altından işaretlendikten sonra üzerine %2'lik sodyum deoksikolat damlatıldı, 37<sup>0</sup>C'de 30 dakika yüz yukarı durumda inkübe edildi. 30 dakika sonra sodyum deoksikolat damlatılan koloni incelendiğinde erimişse safrada erime deneyi olumlu kabul edildi (105).

**3.1.5. İdentifiye edilen bakterilerde penisilin duyarlılığı:** Pnömokoklar identifiye edildikten sonra saf kültürlerden 0.5 Mc Farland bulanıklığına eşdeğer süspansiyonları hazırlandı. Steril eküvyonla 4 mm kalınlığında dökülen %5 koyun kanlı Müler-Hinton agar (GBL, İstanbul) yüzeyine sürüldü, diskler besiyerine yerleştirilmeden önce nemin absorbe edilmesi için 3-5 dakika beklendi. Daha sonra her birinin ortasına birer adet -20<sup>0</sup>C'de saklanan ve kullanılmadan yarım saat önce oda ısısında bekletilen oksasilin (Becton Dickinson, USA) diski yerleştirildi. Plaklar 37<sup>0</sup>C'de 18 saat inkübe edildi. 18-24 saat sonunda CLSI kriterlerinde belirtildiği gibi  $\geq 20$  mm zon oluşturanlar penisiline duyarlı,  $\leq 19$  mm zon oluşturanlar ise dirençli olarak değerlendirildi (75, 106).

**3.1.6. E-test:** Penisilin direnci için yapılan 1 µg'lık oksasilin bir tarama testidir (70, 74). Fakat bu tarama testi sonucunda orta dirençli suşların yüksek dirençli suşlardan ayırımı yapılamamaktadır. Bunun için MİK değerinin E-test ile saptanması gerekir (74).

E-test antibiyotik emdirilmiş plastik bir şeritten oluşmaktadır. E test stripi bir kez uygulandıktan sonra yerinden oynatılmamalıdır. Bunlar üretici firmaların talimatlarına uygun olarak kullanılmalıdır ve şeritler -20<sup>0</sup>C'de saklanmalıdır. Kullanılmak istenen paketler oda sıcaklığına ulaşana kadar kullanılmamalıdır. 150 mm'lik bir plağa 5-6 şerit, 90 mm'lik plağa

ise 2 E-test şeridi yerleştirilebilir (107). Oksasilin disk difüzyon yöntemi ile orta düzeyde dirençli olanlar ya da dirençli olan suşlarda penisilin duyarlılığı E-test (Becton Dickinson, USA) yöntemi ile doğrulandı. %5 koyun kanı eklenmiş Muller Hinton agar besiyerine 0.5 MC farland yoğunluğunda ayarlanmış inokülasyon, agar plağının tüm yüzeyine yayılacak şekilde sürüldü. -20°C'de saklanan stripler kullanmadan önce 30 dakika oda ısısında tutuldu. Besiyerinin nemi emmesi için 10 dakika bekletildi. Daha sonra E-test stripleri yerleştirildi. Plaklar 20-24 saat %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda inkübe edildi. E-test şeritleri için okuma sırasında üretici firmanın önerileri doğrultusunda inhibisyon zonunun antibiyotikli şeridi kestiği noktadaki antibiyotik konsantrasyonu MİK olarak kabul edildi ve sonuçlar değerlendirildi. (35, 60) *S. pneumoniae* suşlarındaki penisilin direnç testleri ve yorumları dünyanın pek çok yerinde ve ülkemizde kabul gören CLSI tarafından 2008 yılında belirlenen ve 2010 yılında da aynı olan kriterlere göre saptandı (75, 76). Buna göre E-test ile Parenteral uygulamalarda penisilin MİK değeri ≤2 µg/ml olanlar duyarlı, MİK = 4 µg/ml olanlar orta düzeyde penisiline dirençli, MİK ≥8 µg/ml olan suşlar yüksek düzeyde penisiline dirençli olarak tanımlandı (75).

**Tablo 7.** Menenjit dışı parenteral ve oral penisilin uygulamalarında 2008 yılı öncesi ve sonrası CLSI kriterlerine göre MİK değerleri (76, 75).

<b>PEN G</b>	<b>2008 öncesi</b>	<b>Menenjit dışı parenteral uygulamalarda</b>	<b>Oral uygulamalar da</b>
Penisiline Duyarlı	≤0.06 µg/ml	≤2 µg/ml	≤0.06 µg/ml
Orta düzeyde penisiline dirençli	0.12-1 µg/ml	4 µg/ml	0.12-1 µg/ml
Yüksek düzeyde penisiline dirençli	≥2 µg/ml	≥8 µg/ml	≥2 µg/ml

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS 8.0 paket programı ile yapıldı. Tamamlayıcı istatistikler frekans (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Tüm sonuçlar p<0.05 için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan toplam 166 kişiden 95'i huzurevi, 71'i ise çocuk yuvası bireylerindedir.

### 4.1. HUZUREVİ

**Tablo 8.** Huzurevinde kalan bireylerin sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik özellikler		n	%
Yaş	60-69 yaş	25	26.3
	70-79 yaş	37	38.9
	80 ve üzeri	33	34.7
Cinsiyet	Erkek	61	64.2
	Kadın	34	35.8
Medeni hal	Evli	6	6.3
	Bekar	13	13.7
	Dul	76	80.0
Eğitim düzeyi	Okuryazar değil	47	49.5
	İlkokul	21	22.1
	Ortaokul	19	20.0
	Lise	6	6.3
	Üniversite ve üzeri	2	2.1
Sosyal güvence	SGK	95	100.0
Yapılan aşilar	Grip	1	1.1
	Pnömonok	-	-
	Hepatit	1	1.1
	Difteri-tetanoz	2	2.1
	Yok	91	95.8

Huzurevinde kalan bireylerden çalışmaya alınan 95 kişinin yaş gruplarına göre dağılımı; 60-69 yaş grubunda 25 kişi (%26.3), 70-79 yaş grubunda 37 kişi (%38.9), 80 ve üzeri yaş grubunda ise 33 kişi (34.7) bulunmaktadır.

Cinsiyete göre dağılımda; 61'i (%64.2) erkek, 34'ü (%35.8) kadındır.

Eğitim düzeylerinde; okuryazar olmayan grubun %49.5 oranı ile diğer gruplardan daha fazla olduğu gözlenmektedir.

Yaşlı bireylerin hepsi sosyal güvence olarak SGK'ya bağlı bulunmaktadır.

Yaşlılara pnömokok aşısı yapılmamaktadır.

**Tablo 9.** Nazofarengeal sürüntü örneklerinin incelenmesi sonucunda tespit edilen taşıyıcılık

Pnömonokok taşıyıcılığı	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
	7	7.4	88	92.6	95	100.0

Huzurevindeki 95 kişiden 7'sinde (%7.4) pnömonokok taşıyıcılığı saptanmış olup, 88'inde (%92.6) saptanmamıştır.

**Tablo 10.** Taşıyıcı olan bireylerdeki penisilin direnci

Penisilin direnci	Dirençli		Duyarlı		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
	4	57.1	3	42.9	7	100.0

Taşıyıcılardan izole edilen 7 suştan 4'ü (%57.1) penisiline dirençli iken, 3'ü (%42.9) duyarlı bulunmuştur.

**Tablo 11.** Dirençli suşların MİK değerleri

MİK değerlendirmesi	Duyarlı		Orta Dirençli		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
	2	50.0	2	50.0	4	100.0

Dirençli suşların MİK değerlendirmesinde, penisiline 2 suş (%50) orta düzeyde dirençli iken, 2 suş (%50) duyarlı bulunmuştur.

Bu sonuçlar çeşitli değişkenlere göre incelendiğinde;

**Tablo 12.** Yaş gruplarına göre pnömonokok taşıyıcılığı

Yaş grupları	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
60-69 yaş	2	8.0	23	86.7	25	100.0	1.0
70-79 yaş	3	8.1	34	96.2	37	100.0	
80 ve üzeri	2	6.1	31	94.9	33	100.0	
Toplam	7	7.4	88	92.6	95	100.0	

Yaş gruplarına göre taşıyıcılığa bakıldığında, 60-69 yaş grubunda olan 25 kişiden 2'sinde (%8.0), 70-79 yaş grubunda olan 37 kişiden 3'ünde (%8.1), 80 ve üzeri yaş grubunda olan 33 kişiden 2'sinde (%6.1) taşıyıcılık saptanmıştır. Yaş grupları ile pnömonokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 13.** Yaş gruplarına göre penisilin direnci

Yaş grupları	Dirençli		Duyarlı		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
60-69 yaş	2	100.0	-	-	2	100.0	0.4
70-79 yaş	2	66.7	1	33.3	3	100.0	
80 ve üzeri	-	-	2	100.0	2	100.0	
Toplam	4	57.1	3	42.9	7	100.0	

Yaş gruplarına göre penisilin direncine bakıldığında 60-69 yaş grubunda olanlardan izole edilen 2 suşun (%100) tamamı, 70-79 yaş grubunda olanlardan izole edilen 3 suştan 2'si (%66.7) penisiline dirençli bulunurken, 80 ve üzeri yaş grubunda olanlarda dirençli suş saptanmamıştır. Yaş grupları ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 14.** Cinsiyete göre pnömokok taşıyıcılığı

Cinsiyet	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Erkek	7	11.5	54	88.5	61	100.0	0.03
Kadın	-	-	34	100.0	34	100.0	
Toplam	7	7.4	88	92.6	95	100.0	

Cinsiyete göre taşıyıcılığa bakıldığında kadınlarda taşıyıcılık saptanmazken erkek bireylerin 7'sinde (%11.5) taşıyıcılık saptanmıştır. Cinsiyet ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 15.** Cinsiyete göre penisilin direnci

Cinsiyet	Dirençli		Duyarlı		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Erkek	4	57.1	3	42.9	7	100.0	0.1
Kadın	-	-	-	-	-	100.0	
Toplam	4	57.1	3	42.9	7	100.0	

Cinsiyete göre penisilin direncine bakıldığında izole edilen 7 suştan 4'ü penisiline dirençli bulunmuştur. Cinsiyet ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 16.** Huzurevinde kalış süresine göre pnömokok taşıyıcılığı

Huzurevinde kalış süresi	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
0-12 ay	4	13.3	26	86.7	30	100.0	0.41
13-24 ay	1	3.8	25	96.2	26	100.0	
25 ve üzeri ay	2	5.1	37	94.9	39	100.0	
Toplam	7	7.4	88	92.6	95	100.0	

Huzurevinde kalış süresine göre taşıyıcılığa bakıldığında, huzurevinde 0-12 ay kalan 30 kişiden 4'ünde (%13.3), 13-24 ay kalan 26 kişiden 1'inde (% 3.8), 25 ay ve üzeri zamandan beri kalan 39 kişiden 2'sinde (%5.1) pnömokok taşıyıcılığı saptanmıştır. Huzurevinde kalış süresi ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 17.** Huzurevinde kalış süresine göre penisilin direnci

Huzurevinde kalış süresi	Dirençli		Duyarlı		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
0-12 ay	3	75.0	1	25.0	4	100.0	0.2
13-24 ay	1	100.0	-	-	1	100.0	
25 ve üzeri ay	-		2	100.0	2	100.0	
Toplam	4	57.1	3	42.9	7	100.0	

Huzurevinde kalış süresine göre penisilin direncine bakıldığında, huzurevinde 1-12 ay kalanlar arasından izole edilen 4 suştan 3'ünde (%75), 13-24 ay kalanlar arasından izole edilen 1 suşta (%100) direnç bulunurken, 25 ay ve üzeri zamandan beri kalanlarda dirençli suş saptanmamıştır. Huzurevinde kalış süresi ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 18.** Odada beraber kaldıkları kişi sayısına göre pnömokok taşıyıcılığı

