

Alt Solunum Yolu İnfeksiyonu Nedeniyle Yatan Hastalarda Nonspesifik Kültür Antibiyogram Sonuçları ve Ampirik Tedavi Yaklaşımları

Nonspecific Culture and Antibigram Results of Hospitalized Patients Because of Lower Respiratory Tract Infection and Empiric Treatment Approach

Fahrettin Talay¹, Erdoğan Çetinkaya², Atayla Gençoğlu², Gülşah Şafak², İlhan Taş³, Sedat Altın², Özlem Kar Kurt¹, Zehra Yaşar¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

²Yedikule Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

³Yedikule Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmada alt solunum yolu infeksiyonu (ASYİ) ile göğüs kliniğine yatan olguların nonspesifik kültür sonuçlarında üreyen etkenlere karşı antibiyotiklerin direnç profilini belirlenmesi ve bu olgulardaki ampirik tedavi yaklaşımlarını incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Seksen dört olgudan nonspesifik kültür istendi. Üreme olan 41 olgu değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Olguların 35'i erkek, 6'sı kadın olup, yaş ortalamaları 61.4 ± 16.1 idi. Nonspesifik kültürlerin 16'sında (%39) Streptococcus pneumoniae, 8'inde (%19.5) Pseudomonas aureginosa, 13'ünde (%31.7) Klebsiella pneumoniae üredi. Streptococcus pneumoniae'ye karşı %13 penisilin, %14 ampisilin-sulbaktam, %7 siprofloksasin, %58 sefuroksim, %29 klaritromisin, %7 levofloksasin direnci vardı. Seftriakson ve moksifloksasin direnci yoktu. Klebsiella pneumoniae'ya karşı %33 seftriakson, %36 seftazidim, %30 sefepim, %10 imipenem, %9 amikasin direnci vardı. Siprofloksasine direnç saptanmadı. Pseudomonas aureginosa'ya karşı, %12 imipenem, %12 siprofloksasin, %37 seftazidim, %20 sefepim direnci vardı. Amikasin ve gentamisine direnç yoktu. Olguların ampirik tedavilerinde en çok tercih edilen antibiyotikler 11 kişide (%27) ampisilin-sulbaktam, 8 kişide (%20) seftriakson + klaritromisin, 7 kişide (%17) sefuroksim + klaritromisin şeklinde idi. Bulgularımız, yatan olguların ampirik olarak alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antibiyotiğe önemli oranda direnç olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Bu tür olgularda her merkezin etyolojide en sık rastlanan etkenleri ve bu etkenlerin belirli direnç paternlerini bilerek ampirik tedavi başlanması tedavi başarısında anahtar rol oynayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Solunum yolu infeksiyonları, kültür, antibiyotik direnci.

Abstract

Objective: In this study, we aimed to determine the resistance profile of antibiotics to the microorganisms that were reproduced from nonspecific cultures of hospitalized patients at chest disease clinic because of lower respiratory tract infection (LRTI), and to investigate empiric treatment approach.

Method: Nonspecific cultures were obtained from 84 patients. Forty-one cases (35 men and 6 women, mean age: 61.4 ± 16.1) who had reproduced cultures are evaluated.

Results: Culture results revealed 16 (39%) Streptococcus pneumoniae, 8 (19.5%) Pseudomonas aureginosa, and 13 (31.7%) Klebsiella pneumoniae. Of the grown Streptococcus pneumoniae, 13% was resistant to penicillin, 14% to ampicillin-sulbactam, 7% to ciprofloxacin, 58% to cefuroxime, 29% to clarithromycin, and 7% to levofloxacin. Resistance to ceftriaxone and moxifloxacin was not observed. Resistance to ceftriaxone by Klebsiella pneumoniae was 33%, to ceftazidime was 36%, to cefepim was 30%, to imipenem was 10%, to amikacin was 9%, and it was found to be sensitive to ciprofloxacin. Resistance for Pseudomonas aureginosa was 12% to imipenem, 12% to ciprofloxacin, 37% to ceftazidime, and 20% to cefepim. Amikacin and gentamicin was found to be sensitive for Pseudomonas aureginosa. During the process of therapy, the most preferred antibiotics were ampicillin-sulbactam at 11 cases (27%), ceftriaxone + clarithromycin at eight cases (20%), and cefuroxime + clarithromycin at seven cases (17%). Our results showed that the cases hospitalized because of LRTI have a significant resistance to most of the antibiotics.

Conclusion: We conclude that empiric treatment must be started according to the resistance profile and most susceptible bacteria of each center to have more successful results.

Keywords: Respiratory tract infections, culture, and antibiotic resistance.

Giriş

Başta pnömoni olmak üzere alt solunum yollarının infeksiyonları (ASYİ) sık görülen, önemli komplikasyonlarla seyredabilen ve bazen de ölüme neden olabilen hastalıklardır. Bu enfeksiyonların tedavisi çoğunlukla ampirik olarak başlanır.