Kaç kişilik odada kaldıkları	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
1 kişilik oda	2	9.5	19	90.5	21	100.0	0.6
2 kişilik oda	2	4.8	40	95.2	42	100.0	
3 ve daha üzeri	3	9.4	29	90.6	32	100.0	
Toplam	7	7.4	88	92.6	95	100.0	

Odada beraber kaldıkları kişi sayısına göre taşıyıcılığa bakıldığında, tek kişilik odada kalan 21 kişiden 2'sinde (%9.5), 2 kişilik odada kalan 42 kişiden 2'sinde (%4.8), 3 ve daha fazla kişilik odada kalan 32 kişiden 3'ünde (%9.4) taşıyıcılık saptanmıştır. Odada beraber



kaldıkları kişi sayısı ile taşıyıcılık arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 19.** Odada beraber kaldıkları kişi sayısına göre penisilin direnci

Kaç kişilik odada kaldıkları	Dirençli		Duyarlı		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
1 kişilik oda	-	-	2	100.0	2	100.0	0.1
2 kişilik oda	1	50.0	1	50.0	2	100.0	
3 ve daha üzeri	3	100.0	-	-	3	100.0	
Toplam	4	57.1	3	42.9	7	100.0	

Odada beraber kaldıkları kişi sayısına göre penisilin direncine bakıldığında, tek kişilik odada kalanlarda dirençli suşa rastlanmazken, 2 kişilik odada kalanlardan izole edilen 2 suştan 1'i (%50), 3 ve daha fazla kişinin yaşadığı odada kalanlardan izole edilen 3 suşun (%100) tamamı penisiline dirençli bulunmuştur. Odada beraber kaldıkları kişi sayısı ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 20.** Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre pnömokok taşıyıcılığı

Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
Var	1	7.7	12	92.3	13	100.0	0.6
Yok	6	7.3	76	92.7	82	100.0	
Toplam	7	7.4	88	92.6	95	100.0	

Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre taşıyıcılığa bakıldığında, son 3 ayda enfeksiyon hastalığı geçiren ve antibiyotik kullanan 13 kişiden 1'inde (%7.7), hastalık geçirmeyen ve antibiyotik kullanmayan 82 kişiden 6'sında (%7.3) taşıyıcılık saptanmıştır. Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 21.** Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre penisilin direnci

Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı	Dirençli		Duyarlı		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
Var	-	-	1	100.0	1	100.0	0.4
Yok	4	66.7	2	33.3	6	100.0	
Toplam	4	57.1	3	42.9	7	100.0	

Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre penisilin direncine bakıldığında, son 3 ayda enfeksiyon hastalığı geçiren ve antibiyotik kullanan hiç kimsede penisilin direnci saptanmazken, hastalık geçirmeyenlerden izole edilen toplam 6 suştan 4' (%66.7) penisiline dirençli bulunmuştur. Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 22.** Kronik hastalığa göre pnömokok taşıyıcılığı

Kronik hastalık	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Evet	5	7.1	65	92.7	70	100.0	0.5
Hayır	2	8.0	23	92.0	25	100.0	
Toplam	7	7.4	88	92.6	95	100.0	

Kronik hastalığa göre taşıyıcılığa bakıldığında, kronik hastalığı olan toplam 70 kişiden 5'inde (%7.1), kronik hastalığı olmayan 25 kişiden 2'sinde (%8.0) taşıyıcılık saptanmıştır. Kronik hastalık ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 23.** Kronik hastalığa göre penisilin direnci

Kronik hastalık	Dirençli		Duyarlı		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Evet	3	60	2	40	5	100.0	0.9
Hayır	1	50	1	50	2	100.0	
Toplam	4	57.1	3	42.9	7	100.0	

Kronik hastalığa göre penisilin direncine bakıldığında, kronik hastalığı olanlardan izole edilen 5 suştan 3' (%60), kronik hastalığı olmayanlardan izole edilen 2 suştan 1'i (%50) penisiline dirençli bulunmuştur. Kronik hastalık ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 24.** Madde kullanımına göre pnömokok taşıyıcılığı

Madde kullanımı	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Evet	4	14.3	24	85.7	28	100.0	0.1
Hayır	3	4.5	64	95.5	67	100.0	
Toplam	7	7.4	88	92.6	95	100.0	

Madde kullanımına göre taşıyıcılığa bakıldığında, madde kullanan 28 kişiden 4'ünde (%14.3), madde kullanmayan 67 kişiden 3'ünde (%4.5) taşıyıcılığa rastlanmıştır. Madde kullanımı ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 25.** Madde kullanımına göre penisilin direnci

Madde kullanımı	Dirençli		Duyarlı		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Evet	3	75.0	1	25.0	4	100.0	0.1
Hayır	1	33.3	2	66.7	3	100.0	
Toplam	4	57.1	3	42.9	7	100.0	

Madde kullanımına göre penisilin direncine bakıldığında, madde kullananlardan izole edilen 4 suştan 3'ü (%75.0), madde kullanmayanlardan izole edilen 3 suştan 1'i (%33.3) penisilin dirençli bulunmuştur. Madde kullanımı ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

## 4.2. ÇOCUK YUVASI

**Tablo 26.** Çocuk yuvasında kalan bireylerin sosyodemografik özellikleri

Sosyo demografik özellikler		n	%
Yaş	0-9 yaş	32	45.1
	10-12 yaş	39	54.9
Cinsiyet	Erkek	49	69.0
	Kız	22	31.0
Sosyal güvence	SGK	71	100.0
Eğitim düzeyi	Okula başlamayanlar	15	21.1
	İlköğretimde olanlar	56	78.9
Aşılanma durumu	Pnömonokok	0	0
	Toplam	71	100.0

Çocuk yuvasında kalan bireylerden çalışmaya alınan 71 kişinin yaş gruplarına göre dağılımı; 0-9 yaş grubunda 32 (%45.1) kişi, 10-12 yaş grubunda ise 39 (%54.9) kişi bulunmaktadır.

Cinsiyete göre dağılımda; 49'u (%69.0) erkek, 22'si (%31.0) kız çocuğudur.

Eğitim düzeyi olarak; İlköğretilimi okuyan 56 çocuk (%78.9), henüz okula başlama yaşına gelmemiş 15 çocuk (%21.1) bulunmaktadır.

Çocuklara pnömokok aşısı yapılmamıştır.

**Tablo 27.** Nazofarengeal sürüntü örneklerinin incelenmesi sonucunda tespit edilen taşıyıcılık

Pnömonokok taşıyıcılığı	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
	18	24.4	53	74.6	71	100.0

Çocuk yuvasındaki toplam 71 kişiden 18'inde (%24.4) pnömokok taşıyıcılığı saptanmış olup, 53'ünde (%74.6) saptanmamıştır.

**Tablo 28.** Taşıyıcı olan bireylerdeki penisilin direnci

Penisilin direnci	Dirençli		Duyarlı		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
	16	88.9	2	11.1	18	100.0

İzole edilen 18 suştan 16'sı (%88.9) penisiline dirençli iken, 2'si (%11.1) duyarlı bulunmuştur.

**Tablo 29.** Dirençli suşların MİK değerleri

MİK değerlendirme	Duyarlı		Orta Dirençli		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
	12	75	4	25	16	100.0

Dirençli suşların MİK değerlendirmesinde penisiline 12 suş (%75) duyarlı iken, 4 suş (%25) orta düzeyde dirençli bulunmuştur.

Bu sonuçlar çeşitli değişkenlere göre incelendiğinde;

**Tablo 30.** Yaş gruplarına göre pnömokok taşıyıcılığı

Yaş	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
0-9 yaş	12	37.5	20	62.5	32	100.0	0.03
10-12 yaş	6	15.4	33	84.6	39	100.0	
Toplam	18	25.4	53	74.6	71	100.0	

Yaş gruplarına göre taşıyıcılığa bakıldığında, 0-9 yaş grubunda olan 32 kişiden 12'sinde (%37.5), 10-12 yaş grubunda olan 39 kişiden 6'sında (%15.4) taşıyıcılık saptanmıştır. Yaş grupları ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 31.** Yaş gruplarına göre penisilin direnci

Yaş	Dirençli		Duyarlı		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
0-9 yaş	10	83.3	2	16.7	12	100.0	0.2
10-12 yaş	6	100.0	-	-	6	100.0	
Toplam	16	88.9	2	11.1	18	100.0	

Yaş grubuna göre penisilin direncine bakıldığında, 0-9 yaş grubunda olanlardan izole edilen 12 suştan 10'u (%83.3), 10-12 yaş grubunda olanlardan izole edilen 6 suşun (%100.0) tamamı penisiline dirençli bulunmuştur. Yaş grupları ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 32.** Cinsiyete göre pnömokok taşıyıcılığı

Cinsiyet	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
Erkek	12	24.5	37	75.5	49	100.0	0.5
Kız	6	27.3	16	72.7	22	100.0	
Toplam	18	25.4	53	74.6	71	100.0	

Cinsiyete göre taşıyıcılığa bakıldığında, 49 erkeklerin 12'sinde (%24.5), 22 kızların 6'sında (%27.3) taşıyıcılık saptanmıştır. Cinsiyet ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 33.** Cinsiyete göre penisilin direnci

Cinsiyet	Direnci		Duyarlı		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
Erkek	10	83.3	2	16.7	12	100.0	0.4
Kız	6	100.0	-	-	6	100.0	
Toplam	16	83.3	2	16.7	18	100.0	

Cinsiyete göre penisilin direncine bakıldığında, erkeklerden izole edilen 12 suştan 10'u (%83.3), kızlardan izole edilen 6 suşun (%100) tamamı direnci bulunmuştur. Cinsiyet ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 34.** Yuvada kalış süresine göre pnömokok taşıyıcılığı

Yuvada kalış süresi	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
0-24 ay	14	35.0	26	65.0	40	100.0	0.03
25-96 ay	4	12.9	27	87.1	31	100.0	
Toplam	18	25.4	53	74.6	71	100.0	

Yuvada kalış süresine göre taşıyıcılığa bakıldığında, çocuk yuvasında 0-24 ay kalan 40 kişiden 14'ünde (%35.0), 25-96 ay kalan 31 kişiden 4'ünde (%12.9) taşıyıcılık saptanmıştır. Çocuk yuvasında kalış süresi ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 35.** Yuvada kalış süresine göre penisilin direnci

Yuvada kalış süresi	Dirençli		Duyarlı		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
0-24 ay	12	85.7	2	14.3	14	100.0	0.5
25-96 ay	4	100.0	-	-	4	100.0	
Toplam	16	88.9	2	11.1	18	100.0	

Yuvada kalış süresine göre penisilin direncine bakıldığında, çocuk yuvasında 0-24 ay kalanlar arasından izole edilen 14 suştan 12'si (%85.7), 25-96 ay kalanlar arasından izole edilen 4 suşun (%100) tamamı penisiline dirençli bulunmuştur. Çocuk yuvasında kalış süresi ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 36.** Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre pnömokok taşıyıcılığı

Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı	Taşıyıcılık var		Taşıyıcılık yok		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
Evet	11	29.7	26	70.3	37	100.0	0.3
Hayır	7	20.6	27	79.4	34	100.0	
Toplam	18	25.4	53	74.6	71	100.0	

Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre taşıyıcılığa bakıldığında, son 3 ayda enfeksiyon hastalığı geçiren ve antibiyotik kullanan 37 kişiden 11'inde (%29.7), hastalık geçirmeyen ve antibiyotik kullanmayan 34 kişiden 7'sinde (%20.6) taşıyıcılık saptanmıştır. Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 37.** Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre penisilin direnci

Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı	Dirençli		Duyarlı		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
Evet	9	81.8	2	18.2	11	100.0	0.3
Hayır	7	100.0	-	-	7	100.0	
Toplam	16	88.9	2	11.1	18	100.0	

Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre penisilin direncine bakıldığında, enfeksiyon hastalığı geçiren ve antibiyotik kullananlardan izole edilen 11 suşun 9'unda (%81.8), hastalık geçirmeyenlerden izole edilen 7 suşun (%100) tamamında penisilin direnci

saptanmıştır. Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Kronik hastalığı olan ve madde kullanan ocuk bulunmamaktadır.

Her iki gruptaki bireylerde dalağın alınma, kulak, burun, boğaz ilgili ameliyat öyküsü ve son 3 ayda bölge ya da yurt dışına seyahat öyküsü bulunmamaktadır.



## 5. TARTIŞMA

*S. pneumoniae* dünya çapında, özelliklede gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklarda, yaşlılarda ve immün yetmezliği olan kişilerde dünya çapında mortalite ve morbiditenin oldukça yüksek olan bir enfeksiyon etkenidir (5, 6, 7). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yayınlarında her yıl 1.6 milyon insanın pnömokok hastalıkları sonucu öldüğü bildirilmiştir. Bu ölümlerin %63'ü 5 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir ve bunların çoğu gelişmekte olan ülkelerdedir (108). Pnömokoklar, yaygın direkt temas sonucunda kişiden kişiye sekresyonlar aracılığı ile bulaşır. Bu nedenle de toplu yaşam yerleri olan yurtlar, günlük bakım merkezleri, cezaevleri, düşkünlerevi, askeri kışlalar ve kreşlerde bulunan bireyler, toplumdan edinilmiş pnömokok enfeksiyonları için sürekli risk altında bulunurlar (12). Pnömokok enfeksiyonları uzun yıllar boyunca penisilin ile ampirik olarak tedavi edilmiştir. Fakat 1960'lı yıllarda başlayan ve giderek artan penisiline dirençli *S. pneumoniae* suşları tedavi ilkelerinin yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılmıştır (13).

Pnömokokların toplumda yaygın kolonizasyonu, çocuk ve ileri yaş grubunda hayatı tehdit edici enfeksiyonlar oluşturması ve ilaç direncinin ciddi boyutlara ulaşması bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili araştırmalar yapılması ve çeşitli önlemler alınması zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır.

Pnömokok taşıyıcılığı ve penisilin direnci ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda; ülkemizde 1994 yılında 157 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada nazofarengeal taşıyıcılık oranı %60 olarak bulunmuştur. Bu pnömokoklardan izole edilen suşlardan %14'ü orta derecede, %1'i yüksek derecede olmak üzere, penisilin direnci %14 olarak saptanmıştır (65). Şener ve ark. (109) yaptıkları çalışmada Ankara ve bölgesinde Ocak 1995-Ocak 1997 yılları arasında 0-11 yaş arası 661 çocukta orofarengeal kolonizasyonu incelemişlerdir. Çocukların %24'ünde pnömokok taşıyıcılığı saptanmış olup, bu pnömokok suşlarının %44.2'si penisiline orta dirençli, %10'u ise yüksek dirençli olarak bulunmuştur. Yıldırım ve Gür (110) 1997 yılında yaptıkları çalışmada Ankara'da üç huzurevinde 65 yaşın üzerindeki 277 kişide orofarengeal pnömokok taşıyıcılığını %11.5 olarak bulmuşlardır. İzole edilen pnömokoklarda orta derecede penisilin direncini %40.6 oranında saptarken, yüksek derecede penisilin direncine rastlamamışlardır. Gezici'nin (10) 2002 yılında Trakya bölgesi huzurevi ve çocuk yetiştirme yurtlarında yapmış olduğu çalışmada toplam 190 yaşlı, 213 çocuk ve 72 personel çalışmaya alınmıştır. Pnömokok taşıyıcılığı huzurevinde kalanlarda %6 (11/190), yetiştirme yurdunda kalanlarda %26 (56/213) ve her iki kurumun çalışanlarında ise %3 (2/72) olarak

saptanmıştır. Saptanan 69 pnömokok suşunun 7'si penisiline orta düzeyde dirençli olup seftriakson ve yüksek düzeyde penisilin direnci saptanmamıştır. Kurutepe ve ark. (111) yaptıkları çalışmada Manisa il merkezinde 5 farklı anaokulunda, yaşları 2 ile 6 arasında olan 252 çocuğun orofarengeal sürüntülerini incelemişlerdir. 28 (%11.1) çocukta *S. pneumoniae* izole edilmiş olup, suşların 9'unda (%32.1) penisilin direnci saptamışlardır. Penisiline dirençli suşların MİK değerlerinde 2 (%7.1) suş duyarlı, 6 (%21.5) suş orta düzeyde dirençli, 1 (%3.5) suş ise yüksek düzeyde dirençli saptanmıştır. Oğuzkaya ve ark. (112) Kayseri'de 5 ve 6 yaş arası 683 çocuktan orofarengeal sürüntü örneği aldıkları çalışmada, suşların 19'u (%65.5) oksasiline dirençli bulunmuştur. Oksasilin dirençli suşların penisilin MİK değerleri E-test ile incelendiğinde, penisiline 4'ü (%21.1) duyarlı, 15'i (%78.9) orta derecede dirençli bulunurken, penisiline tam direnç belirlenmemiştir. Aslan ve ark. (46) Aralık 2003-Mart 2004 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada değişik huzurevi sakinleri ile çocuk yuvası ve kreş çocuklarından orofarengeal sürüntü örnekleri alıp incelemişlerdir. Mersin ve Adana'daki Huzurevlerindeki 155 yaşlı ile Mersin Çocuk Esirgeme Kurumunda yuvada yaşayan 9 ay 11 yaş arasında 110 çocuk ve Mersin Üniversitesi Uygulama kreşindeki 24 çocuktan orofarengeal sürüntü örnekleri almışlardır. Toplam 155 yaşlıdan 10'unda pnömokok izole edilmiş olup, taşıyıcılık %6.4 olarak bulunmuştur. Kreşten alınan 24 çocuğa ait örnekten 1 tanesinde pnömokok izole edilmiş olup, taşıyıcılık oranı %4.1 olarak belirlenmiştir. Çocuk yuvasındaki 110 çocuktan 3'ünde pnömokok izole edilmiş olup taşıyıcılık oranı %2.8 olarak saptanmıştır. Pnömokok izole edilen 14 suştan 1'inde (%7.1) penisiline, 3'ünde (%21.4) TMP-SMX'e direnç saptanmış; seftriakson, siprofloksasin, vankomisin, eritromisin ve klaritromisine direnç saptanmamıştır. Baysal ve ark. (113) Konya huzurevi ve kreş çocuklarında yaptıkları çalışmada yaşlılarda taşıyıcılık oranını %8.4, çocuklarda %1.2 olarak bildirmişlerdir. 251 yaşlının 21'inde, 255 çocuğun 3'ünde izole edilen toplam 24 suşun 1'inde (%4) penisilin direnci, 2 suşta (%8) eritromisin direnci ve 6 suşta (%25) TMP-SMX direnci saptandığı ifade edilmiştir. Chiu ve ark. (114) Hong Kong'da yaptıkları çalışmada yaşları 2 ile 6 arasında olan günlük bakım merkezi ve anaokuluna giden 1978 çocuktan nazofarengeal sürüntü örnekleri almışlardır. 308 pnömokok taşıyıcılığı tespit edilen suşların 123'ü (%32.1) orta düzeyde penisiline dirençli, 100'ü (%26.1) penisiline dirençli bulunmuştur. Yüksek düzeyde penisilin direnci MİK ile belirlenmiş ve %3.3 olarak bulunmuştur. Principi ve ark. (115) tarafından İtalya'da geniş çaplı bir araştırma, ülke çapında 18 merkezden günlük bakım merkezlerine katılan ve okulda ilk yılında bulunan 1 ve 7 yaşında 1700 sağlıklı çocuk üzerinde yapılmıştır. Nazofareksten izole edilmiş pnömokokların sadece küçük bir oranı

penisiline dirençli bulunmuştur. Fakat bu geniş popülasyonda makrolid direnci oldukça yaygın (%41.6) bulunmuştur.

Çalışmamızda huzurevinde kalan 95 kişiden 7'sinde (%7.4), çocuk yuvasında kalan 71 kişiden 18'inde (%24.4) nazofarengeal *S. pneumoniae* taşıyıcılığı saptanmıştır. İzole edilen suşlardan huzurevinde, 7 suştan 4'ü (%57.1), çocuk yuvasında ise 18 suştan 16'sı (%88.9) penisiline dirençli bulunmuştur. Dirençli suşların MİK değerlendirmesinde ise huzurevindeki 4 dirençli suşun 2'si (%50) duyarlı iken 2 suş (%50) orta düzeyde penisiline dirençli bulunmuştur. Çocuk yuvasında ise penisiline dirençli 16 suştan 12'si (%75) duyarlı iken 4 suş (%25) orta düzeyde penisiline dirençli bulunmuş olup, her iki grupta da yüksek düzeyde penisilin direncine rastlanmamıştır.

Yaş grupları ile pnömokok taşıyıcılığı ve penisilin direnci arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalara baktığımızda; Ankara'da yapılan bir çalışmada erişkin ve çocuk grubu hastalardan izole edilen pnömokok suşlarında çocuklarda orta düzeyde ve yüksek düzeyde penisilin direnci %54 iken, erişkinlerde %39.5 olarak bildirilmiştir (34). Katz ve ark (116) 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada St. Petersburg'da kreşe giden 16-70 aylık 125 çocuktan 75'inde (%60) kolonizasyon saptamışlar ve en yüksek (%72) oranı 3-4 yaş arasındaki çocuklarda bulmuşlardır. Bu çalışmada izole edilen pnömokok suşları seftriaksona %100, penisiline ise %97.6 oranında duyarlı olarak bulunmuştur. Chiou ve ark. (6) yaptıkları çalışmada Kaosiung'un farklı bölgelerinde bulunan ve rast gele seçilen kreşlerde, anaokullarda bulunan ve kliniğe gelip ayaktan muayene edilen 2905 çocuktan (yaşları 2 ay- 7 yıl) nazofarengeal sürüntü alıp incelemişlerdir. 611 çocuktan *S. pneumoniae* izole edilmiş olup, bu suşların sadece 169'u (%29) penisiline duyarlı bulunurken; 175'i (%30) orta derecede dirençli, 240'ı ise (%41) yüksek dirençli olarak saptanmıştır. Bakır ve ark. (117) 2002 yılında, İstanbul'da yaptıkları çalışmada çocuk klinikleri, kreşler ve okul çağı sağlıklı çocuklardan aldıkları 1382 nazofarengeal örneği incelemişlerdir. Pnömokok taşıyıcılığı 118 çocuktan (%8.5) bulunmuş olup, bu suşların %28.8'inde penisilin direnci tespit edilmiştir. Aslan ve ark. (118) Nisan 2003 ve Mart 2004 tarihlerinde, yaşları 6 ile 13 arasında olan 1440 sağlıklı çocuktan nazofarengeal taşıyıcılığı araştırmışlar ve taşıyıcılığı %13.9 oranında, penisilin direncini ise 201 suşta (%12.9) bulmuşlardır. 201 suştan 2 tanesinde (%1) yüksek düzeyde direnç, 24 tanesinde ise (%11.9) orta düzeyde direnç saptamışlardır.

Çalışmamızda huzurevinde, 60-69 yaş grubunda olan bireylerin 2'sinde (%8.0), 70-79 yaş grubunda olanların 3'ünde (%8.1), 80 ve üzeri yaş grubunda olanların ise 2'sinde (%6.1) taşıyıcılık saptanmıştır. Yaş grupları ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Yaş gruplarına göre penisilin direncinde ise dirençli suşlar, 60-69

yaş grubunda olanlarda 2 suşta (%100) 70-79 yaş grubunda olanlarda 2 suşta (%66.7) görülürken, 80 ve üzeri yaş grubunda olanlarda saptanmamıştır. Yaş grupları ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çocuklarda ise 0-9 yaş arasında olan 32 çocuktan 12'sinde (%37.5), 10-12 yaş grubunda olan 39 çocuktan 6'sında (%15.4) taşıyıcılık saptanmıştır. Çocuklarda yaş grupları ile pnömokok taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bu sonuç literatürde de belirtilen küçük yaş gruplarında görülen yüksek taşıyıcılık oranı ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Yaş grubuna göre penisilin direncinde, 0-9 yaş grubunda olanlardan izole edilen 12 suştan 10'u (%83.3), 10-12 yaş grubunda olanlardan izole edilen 6 suşun (%100.0) tamamı penisiline dirençli bulunmuştur. Yaş grupları ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Cinsiyet durumuna göre pnömokok taşıyıcılığı ve penisilin direnci arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalara baktığımızda; Oğuzkaya ve ark. (112) 2006 yılında 5 ve 6 yaşlarında 683 sağlıklı çocuktan aldıkları orofarengeal örneklerden yaptıkları çalışmada, 21 (%4.2) tanesinde pnömokok taşıyıcılığı tespit etmişlerdir. Taşıyıcılardaki cinsiyet durumunun değerlendirilmesinde ise 348 erkek çocuğun 19'unda (%5.5), 335 kız çocuğun 10'unda (%3) taşıyıcılık tespit edilmiştir. 29 adet suşun 15'i (%51.7) orta derecede penisiline dirençli, 14'ü (%48.3) ise duyarlı bulunmuştur.

Tübitak Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu tarafından 2004 yılında Malatya'da farklı sosyo-ekonomik koşullara sahip olan sağlıklı ilkökul çocuklarının nazofarengeal pnömokok taşıyıcılık oranı araştırılmıştır. 909 çocuğun 172'sinde (%18.9) taşıyıcılık saptanmıştır. Taşıyıcılık erkek çocuklarda ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük olanlarda daha yüksek bulunmuş olup penisiline orta dirençli suş sayısı 17 (%9.9) olarak belirlenmiştir. Yüksek seviyede penisilin direncine rastlanmamıştır (119). Gezici (10) Trakya ve yöresindeki huzurevi ve çocuk yetiştirme yurtlarında yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet ve antibiyotik kullanımı arasında ilişki bulmuştur. Velasquez ve ark. (120) 2008 yılında günlük bakım merkezinde 212 çocukta nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığı ile ilgili yaptıkları çalışmada taşıyıcılık ile cinsiyet arasında önemli fark bulmamışlardır. Bu çalışmada 212 çocuğun 92'sinde (%43.4) taşıyıcılık saptanmıştır. Yaşları 2 ile 5 arasında olan bireylerde taşıyıcılık oranı çok yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda huzurevinde kadınlarda taşıyıcılık saptanmazken, erkek bireylerin 7'sinde (%11.5) taşıyıcılık saptanmıştır. Cinsiyet ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Erkek bireylerden izole edilen 7 suştan 4'ü penisiline dirençli saptanmıştır. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çocuk

yuvasında ise cinsiyete göre taşıyıcılığa bakıldığında, erkeklerin 12'sinde (%24.5), kızların 6'sında (%27.3) taşıyıcılık saptanmıştır. Cinsiyet ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Cinsiyete göre penisilin direncinde ise erkeklerden izole edilen 12 suştan 10'unda (%83.3), kızlardan izole edilen 6 suşun (%100) tamamında direnç saptanmış olup, cinsiyet ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Yapılan çalışmalarda cinsiyet ile pnömokok taşıyıcılığı ve penisilin direnci arasındaki ilişkiler farklılık göstermektedir. Bu konuda yapılacak ayrıntılı araştırmaların daha iyi fikir vereceği kanaatindeyiz.

Bakım merkezinde bulunma süresine göre pnömokok taşıyıcılığı ve penisilin direnci ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda; Kanada'da yapılan bir çalışmada bakım merkezindeki çocukların (0-2 yaş arası) evde yaşayanlardan daha sık enfeksiyon geçirdikleri tespit edilmiştir (121). Regev-Yochay ve ark. (122) Tel-Aviv'de yaptıkları çalışmada, aynı toplumda yaşayan, 1300 yetişkin ve 404 çocukta, nazofarengial pnömokok taşıyıcılığını yetişkinlerde %4, çocuklarda %53 oranında belirlemişlerdir. Taşıyıcılık için risk faktörleri çocuklarda; yaş, kreşe gitme, antibiyotik kullanımı ve kardeş sayısı olarak, yetişkinlerde ise solunum yolu enfeksiyonları olarak belirtilmiştir. Amsterdam'da Bogaert ve ark. (123) kreşe giden 276 ve kreşe gitmeyen 259 çocukta pnömokok taşıyıcılığını araştırmışlardır. Nazofarengial pnömokok taşıyıcılığını kreşe giden çocuklarda gitmeyenlere oranla 1.6-3.4 kat daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, huzurevinde 0-12 ay arasında kalanların 4'ünde (%13.3), 13-24 ay arasında kalanların 1'inde (% 3.8), 25 ay ve üzeri zamandan beri kalanların ise 2'sinde (%5.1) pnömokok taşıyıcılığı saptanmıştır. Huzurevinde kalış süresi ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Huzurevinde kalış süresine göre penisilin direncinde, 1-12 ay süresince kalanlar arasından izole edilen 4 suştan 3'ünde (%75), 13-24 ay süresince kalanlar arasından izole edilen 1 suşta (%100) direnç bulunurken, 25 ay ve üzeri zamandan beri kalanlarda dirençli suş saptanmamıştır. Huzurevinde kalış süresi ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Yuvada kalış süresine göre taşıyıcılığa bakıldığında, çocuk yuvasında 0-24 ay kalan 40 kişiden 14'ünde (%35.0), 25-96 ay kalan 31 kişiden 4'ünde (%12.9) taşıyıcılık saptanmıştır. Çocuk yuvasında kalış süresi ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Yuvada kalış süresine göre penisilin direncinde, çocuk yuvasında 0-24 ay süresince kalanlar arasından izole edilen 14 suştan 12'si (%85.7), 25-96 ay süresince kalanlar arasında izole edilen 4 suşun (%100) tamamı penisiline dirençli bulunmuştur. Çocuk yuvasında kalış süresi ile penisilin direnci

arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Yuvada kalış süresi daha az olanlarda taşıyıcılığın daha fazla görünmesine yönelik olarak, çalışmamızda ele almadığımız fakat taşıyıcılığı artırabilecek faktörlerin yani geçmiş aile öyküsünün (ailenin kalabalık olup olmadığı, aile içindeki beslenme durumu, yaşam koşulları ve çocuğun daha önce başka bir yuvadan gelip gelmediği gibi) ele alınmasının bu konuda açıklayıcı olabileceği kanaatindeyiz.

Odada beraber kaldıkları kişi sayısına göre bakıldığında, Pnömonoklar, yaygın direkt temas sonucunda kişiden bulaşır. Bu nedenle de toplu yaşam yerlerinde yaşayan kişiler toplumdan edinilmiş pnömokok enfeksiyonları için sürekli risk altında bulunurlar (12). Roma'da taşıyıcılık oranı %14.9 olarak bulunmuş ve aynı evde üçten fazla kişi ile birlikte yaşamak, taşıyıcılıkla anlamlı ilişkisi olan tek risk faktörü olarak belirlenmiştir (124).

Çalışmamızda huzurevinde tek kişilik odada kalan 21 kişiden 2'sinde (%9.5), 2 kişilik odada kalan 42 kişiden 2'sinde (%4.8), 3 ve üzeri kişilik odada kalan 32 kişiden 3'ünde (%9.4) taşıyıcılık saptanmıştır. Odada beraber kalınan kişi sayısı ile taşıyıcılık arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Tek kişilik odada kalan 21 kişiden 2'sinde (%9.5), 2 kişilik odada kalan 42 kişiden 2'sinde (%4.8), 3 ve daha fazla kişilik odada kalan 32 kişiden 3'ünde (%9.4) taşıyıcılık saptanmıştır. Odada beraber kaldıkları kişi sayısı ile taşıyıcılık arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çocuk yuvasında, çocukların hepsi 6 kişilik odalarda yatmaktadırlar. Çocukların 18'inde taşıyıcılık saptanmış olup, 18 suştan 16'sı (%88.9) penisiline dirençli bulunmuştur.

Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanma durumuna göre taşıyıcılık ve penisilin direnci arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalara baktığımızda; toplu yaşam ortamları kişilerin bakterilerle karşılaşma ve dirençli suşları birbirine aktarabilme olasılığını artırmaktadır. Bunun nedeni ise bu yerlerde ortamın kalabalık olması, kişiden kişiye kapalı temasın olması ve yoğun antibiyotik kullanılmasıdır. Yoğun antibiyotik kullanımı çocuk yuvasında kalan çocuklarda evde kalan çocuklardan daha sık olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (1, 10, 77). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının sonucu ortaya çıkan dirençli oral flora, kolonize olan pnömokok suşlarının penisiline direncini kolaylaştırmaktadır ve yapılan çalışmalarda penisiline dirençli olan suşların diğer antibiyotik gruplarına da daha yüksek oranda dirençli olduğunu bildirilmektedir (125). Kanada'da 59 bakım merkezinde yapılan bir çalışma sonucunda 24 aydan küçük olmanın ve araştırmadan bir ay önce antibiyotik kullanımının taşıyıcılık ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (121). Regev-Yochay ve ark. (126) yaptıkları çalışmada 6 yaşın altındaki 429 çocukta %52.4 oranında taşıyıcılık, %37.1 oranında ise penisiline dirençli pnömokok saptanmış olup risk faktörleri yaş, kardeş sayısı ve

son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı olarak belirtilmiştir. Riedel ve ark. (127) yaptıkları çalışmada Avrupa'da en çok reçete edilen ilacın penisilin olduğunu, ayrıca geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının güney Avrupa ülkelerinde daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir. Antibiyotik tüketim politikalarının bölgesel değişikliği, tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranlarındaki farklılığın ortaya çıkmasında etkili bulunmuştur. Arason ve ark. (128) İzlanda'da 5 farklı bölgede 7 yaşın altındaki çocuklarda pnömokokların nazofarengeal taşıyıcılığının antimikrobial kullanımıyla ilişkili penisiline direnç prevalansını çalışmışlar ve antimikrobial kullanımının çocuklarda penisiline dirençli pnömokokların nazofarengeal taşıyıcılığıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu keşfetmişlerdir. Azap ve ark. (129) bir yıl içinde solunum yolu örneklerinden izole edilen 77 pnömokok suşunun %57.1'ini penisiline duyarlı bulmuşlardır. Coşkun ve ark. (71) 2006 ve 2007 yıllarında İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında soyutlanan 246 örnekte penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı direnç oranını araştırmışlar ve 138 suşu (%56) penisiline duyarlı, 108 suşu (%44) ise penisiline dirençli bulmuşlardır. Bu 108 suşun MİK değerinde 97 suş (%39.5) orta düzeyde penisiline dirençli iken, 11 suş (%4.5) yüksek düzeyde penisiline dirençli olarak bulunmuştur. Eritromisin direnç oranı %35.1, klindamisin %29.9, trimetoprim/sulfometaksazol %62, tetrasiklin %20.1, kloramfenikol %6.3 ve kinolonlar için ise %11.3 olarak saptamışlardır. Öncül ve ark. (1) Kasım 1993 ve Haziran 2000 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi laboratuvarında çeşitli yaş gruplarından hastalardan alınan klinik örneklerden ve sağlıklı nazofarenks taşıyıcılarından izole edilen toplam 249 pnömokok suşunu incelemişlerdir. Çalışma 1993-1997 (I. dönem) ve 1997-2000 (II. dönem) süresince iki aşamada yapılmıştır. I. döneme ait 148, II. döneme ait 101 pnömokok suşu incelemişlerdir. I. dönemde suşların 99'u (%66.8) sağlıklı kişilerin nazofarenksinden, 49'u (%33.2) ise çeşitli klinik örneklerden, II. dönemde ise 76'sı sağlıklı kişilerin nazofarenksinden, 25'i ise çeşitli klinik örneklerden izole edilmiştir. Bu çalışma sonucunda I. dönemde %12 olan penisilin direncinin II. dönemde %31'e yükselmiş olduğu tespit edilmiştir. Orta düzeyde penisiline direncin %12'den %27'ye, yüksek düzeyde penisiline direncin %0'dan %4'e yükseldiği belirlenmiştir. Şenol ve ark. (72) Kasım 1999-Mayıs 2001 tarihleri arasında İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı alan hastaların çeşitli örneklerinden izole edilmiş 83 pnömokok suşunu geriye dönük olarak değerlendirmişler ve izolatların 16'sını (%19.2) penisiline karşı dirençli bulmuşlardır. Dirençli suşların 12'sini (%14.4) penisiline karşı orta düzeyde, 4'ünü (%4.8) ise yüksek düzeyde dirençli olarak saptamışlardır. Yapılan diğer bir çalışmada, dünyanın farklı

bölgelerinden toplanan solunum yolu kaynaklı pnömokok suşlarının %36'sında penisiline duyarlılığın azaldığı, %23'ünde de yüksek düzeyde penisilin direnci geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre Güney Kore'de %80, Japonya'da %65, Fransa'da %63, Hong Kong'da %59 ve Meksika'da %57 direnç varlığından söz edilmiştir. (1)

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmaların sonucuna göre ülkemizde penisilin direnci artış göstermektedir. Erbaş ve ark. (130) 1990 yılında direnç oranlarını %12.3 olarak saptamışlardır. Sümerkan ve ark (131) 1992-1994 yılları arasında direnç oranlarını %22 olarak bildirmiştir. Kanra (132) 1994-1995 yılları arasında direncin %30 olduğunu, 1997 yılında Öztürkeri (133) bu oranın kendi hastanesinde %26 ve 1998 yılında ise Gönüllü ve ark (134) %41.3 olduğunu bildirmişlerdir.

Avrupa'da 20 farklı merkezde yapılan geniş çaplı bir süveyans çalışmasında orta düzeyde direnç oranı %21, yüksek düzeyde direnç oranı ise %7 olarak belirlenmiştir. Dirençli izolatların ise daha çok İspanya, Yunanistan ve İngiltere'de olduğu vurgulanmıştır (15). Bulgaristan'da 2002 yılında penisilin direnç oranı %8 iken 2005 yılında %32.6, İsveç'te 1999 yılında %1.5 iken 2005 yılında %3.6, İrlanda'da 1999 yılında %2.1 iken 2005 yılında %8.11'e çıkmıştır. Penisilin direnci bazı ülkelerde endişe verici boyutlarda artmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde direncin %40 civarına çıktığı bölgeler bulunmaktadır (34).

Medline tarafından, 1996 yılından 2003 yılı Aralık ayına kadar yayımlanan makaleler göz önünde bulundurularak yapılan bir çalışma sonucuna göre, aynı kıta üzerindeki farklı bölge veya ülkelerden alınan veriler karşılaştırıldığında, pnömokok taşıyıcılığı ve penisilin direnç oranları arasında büyük farklar saptanmıştır. Güney Amerika'da kolonizasyon oranları, %10.0'dan (Brezilya'nın güneydoğu bölgesi, 2001) %66.0'ya (Quito, Ekvador, 2002) kadar; toplam penisilin direnç oranları %1.4'ten (kuzey bölge, Brezilya, 2001) %49.0'a (Fortaleza, Brezilya, 2002) kadar ve yüksek düzey penisilin direnci oranları da %0'dan (Brezilya, 2001) %38.8'e (Santa Fe, Arjantin, 1997) kadar değişkenlik göstermiştir. Asya'da, yüksek düzey penisilin direnci; Blantyre'de (Malavi, 1997), Lombok adasında (Endonezya, 2001) veya Kumamoto'da (Japonya, 2002) tespit edilmezken; Hanoi'de (Vietnam, 2002), Hong Kong'da (Çin, 2001) ve Taipei'de (Tayvan, 2003) %26-%40 arasında değişkenlik göstermiştir (135). 1986-1990 yılları arasında Alaska'da kandan ve BOS'dan soyutlanan 574 pnömokok suşunda %3.8 oranında penisilin direnci saptanmıştır (13).

EARSS'in 2005 yılı verilerine göre penisilin direnci Hollanda'da %1, Fransa'da %36, Romanya'da %39 olarak bildirilmiştir. Bazı ülkelerde direnç artarken, bazı ülkelerde de kontrollü antibiyotik kullanımı başta olmak üzere bazı önlemler alınarak direncin artışı kontrol altına alınmış, direncin düşüş gösterdiği gözlenmiştir. Örneğin İrlanda'da 2000 yılında



%19.5 iken 2005 yılında %11.1'e İspanya'da 1999 yılında %32.5 iken 2005 yılında 25.6, Belçika'da 1999 yılında %13.5 iken 2005 yılından %11.8'e düştüğü bildirilmiştir (34). Suzuki ve ark. (136) Japonya'da 1998 yılından 2007 yılına kadar olan çalışmaların analizinde *S. pneumoniae*'da direncin 1998 yılında %48.5 iken 2004 yılında %65.1'e yükselirken 2007 yılında ise %51.5'e düştüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmamızda huzurevinde son 3 ayda enfeksiyon geçiren ve antibiyotik kullanan 1 (%7.7) kişide, hastalık geçirmeyen ve antibiyotik kullanmayan 6 (%7.3) kişide taşıyıcılık saptanmıştır. Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Enfeksiyon geçiren ve antibiyotik kullanan hiç kimsede penisilin direnci saptanmazken, hastalık geçirmeyenlerde izole edilen toplam 6 suştan 4'ü (%66.7) penisiline dirençli bulunmuştur. Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çocuk yuvasında ise son 3 ayda enfeksiyon geçiren ve antibiyotik kullanan 11 (%29.7) kişide, hastalık geçirmeyen ve antibiyotik kullanmayan 7 (%20.6) kişide taşıyıcılık saptanmıştır. Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Enfeksiyon geçiren ve antibiyotik kullananlardan izole edilen 11 suşun 9'unda (%81.8), hastalık geçirmeyenlerden izole edilen 7 suşun 7'sinde de (%100) penisilin direnci saptanmıştır. Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımı ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Bunun sebebini gruplardaki kişi sayısının yetersiz olması, antibiyotik kullanımı konusunda halkın bilinç geliştirmiş olabileceği, doktorların bu konuda daha duyarlı davranması gibi faktörlerin neden olabildiği düşüncesindeyiz.

Kronik hastalık ile taşıyıcılık ve penisilin direnci arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalara baktığımızda; Garcia-Leoni ve ark. (137) yaptıkları çalışmada 1988-1989 yılları arasındaki 22 aylık dönemde hastaneye yatan ve yaşları 9 ay-91 yaş arasında değişen hastalardan soyutladıkları 139 pnömokok suşunda orta düzeyde penisilin direncini %31.7, yüksek düzeyde penisilin direncini %10.8, toplam penisilin direncini ise %42.5 oranında bulmuşlardır. Bu çalışmaya alınan hastaların %38'inde kanser gibi altta yatan bir hastalık saptanmıştır. Tüm olgularda enfeksiyonun %25'inin nazokomiyal olarak geliştiği belirtilmiştir. Linares ve ark. (138) Barcelona'da 1979 yılında hastanede yatan hastalardan soyutlanan pnömokok suşlarında penisilin direnci üzerine yaptıkları çalışmada tümü orta düzeyde penisiline dirençli olmak üzere %4.3; 1986 yılında %11.4'ü orta düzeyde penisiline dirençli, %4.3'ü de yüksek düzeyde penisiline dirençli olarak bildirmişlerdir.

ABD’de 1979-1987 yılları arasında soyutlanan ve CDC’de incelenen 5459 *S. pneumoniae* suşunda orta düzeyde penisilin direnci %5 bulunurken yüksek düzeyde penisilin direnci sadece bir suşta saptanmıştır (139). Bu oran 1991 yılında 60 katlık bir artış göstermiş ve %1.3 seviyelerine ulaşmıştır. Aradan geçen süre boyunca ABD’de bölgesel farklılıklar olmakla birlikte günümüzde bu oranlar %40-50 düzeylerine ulaşmıştır. Aynı şekilde Güney Afrika’daki direnç artışı 1979 yılında %4.9 iken, 1990 yılında %14.4, 1996 yılında ise %40 düzeylerine ulaşmıştır (1, 9). Diğer ülkelerde de penisilin direncinde sürekli artış görülmektedir. Fransa’da 1984-1986 yıllarında penisilin direnci %1.1 iken, 1990 yılına kadar artış göstererek %12 düzeyine ulaşmıştır (1). Sürücüoğlu ve ark. (15) 1999-2003 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada yaş sınırı 16-90, ortalama yaş ise 51 olan erişkin hastalardan 145’inde pnömokok suşunu etken olarak izole etmişler ve izole edilen pnömokokların 116’sını (%80) penisiline duyarlı, 27’sini (%18.6) orta dirençli ve 2’sini (%1.4) yüksek düzeyde dirençli olarak saptamışlardır. Ayrıca penisiline orta ve yüksek derecede direnç gösteren suşlarda penisilin dışında test edilen antimikrobiyal ajanlardan en az birine direnç saptamışlardır.

Yaşlı olgularda gelişen toplum kaynaklı pnömoni ile ilgili 11 çalışmanın analizinde 65 yaş üstü 785 olguda *S. pneumoniae* en sık izole edilen etken olarak saptanmıştır (80). Tünger ve ark. (140) yaptığı çalışmada, pnömokok enfeksiyonlar açısından önemli bir risk grubunu oluşturan huzurevi yaşlılarında pnömokok taşıyıcılığının ve bunlarda penisilin direncini araştırmışlardır. Yöredeki 5 huzurevinde yürütülen bu çalışmada toplam 181 yaşlının orofarengal sürüntü örnekleri alınmıştır. Olgulara ayrıca demografik özelliklerinin yanı sıra sigara kullanımı, altta yatan kronik hastalık, solunum yolu enfeksiyonu, antibiyotik kullanımı, hastanede yatış öyküsü gibi değişkenleri içeren bir anket formu doldurulmuştur. Standart yöntemlerle soyutlanan *S. pneumoniae* suşlarının penisilin direncini araştırdıklarında; suşların eritromisin, kloramfenikol, rifampisin, trimetoprim/sülfametoksazol, tetrasiklin, klindamisin, ofloksasin ve vankomisin duyarlılıklarını belirlemişlerdir. Pnömokok taşıyıcılık oranını %8.3 olarak bulmuşlardır. Saptanan 15 pnömokok suşunun 2’si (13.3%) penisiline orta düzeyde, 5’i (33.3%) trimetoprim/sulfametoksazole ve 1’i (6.7%) eritromisine dirençli bulunurken yüksek düzeyde penisilin direnci saptanmamıştır. Sorgulanan risk faktörleri ile pnömokok taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda, çocuk yuvasında kronik hastalığı olan çocuk bulunmamaktadır. Huzurevinde ise kronik hastalığı olan toplam 70 kişiden 5’inde (%7.1), kronik hastalığı olmayan 25 kişiden 2’sinde (%8.0) taşıyıcılık saptanmıştır. Kronik hastalık ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Kronik

hastalığı olanlardan izole edilen 5 suştan 3'ü (%60), kronik hastalığı olmayanlardan izole edilen 2 suştan 1'i (%50) penisiline dirençli bulunmuştur. Kronik hastalık ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Madde kullanımına baktığımızda; madde kullanımı pnömokokal enfeksiyonlara zemin hazırlayan faktörler arasında bulunmaktadır (19). Çalışmamızda huzurevinde madde kullanan toplam 28 kişinin 4'ünde (%14.3), kullanmayan 67 kişinin 3'ünde (%4.5) taşıyıcılık saptanmıştır. Madde kullanımı ile pnömokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Madde kullananlardan izole edilen 4 suştan 3'ü (%75.0), madde kullanmayanlardan izole edilen 3 suştan 1'i (%33.3) penisilin dirençli bulunmuştur. Madde kullanımı ile penisilin direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çocuk yuvasında madde kullanan çocuk bulunmamaktadır. Madde kullanımı, taşıyıcılık ve direnç ile ilgi yapılabilecek ayrıntılı bir araştırmanın (kullanılan madde cinsi, günlük tüketilen miktar, kullanma süresi gibi) bu konuda daha yararlı olacağı kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pnömonoklarda penisilin direnci toplumda giderek artan bir tehlike unsuru olmaya devam etmektedir. Ülkemizde reçetesiz ve bilinçsiz antibiyotik kullanımının yaygın olması, kültür antibiyogramı yapılmadan antibiyotik verilmesi, toplu yaşanan yerlerde düzenli olarak taşıyıcıların belirlenmemesi ve takip edilmemesi, bu yerlerde hijyen şartlarının yetersiz olması, riskli gruba yönelik (65 yaş ve üzeri) pnömokok aşısının rutin aşı takvimine alınmaması, sağlık politikalarının konuya gereken hassasiyeti göstermemeleri nedenleri ile direnç oranları giderek artış gösterecektir. Dirençli pnömokokların yayılımını kontrol etmek için dünya çapında klinisyenlerin, halk sağlığı uzmanlarının, eczacıların, epidemiyologların ve mikrobiyologların birlikte hareket edeceği multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

Pnömonokok taşıyıcılığı ve penisilin direncinin en aza inebilmesi için bir takım önlemler alınmalıdır. Bunlar;

1. Ülkemizde pnömokoklarla ilgili geniş kapsamlı direnç çalışması bulunmamaktadır. Ülkemizdeki direnç durumunu belirleyebilmek için çok merkezli ortak bir direnç çalışmasının yapılması yararlı olacaktır.
2. Epidemiyolojik çalışmalara hız verilmelidir.
3. Direnç oranları gittikçe arttığı için pnömokok direnci ile ilgili ulusal bir strateji geliştirilmelidir.
4. Riskli gruplar (65 yaş ve üstü) aşılanmalıdır (Kasım 2008 yılından itibaren çocuklara pnömokok aşısı rutin olarak uygulanmaya başlamıştır).
5. Akılcı antibiyotik kullanımı ile direnç gelişiminin hızı azaltılabilir.
6. Çocuk bakım merkezlerinde enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede hastalık bulaşmasına neden olan faktörlerin ya da patojenlerin araştırılması gerekmektedir.
7. Risk grupları belli aralıklarla taranmalı; taşıyıcılar ve bunlardaki antibiyotik dirençleri saptanmalıdır.
8. Kreş ve huzurevi gibi toplu yaşam alanlarına yeni katılan bireylerin nazofarenks florasının tespit edilmesi ve zaman içinde flora değişiminin izlenmesi mücadele açısından önemlidir.
9. Ampirik ilaç tedavilerinde ilaç seçimi ise yerel süveyans verileri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.
10. Halk, çeşitli basın araçlarıyla, konferanslarla ve halk sağlığı çalışanları aracılığıyla antibiyotik kullanımı konusunda bilinçlendirilmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Öncül O, Erdem H, Altunay H, Özsoy MF, Pahsa A, Çavuşlu Ş. Pnömonoklarda penisiline direnç tirendi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33: 109-114.
2. Raymond J, Thomas IL, Moulin F, Commeau A, Gendrel D, Berche P. Sequential colonization by *Streptococcus pneumoniae* of healthy children living in an orphanage. The Journal Of Infectious Diseases 2000; 181(6): 1983-1988.
3. Parry CM, Diep S, Wain J, Tuyet NT, Gainsborough M, Daives C ve ark. Nasal carriage in Vietnamese children of *Streptococcus pneumoniae*. Resistant to multiple antimicrobial agents. Antimicrobial Agents And Chemotherapy 2000; 44(3): 484-488.
4. Özkuyumcu C. Hacettepe Mikrobiyoloji serisi-1, Klinik Bakteriyoloji El Kitabı. s. 34-39, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009.
5. Gherardi G, Fallico L, Grosso MD, Bonanni F, D'Ambrosio F. Antibiotic-resistant invasive pneumococcal clones in Italy. Journal of Clinical Microbiology 2007; 45(2): 306-312.
6. Chiou CCC, Liu YC, Huang TS, Hwang WK, Wang JH, Lin HH, ve ark. Extremely high prevalence of nasopharyngeal carriage of penicilin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Kaohsiung, Taiwan. Journal Of Clinical Microbiology 1998; 36(7): 1933-1937.
7. Gürol Y, Berkiten R, Georgopoulos A. Alt solunum infeksiyonlarından izole edilen *Strptococcus pneumoniae* suşlarının serotiplendirilmesi. Ankem Derg 2004; 18(4): 213-215.
8. Usluer G. Pnömonokok aşılıarı. Ankem Derg 2007; 21(Ek 2): 117-120.
9. Erdem H, Öncül O, Çavuşlu Ş, Pahsa A. Sivas bölgesinde hastalık etkeni pnömonoklarda direnç. Kimlik Dergisi 2002; 15(2): 46-48.
10. Gezici H. Trakya bölgesindeki huzurevi ve yetiştirme yurtlarında pnömonokok taşıyıcılığı ve penisiline direnç durumunun araştırılması. Trakya Üniversitesi, Klinik Bakteriyoloji ve enfeksiyon Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Edirne, 2002.
11. Berkiten R. Türkiye'de *Streptococcus pneumoniae*: Antibiyotiklere direnç, eritromisin direnç fenotipleri ve serotip dağılımı. Ankem Dergisi 2006; 20(2): 114-124.
12. Bayram A, Koçoğlu ME, Ekşi F, Balcı İ. Pnömonoklarda makrolid ve florokinolonlara direnç. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35(4): 284-290.

13. Aydemir Ş, Şamlıoğlu P, Tünger A, Çilli F, Özinel MA. *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinde penisiline direnç. Türk Mikrobiyol Cemi Derg 2005; 35(2): 91-97.
14. Tünger Ö. Pnömonokok enfeksiyonları ve korunma. Ankem Derg 2006; 20(2): 125-132.
15. Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Gazi H, Öztürk N, Çelik P, Özbakkaloğlu B. Toplum kökenli Pnömonilerden soyutlanan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34(3): 151-156.
16. Gürler N. Pnömonokok enfeksiyonlarında mikrobiyoloji ve direnç. Ankem Derg 2008; 22(Ek 2): 237-246.
17. Berkiten R. *Streptococcus pneumoniae* Ed: Bozkaya E. Tıbbi Mikrobiyoloji 2. s. 22-24, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2005.
18. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. s. 305-315, 10. Baskı, Fakülteler Kitabevi, İzmir, 2000.
19. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth Edition, pp. 2392-2407, Elsevier Churchill Livingstone, USA, 2005.
20. Erdem H. Pnömonokok suşlarında penisilin direncinin araştırılması. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2000.
21. Günaydın M. *Streptococcus pneumoniae* Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. s. 187-195, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
22. Abigail A, Salyers D, Whitt D. *Streptococcus pneumoniae*. Bacterial Pathogenesis A Molecular Approach, Washington, ASM Press, 1994; 322-331.
23. Cengiz AT. *Streptococcus pneumoniae*. Ed: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. s. 365-369, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999.
24. Güneş A. Çocukluk çağı pnömonokok enfeksiyonlarında penisilin direnci. Dicle Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 2008.
25. Sümerkan B. *Streptococcus pneumoiaae*. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 2051-2056, Cilt 2, 3. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
26. Serter D, Ertem E, Gökengin D. Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. s. 202-205, Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir, 2000.

27. Kılıçturgay K. Klinik Mikrobiyoloji. s. 25-29. 2. Basım, Bursa Güneş & Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, 1994.
28. Levinson W, Jawetz E. Lange 7. Baskı Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji (Çev: Özgünen T) s. 109-111, Güneş Kitabevi, Ankara, 2002.
29. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. Tıbbi Mikrobiyoloji (Çev: Küçüker MA, Tümbay E, Anđ Ö, Erturan Z) s. 233-235, 9. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
30. Virella G. Microbiology and Infectious Disease. s.110-112. 3rd Edition, Williams&Wilkins, USA, 1997.
31. Akan E. Tıbbi Mikrobiyoloji s. 40-48, 2. Baskı Saray Kitabevi İstanbul, 1993.
32. Hsieh YC, Lee WS, Shao PL, Chang LY, Huang LM. The transforming *Streptococcus pneumoniae* in the 21st century. Chang Gung Med J 2008; 31(2): 117-122.
33. Drew L. İnfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi (Çev: Dündar İH) s. 489-501, Cilt 2, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004.
34. Gürler N. Ülkemizde saptanan pnömokok tipleri ve direnç. Çocuk Enf Derg 2007; 1: (Özel Sayı1): 46-51.
35. Öncül O. Pnömokok suşlarında penisilin direncinin araştırılması. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi, İstanbul 1997.
36. Tünger Ö. *Streptococcus pneumoniae* infeksiyonlarının patogenezi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2000; 30(2): 49-55.
37. Watson DA, Musher DM, Verhoef J. Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 479-490.
38. Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis a molecular approach, p.322, 1st Ed, ASM Press, Washington DC, 1994.
39. Cabellos C, MacIntyre DE, Forrest M, Burroughs M, Prasad S, Tuomanen EI. Differing roles for platelet-activating factor during inflammation of the lung and subarachnoid space: the special case of *Streptococcus pneumoniae* J Clin Invest 1992; 90: 612-618.
40. Tuomanen E, Tomasz A, Hengstler B, Zak O. The relative role of bacterial cell wall and capsule in the induction inflammation in pneumococcal meningitis, J Infect Dis 1985; 151(3): 535-540.
41. Winkelstein JA. The role of complement in the host's defense against *Streptococcus pneumoniae*, Rev Infect Dis 1981; 3(2): 289-298.

42. Musher DM, Groover JE, Rowland JM. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* in adults: Prevalence, persistence, relation to carriage and resistance to infection. Clin Infect Dis 1993; 17(1):66-73.
43. Bruyn GAW, Zegers BJM, Van Fruth R. Mechanisms of host defense against infection with *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 1992; 14(1): 251-262.
44. Hufnagel M (Editör ed. Berner R.) Pneumokokken: Das Krankheitsbild. Pneumococcus: The Clinical Picture, Chapter 3 in "Konjugatimpf stoffe und Infektionskrankheiten durch bekapselte Erreger." Uni-Med Science 2008; (1):25-35.
45. <http://www.medhelp.at/content/view/259/177/> Pneumokokken-Infektionen, *Streptococcus pneumoniae*-Infektion, Pneumokokken-Bakterien. Erişim tarihi 23 Mart 2010.
46. Aslan G, Emekdaş G, Delialioğlu N, Bayer M. Kreş çocukları ve huzurevinde kalan yaşlılarda orofaringeal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve izole edilen suşlarda penisiline direnç. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35(2): 85-90.
47. Syrjanen RK, Kipli TM, Kaijalainen TH, Herva EE, Takala AK. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish children younger than 2 years old. The Journal Of Infectious Diseases 2001; 184(4): 451-459.
48. Çetin ET, Derbentli Ş. Akut bakteriyel menenjit etkenleri. Kimlik Derg 1988; 1(2): 5-8.
49. Ceyhan M. Pnömokok enfeksiyonları ve aşılama. Çocuk Enf Derg 2008; (Özel Sayı 2) : 26-29.
50. Ertek M, Erol S, Özkurt Z, Taşyaran MA. Menenjitli olgularından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisilin ve diğer antimikrobiyal ajanlara duyarlılığı. İnfeksiyon Dergisi 2002; 16(1): 39-42.
51. Akova M, Ünal S. Akalın HE, Bakteriyel menenjitler Ed: Kanra G, Akalın HE. İnfeksiyon Hastalıkları. s. 44-65, 2. Baskı, Güneş Kitabevleri, Ankara, 1993.
52. Bakır M. Türkiye’de pnömokok problemi. Çocuk Enf Derg 2010; 4(Özel Sayı 1): 20-22.
53. Bridy-Pappas AE, Margolis MB, Center KJ, Isaacman DJ. *Streptococcus pneumoniae*: Patojenin tanımı, hastalığın epidemiyolojisi, tedavi ve korunma. Pharmacotherapy 2005; 25(9): 1193-1212.
54. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları s. 337-339, Nobel tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996.



55. Sümerkan B. *Streptococcus pneumoniae* ve enterokoklarda antibiyotik direnci. 2003-2004 Türkiye haritası. *Ankem Derg* 2005; 19(Ek 2): 61-65.
56. Akhan SÇ. *Streptococcus pneumoniae* infeksiyonlarında penisilinün dünü, bugünü ve geleceği, *Kimlik Dergisi* 2003; 14(3): 144-146.
57. Sümerkan B. Dirençli pnömokoklar. *Ankem Derg* 2006; 20(Ek 2): 282-285.
58. Tunçkanat F, Akan O, Gür D, Akalin HE. Penicilin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains. *Mikrobiyol Bul* 1992; 26(4): 307-313.
59. Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinin antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 2008; 22(1): 1-6.
60. Dilek AR, Korkmaz E. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007; 21(3): 125-128.
61. Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalin HE: Penicilin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 440-441.
62. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 36
63. Şener B. *Streptococcus pneumoniae*'da penisilin direnci ve klonal ilişkinin izlenmesi. *Ankem Derg* 2007; 21(Ek 2): 171-177.
64. Arvas A. Konjuge pnömokok aşısı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Aşılarla Güncel Yaklaşım Sempozyum Dizisi No:59 2007; 35-38.
65. Çiftçi E, Doğru Ü. *Streptococcus pneumoniae*'da penisilin direnci: Türkiye'deki durum. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2000; 3(1): 57-64.
66. Derbentli Ş. Pnömoni etkeni mikroorganizmalar. *Ankem Derg* 2001; 15(3): 336-343.
67. Öztürkeri H. *Streptococcus pneumoniae*'de penisiline direnç mekanizmaları. *Kimlik Derg* 1997; 10(2): 51-54.
68. Kılıç A, Başustaoğlu A, Özyurt M, Güney Ç, Aydoğan H. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisilin direnci ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2001;15(2): 243-247.
69. Eser ÖK. Pnömonikal infeksiyonlar: tedavi ve korunmada yeni gelişmeler. 32. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı, s. 311-312. Antalya, 12-16 Eylül 2006.

70. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procor G, Schreckenberger P ve ark. Koneman's Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. pp. 689-693, Sixth Edition, Williams & Wilkins, Lippincott, 2006.
71. Coşkun M, Gündüz AT, Biçmen C, Şenol G, Özkan SA. Çeşitli hasta örneklerinden soyutlanan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnç oranları: Retrospektif değerlendirme (2006-2007). İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2007; 21(3): 47-52.
72. Şenol G, Erer OF, Biçmen C, Aktoğu S. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisiline karşı direnç oranları. Toraks Dergisi 2001; 2(3): 10-15.
73. Öztürk R. Penisilinler. Ed: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler s. 253-269, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008.
74. Gönüllü N, Berkiten R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin ve MİK değerleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1999; 29: 47-50.
75. Cockerill FR, Wilker MA, Bush K, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hardy DJ, Hecht DW. Performance standart for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational supplement, M100-S19 Clinical and Laboratory Standards Institute 2010; 30(1): 88-89.
76. Güler H, Öztürk Ç, Cilo BD, Sınırtaş M, Özakin C. CLSI'nın 2008 öncesi ve 2008 kriterlerine göre dokuz yılda izole edilen 643 *Streptococcus pneumoniae* suşunda penisilin duyarlılığının değerlendirilmesi. Ankem Derg 2010; 24(1): 20-27.
77. Özgüneş İ. *Streptococcus pneumoniae* ve antibiyotik direnci Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. s. 197-211, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
78. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 182-191, Cilt 1, Nobel tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
79. Gülay Z. Antibakteriyel ilaçların etki mekanizmaları. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. s. 227-235, Cilt 1, 3. Basım, Nobel tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
80. Küçükardalı Y, Öncül O, Nalbant S, Çankır Z, Top C, Ağdaş Ş. ve ark. Yaşlı popülasyonunda toplum kökenli pnömoni olguları. Geriatri 2001; 4(2): 59-62.

81. Biberoglu K. Toplumda gelişen pnömoniler. Ed: Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları I. s. 255-264, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2001.
82. Özer S. Toplumda edinilmiş pnömonilerde etyoloji ve epidemiyoloji. Ed: Eraksoy H, Yenen OŞ. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. s. 45-49, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000.
83. Baykam N. *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu infeksiyonlar ve korunma Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. s. 213-233, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
84. Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F, Tanır G, Cengiz AB, Gür D ve ark. Türk Toraks Derneği çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; 10(3): 1-26
85. Fırat M, Ersoy Y, Eşel D, Bayraktar M, Çaylan R, Durmaz R. Menenjitli hastalardan izole edilen pnömokokların serotip dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiyol Bül 2006; 40: 169-177.
86. Can E, Keser M, hatipoğlu N, Somer A, Salman N, Yalçın I, Gürler N. *Streptococcus pneumoniae* serotip 20 menenjitli vakası. Çocuk Enf Derg 2009; 3: 187-1899.
87. Öncel S. Çocuklarda akut otitis media. Çocuk Enf Derg 2009; 3(Özel sayı 1): 39-42.
88. Scott JAG, Hannington A, Marsh K, Hall AJ. Diagnosis of pneumococcal pneumonia in epidemiological studies: Evaluation in Kenyan adults of a serotype specific urine latex agglutination assay. Clin Infect Dis 1999; 28: 764-769.
89. Cherian T, Lalitha MK, Manoharan A, Thomas K, Yolken RH, Steinhoff MC. PCR-Enzyme immunoassay for detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in cerebrospinal fluid samples from patients with culture negative meningitis. J Clin Microbiol 1998; 36(12): 3605-3608.
90. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Çilli A, Coşkun AŞ. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; 10(9): 1-18.
91. Saltoğlu N, Kurtaran B. Toplum kökenli pnömoniler ve güncel tedavi. Clinic Medicine 2007; İnfeksiyon Hastalıkları Özel Sayısı: 24-29.
92. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit III: Tedavi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46(3): 217-223.
93. Aydemir H. Akut otitis media ve sinüzit. Clinic Medicine 2007; İnfeksiyon Hastalıkları Özel Sayısı: 19-23.

94. Zeybek Y, Tokalak İ, Boyacıoğlu S. Altmış beş yaş ve üzeri erişkinlerde aşılama durumu. Türk Geriatri Dergisi 2004; 7(3): 152-154.
95. Usluer G. Pnömokok aşıları. 32. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı, s. 314-316. Antalya, 12-16 Eylül 2006.
96. Savaş İ, Kaya A. Toplum kökenli pnömoniler, tedavi ve korunma Ed: Numanoğlu N, Topçu AW. Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler. s. 9-73, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2000.
97. Kurugöl Z. Pnömokok aşıları. Türk Pediatri Arşivi 2007; 42(1): 43-50.
98. Camcıoğlu Y. Konjuge pnömokok aşısının immünojenitesi. Çocuk Enf Derg 2010; 4(Özel Sayı 1): 1-8.
99. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E ve ark. *Streptococcus pneumoniae* ve tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae*'nin yol açtığı akut otitis medianın önlenmesinde protein D'ye konjuge pnömokok kapsül polisakkaridleri: randomize çift-kör etkinlik çalışması. The Lancet 2006; 367: 740-748.
100. Pineda V, Fontanals D, Larramona H, Domingo M, Anton J, Segura F. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in an area of Barcelona, Spain. Acta Pediatr 2002; 91: 1251-1256.
101. Beall B. Yedi değerli konjuge pnömokok aşısı ile aşılama. Expert Review of Vaccines Türkçe Baskı 2007; 1(2): 93-97.
102. Salman N. 10-Bileşenli Protein D'ye Konjuge Pnömokok Aşısı (Phid-Cv, Synflorix, GSK) Çocuk Enf Derg 2010; 4 (Özel Sayı 1): 23-6.
103. Somer A. Pnömokok aşıları. Clinic Pediatri 2007; 2(3): 17-23.
104. Ceyhan M. Çocuklarda pnömokok enfeksiyonları ve aşılama. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 91-99.
105. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. s. 515, 673. 3. Basım, Fakülteler Kitabevi İzmir, 2002.
106. Sümerkan B. Gram pozitif bakterilerde yorumlu antibiyogram. Ankem Derg 2009; 23(Ek 2): 182-187.
107. Sieveres J, O'Breid D. Mikrobiyoloji sürveyans protokolü *Streptococcus pneumoniae*, AME 2007/2008'de SAOR: 1-12.
108. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007; 82(12), 93–104.

109. Şener B, Arıkan S, Ergin MA, Günalp A. Sağlıklı çocuklarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılık oranı, serotip dağılımı ve penisilin direnci. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Antalya, Özet no: 14-276, 4-9 Ekim 1998.
110. Yıldırım T, Gür D. Huzurevi yaşlılarında orofarengal *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve penisilin direnci. *Ankem Derg* 1998; 12: 170 (121 numaralı bildiri).
111. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Anaokuluna giden çocuklarda orofarengal penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı. XXX. kongre kitabı, s. 358. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 30 Eylül-05 Ekim 2002.
112. Oğuzkaya AM, Baykan Z, Artan C. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in the oropharynx of health preschool children and identification of risk factors. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61(4): 302-303.
113. Baysal B, Arslan U, Tuncer İ. Kreş çocukları ve huzurevi yaşlılarında orofarengal *S. pneumoniae* taşıyıcılığı ve bu suşların penisilin ve diğer antibiyotiklere direnci. *Ankem Derg* 2002; 16: 441-444.
114. Chiu SS, Ho P, Chow FKH, Yuen KY, Lau YL. Nasopharyngeal carriage of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* among young children attending 79 kindergartens and day care centers in Hong Kong. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 2001; 45(10): 2765-2770.
115. Principi N, Marchisio P. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in Italian children. *Acta Pediatr Suppl* 2000; 89(8): 40-43.
116. Katz A, Leibovitz E, Timchenko VN, Greenberg D, Porat N, Peled N ve ark. Antibiotic susceptibility, serotype distribution and vaccine coverage of nasopharyngeal and oropharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in a day-care centre in St. Petersburg, Russia. *Scandinavian Journal Of Infectious Diseases* 2007; 39(4): 293-298.
117. Bakır M, Yagcı A, Akbenlioğlu C, İlki A, Ulger N, Söyletir G. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* pharyngeal carriage among healthy Turkish infants and children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 165-166.
118. Aslan G, Emekdaş G, Bayer M, Serin MS, Kuyucu N, Kanik A. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains in the nasopharynx of healthy Turkish children. *Indian J Med Res* 2007; 125(4): 582-587.
119. Durmaz B, Durmaz R, Bayraktar M, Kalcioğlu MT. Çocuklarda *Streptococcus pneumoniae* nazofarengal taşıyıcılığı; serogruplandırma, antibiyotiklere duyarlılığı ve

- penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarının moleküler tiplendirilmesi. Tübitak Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu, 2004 Malatya.
120. Velasquez PAG, Parussolo L, Cardoso CL, Tognim MCB, Garcia LB. High prevalence of children colonized with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in public day-care centers. J Pediatr (Rio J) 2009; 85(6): 516-522.
  121. Kellner JD, Jones EL. *Streptococcus pneumoniae* carriage in children attending 59 Canadian child care centers. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153(5): 495-502.
  122. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, Keller N. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. Clin Infect Dis 2004; 38(5): 632-639.
  123. Bogaert D, Engelen MN, Timmers-Reker AJ, Elzenaar KP, Peerbooms PG, Countinho RA ve ark. Pneumococcal carriage in children in the Netherlands: a molecular epidemiological study. J Clin Microbiol 2001; 39(9): 3316-3320.
  124. Petrosillo N, Pantosti A, Bordi E, Spano A, Grosso M, Tallarida B, Ippolito G. Prevalence, determinants and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* isolates colonizing the nasopharynx of healthy children in Rome. Eur J Clin Microbiol Infect. 2002; 21: 181-188.
  125. Toksoy B, Bayraktar B, Bulut E, Başarı F. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankem Derg 2010; 24(1): 7-11.
  126. Regev-Yochay G, Raz M, Shainberg B, Dagan R, Varon M, Dushenat M, Rubinstein E. Independent risk factors for carriage of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Scand J Infect Dis 2003; 35(4): 219-222.
  127. Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, Eur J Microbiol Infect Dis 2007; 26(7): 485-90.
  128. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefansdottir G, Molstad S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. BMJ 1996; 313: 387-391.
  129. Azap A, Altunsoy A, Memikoğlu KO, Balık İ. Solunum sistemi enfeksiyonlarından izole edilen pnömokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004; 57(2): 63-67.
  130. Erbaş O, Önde U, Kurt B, Açar N, İçten B. Pnömonoklarda penisilin direncinin saptanması. Ankara Hastanesi Tıp Bülteni 1991; 26: 219-223.

131. Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M. Pnömonokok infeksiyonları ve penisilin direnci. *Klimik Derg* 1993; 6:29- 32.
132. Kanra, G, Akan, S, Ceyhan, M, Erdem, G, Ecevit, Z, Seçmeer G. Çocuklarda hastalık etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bült* 1996; 30: 25-31.
133. Öztürkeri H, Cerrahoğlu K, Aydilek R. Pnömoni etkeni olarak izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1998; 12: 8-12.
134. Gönüllü N, Berkiten R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin ve sefotaksim MIK değerleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1999; 29: 47-50.
135. Cardozo DM, Carvalho CMC, Souza FR, Silva NMS. Nasopharyngeal Colonization and Penicillin Resistance Among Pneumococcal Strains: A Worldwide 2004 Update. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(4): 293-303.
136. Suzuki K, Nishimaki K, Okuyama K, Katoh T, Yasujima M, Chihara J ve ark. Trends in antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in the Tohoku district of Japan: A longitudinal analysis from 1998 to 2007. *Tohoku J. Exp. Med* 2010; 220(1): 47-57.
137. Garcia-Leoni ME, Cercenado E, Rodeno P. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: A prospective microbiological and clinical study. *Clin Infect Dis* 1992; 14(2): 427-435.
138. Linares J, Pallares R, Alonso T, Perez L, Ayats J, Gudiol F ve ark. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992; 15(1): 99-105.
139. Spika JS, Facklan RR, Plikaytis BD. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in United States, 1979-1987. *J Infect Dis* 1991; 163(6): 1273-1278.
140. Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Ecemiş T. Huzurevinde kalan yaşlılarda *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı ve bu suşlarda penisilin direnci. *İnfeksiyon Derg* 2001; 15(1): 67-71.

## 8. ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1.</b> Gram boyamada görülen diplokoklar.....	3
<b>Şekil 2.</b> Safrada znrllk.....	5



## 9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.</b> Pnömonokok enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler .....	15
<b>Tablo 2.</b> Çeşitli ülkelerde izole edilen <i>S. pneumoniae</i> suşlarının serotipleri .....	19
<b>Tablo 3.</b> Ülkemizde izole edilen <i>S. pneumoniae</i> suşlarının serotipleri .....	19
<b>Tablo 4.</b> Toplum kökenli pnömonide ampirik tedavi .....	30
<b>Tablo 5.</b> Pnömonokok ve Grip aşısı yapılması önerilen kişiler.....	34
<b>Tablo 6.</b> Aşıya başlangıç yaşına göre konjuge pnömonokok aşısının uygulama şeması .....	37
<b>Tablo 7.</b> Menenjit dışı parenteral ve oral penisilin uygulamalarında 2008 yılı öncesi ve sonrası CLSI kriterlerine göre MİK değerleri .....	40
<b>HUZUREVİ</b>	
<b>Tablo 8.</b> Huzurevinde kalan bireylerin sosyodemografik özellikleri .....	41
<b>Tablo 9.</b> Nazofarengeal sürüntü örneklerinin incelenmesi sonucunda tespit edilen taşıyıcılık .....	42
<b>Tablo 10.</b> Taşıyıcı olan bireylerdeki penisilin direnci .....	42
<b>Tablo 11.</b> Dirençli suşların MİK değerleri .....	42
<b>Tablo 12.</b> Yaş gruplarına göre pnömonokok taşıyıcılığı .....	42
<b>Tablo 13.</b> Yaş gruplarına göre penisilin direnci .....	43
<b>Tablo 14.</b> Cinsiyete göre pnömonokok taşıyıcılığı .....	43
<b>Tablo 15.</b> Cinsiyete göre penisilin direnci .....	43
<b>Tablo 16.</b> Huzurevinde kalış süresine göre pnömonokok taşıyıcılığı .....	44
<b>Tablo 17.</b> Huzurevinde kalış süresine göre penisilin direnci .....	44
<b>Tablo 18.</b> Odada beraber kaldıkları kişi sayısına göre pnömonokok taşıyıcılığı .....	44
<b>Tablo 19.</b> Odada beraber kaldıkları kişi sayısına göre penisilin direnci .....	45
<b>Tablo 20.</b> Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre pnömonokok taşıyıcılığı .....	45
<b>Tablo 21.</b> Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre penisilin direnci .....	45
<b>Tablo 22.</b> Kronik hastalığa göre pnömonokok taşıyıcılığı .....	46
<b>Tablo 23.</b> Kronik hastalığa göre penisilin direnci .....	46
<b>Tablo 24.</b> Madde kullanımına göre pnömonokok taşıyıcılığı .....	46
<b>Tablo 25.</b> Madde kullanımına göre penisilin direnci .....	47
<b>ÇOCUK YUVASI</b>	
<b>Tablo 26.</b> Çocuk yuvasında kalan bireylerin sosyodemografik özellikleri .....	48

<b>Tablo 27.</b> Nazofarengeal sürüntü örneklerinin incelenmesi sonucunda tespit edilen taşıyıcılık .....	48
<b>Tablo 28.</b> Taşıyıcı olan bireylerdeki penisilin direnci .....	48
<b>Tablo 29.</b> Dirençli suşların MİK değerleri .....	49
<b>Tablo 30.</b> Yaş gruplarına göre pnömokok taşıyıcılığı .....	49
<b>Tablo 31.</b> Yaş gruplarına göre penisilin direnci .....	49
<b>Tablo 32.</b> Cinsiyete göre pnömokok taşıyıcılığı .....	50
<b>Tablo 33.</b> Cinsiyete göre penisilin direnci .....	50
<b>Tablo 34.</b> Yuvada kalış süresine göre pnömokok taşıyıcılığı .....	50
<b>Tablo 35.</b> Yuvada kalış süresine göre penisilin direnci .....	51
<b>Tablo 36.</b> Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre pnömokok taşıyıcılığı .....	51
<b>Tablo 37.</b> Enfeksiyon geçirme ve antibiyotik kullanımına göre penisilin direnci .....	51

## **10. EKLER DİZİNİ**

**Ek 1.** Anket formu

**Ek 2.** Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan alınan izni

**Ek 3.** Sosyal Hizmetler Genel Müdürlüğünden alınan izin

## 11. EKLER

### Ek 1. Anket formu

#### KAHRAMANMARAŞ'TA SOSYAL HİZMETLERE BAĞLI KURUMLARDA (HUZUREVİ VE ÇOCUK YUVASI) KALAN BİREYLERDE NAZOFARENGEAL PNÖMOKOK TAŞIYICILIĞI VE PENİSİLİNE DİRENÇ DURUMUNUN ARAŞTIRILMASINA YÖNELİK ANKET FORMU

1-Yaşı:

2-Cinsiyeti :1-Kadın 2-Erkek

3-Medeni hali :1-Evli 2-Bekar 3-Dul

4-Eğitim düzeyi :1-Okur yazar değil 2-Okur yazar 3-İlkokul 4-Ortaokul  
5-Lise 6-Üniversite veya üzeri

5-Sosyal güvencesi :1-Emekli sandığı 2-SSK 3-Bağ-Kur 4-Yeşil kart  
5-Özel sigorta 6-SGK 7-Yok

6-Kaç aydır/yıldır kurumda kalıyor?

7-Kaç kişilik odada kalıyor? 1-1 2-2 3-3 4-4 5-5 6-6 ve üstü

8-Yapılan aşılırları : 1-Grip 2-Pnömonokok 3-Hepatit 4-Difteri-Tetanoz 5-Yok

9-Madde kullanımı? 1-Sigara 2-Alkol 3-Maraş otu 4-Diğer..... 5-  
Hayır

10-Kronik hastalığı var mı 1-Diyabet 2-Hipertansiyon 3-Böbrek 4-KOAH

5-Kalp hastalığı 6-Astım 7-Malignite 8-Allerji 9-Kistik Fibrozis

10-Orak hücreli anemi 11-Diğer..... 12-Hayır

11-Sürekli kullandığı ilâçları var mı? 1-Evet 2-Hayır

12-Son 3 ay içinde aşağıdaki hastalıklardan birini ya da bir kaçını geçirdi mi?

1-Kronik farenjit 2-Akut farenjit 3-Zatürre 4-Akut otitis media

5-Kronik otitis media 6- Menenjit 7-Siroz 8-Diğer.....

9-Hayır

13-Son 3 ayda kullandığı veya kullanmaya devam ettiği antibiyotik var mı? 1-Evet 2-Hayır

14-Cevap evet ise en son kaç gün önce kullandığı:

1)1-3gün 2)4-6 gün 3)7-10 gün 4)11-15 gün 5)1 ay ve daha öncesi

15-Son bir kaç ay içerisinde hastaneye yatış öyküsü var mı? 1-Evet 2-Hayır

17-Cevap evet ise yapılan müdahale: 1-Ameliyat 2-Antibiyotik tedavisi 3-Diğer.....

18-Kaç gün/ay yattığı :

- 19-Son 3 ay içerisinde KBB ile ilgili ameliyat öyküsü var mı? 1-Evet 2-Hayır  
20-Dalağın alınma hikâyesi var mı? 1-Evet 2-Hayır  
21-Son 3 ayda bölge veya yurt dışına seyahat öyküsü var mı? 1-Evet 2-Hayır  
22-Daha önce burundan veya boğazdan kültür alınıp alınmadığı 1-Evet 2-Hayır  
23-Cevap evet ise ne kadar zaman önce alındığı

**Örneklerin alınıp incelenmesi neticesinde, çıkan sonuca göre aşağıdaki değerlendirmeler yapılmıştır.**

- 24-Pnömonokok taşıyıcılığı var mı? 1-Evet 2-Hayır  
25-Pnömonokok taşıyıcısı olanlarda penisilin direnci nasıl? 1-Dirençli (R) 2-Duyarlı (S)  
26-MİK değerleri 1-Penisiline duyarlı 2-Penisiline orta dirençli 3-Penisiline dirençli

**Ek 2. Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan alınan izin**

**Ek 3.** Sosyal Hizmetler Genel Müdürlüğünden alınan izin

## 12. ÖZGEÇMİŞ

1970 Nizip/GAZİANTEP doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Konya'nın Ereğli ilçesinde tamamladım. Lisans eğitimimi 1989-1993 Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulunda aldım. Bir süre özel bir hastanede hemşire olarak çalıştıktan sonra 1994 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek okulunda okutman olarak göreve başladım. 1997 yılında Sağlık Yüksek Okulunun açılması ve ön lisans hemşirelik programının kapatılması nedeni ile 10 yıl Sağlık Yüksekokulunda çalıştım. 2007 yılında itibaren tekrar Sağlık Hizmetleri MYO'nda çalışmaya başladım. Bu görevimi aynı kurumda halen sürdürmekteyim. Evliyim ve 2 çocuk sahibiyim.