ASYİ ile yatan olguların tedavisinde tercih edilecek antibiyotiklerin seçiminde hastalığın şiddeti ve risk faktörlerinin olup olmaması önemlidir. Ulusal ve uluslararası solunum ve infeksiyon derneklerinin değişik tedavi rehberleri mevcuttur. Bunun yanında her



kliniğin ve hastanenin kendi antibiyotik direnç profillerini tespit etmeleri daha uygun ampirik tedaviye başlanması ve daha yüksek oranda tedavi başarısının sağlanması açısından önemlidir. Bu çalışmada kliniğimizde ASYİ ile yatan hastaların nonspesifik kültür sonuçlarında üreyen mikroorganizmalara karşı antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi, bu hastalarda başlanan ampirik tedavi yaklaşımlarının ve bu tedavilerin kültür antibiyogram sonuçları ile uyumunun incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışma grubu

Bu çalışmada Ocak 2002- Kasım 2003 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Servisimizde ASYİ tanısıyla yatıp balgam, plevra sıvısı, bronş aspirasyonu ve transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA) materyalinden nonspesifik kültür istenen 84 hastanın dosyası geriye dönük olarak değerlendirildi. Nonspesifik kültürlerin 43'ünde normal flora bakterileri üredi. Patogen bakterilerin ürediği 41 (%49) sonuç değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik ve hastalıklarına ait bilgileri dosyaları incelenerek kaydedildi. Ayrıca hastaların hastaneye yatmadan ve taburcu olurken çekilmiş olan posteroanterior (PA) akciğer grafileri Göğüs Hastalıkları Uzmanı tarafından değerlendirilip radyolojik özellikler not edildi.

Mikrobiyolojik inceleme

Kültür için uygun bulunan balgam örnekleri ile diğer örnekler %5 koyun kanlı agar, EMB agar, ve çukulata agar besiyerlerine ekilerek 370C'de inkübasyona bırakıldı. Kültür plaklarında üreyen mikroorganizmalar, koloni morfolojisi, Gram boyama özellikleri ve biyokimyasal testlerle tür düzeyinde tiplendirildi. Üreyen bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle Mueller-Hinton agar besiyerinde antibiyogram yapılarak belirlendi.

İstatistik

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi için SPSS 10.0 paketi kullanıldı. Sıklık ve oranların saptanmasında tanımlayıcı istatistik, grupların

karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, tanıları ve üreyen mikroorganizmaların sıklığı

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	6	14.6
Erkek	35	85.4
Sigara içme durumu		
İçen	22	53.7
Birakan	10	24.4
İçmeyen	11	22.0
Tanı		
Pnömoni	25	61.0
Enfekte bronşektazi	6	14.6
Akciğer apsesi	3	7.3
Ampiyem	1	2.4
KOAH atak	6	14.6
Ek hastalık		
Yok	17	41.5
KOAH	13	31.7
KOAH + DM	2	4.9
KOAH + KKY	2	4.9
DM	2	4.9
Akciğer karsinomu	4	9.7
İntertisyel akciğer hastalığı	1	2.4
Üreyen mikroorganizmalar		
<i>Streptococcus pneumonia</i>	16	39.0
<i>Klebsiella pneumonia</i>	13	31.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	19.5
<i>E. coli</i>	2	4.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4.9
Toplam	41	100



Tablo 2. Streptococcus pneumoniae'ya karşı antibiyotiklerin direnç profili

Antibiyotikler	P	AM	SAM	AMC	CLR	CKM	CIP	CRP	LEV	MXF
Streptococcus pneumoniae (n=16)	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Duyarlı	13	0	5	12	6	2	13	12	12	10
Orta duyarlı	0	0	1	1	4	3	1	0	1	0
Dirençli	2	4	1	3	4	7	1	0	1	0

P = Penisilin, AM = Ampisilin, SAM = Ampisilin-sulbaktam, AMC = Amoksisilin-klavulanik asit, CLR = Klaritromisin, CKM = Sefuroksim, CIP = Siprofloksasin, CRP = Seftriakson, LEV = Levofloksasin, MXF = Moksifloksasin

Bulgular

Olguların 35'i erkek, 6'sı kadın olup, yaş ortalamaları $61.4 \pm 16,1$ idi. Olgulardan 22'si (%53.7) sigara içicisiydi. Yirmi yedi olgunun (%66) ek bir hastalığı vardı. Ek hastalıklardan 17'si Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) idi. Hastalardan kültür antibiyogram için alınan materyallerin 38'i balgam, biri plevra sıvısı, biri bronş aspirasyonu ve biri de TTİA materyali idi. Kültürde en fazla üreyen mikroorganizmalar sırasıyla Streptococcus pneumoniae (%39), Klebsiella pneumoniae (%31.7), Pseudomonas aeruginosa (%19.5) idi (Tablo 1).

Kültürde üreyen S. pneumoniae'ların antibiyotikler dirençleri; penisiline karşı direnç 2/15 (%13.3); amoksisilin-klavulanik asit'e karşı direnç 3/16 (%18.7), orta duyarlılık 1/16 (%6.2); klaritromisine karşı direnç 4/14 (%28.6), orta duyarlılık 4/14 (%28.6); sefuroksime karşı direnç 7/12 (%58.3), 3/12 (%25) orta duyarlılık şeklinde idi. Seftriakson ve moksifloksasine karşı direnç saptanmadı. Siprofloksasin ve levofloksasine karşı bir dirençli bir orta duyarlı S. pneumoniae izolatu vardı (Tablo 2).

Gram negatif basillerden en sık üreyen etkenler K. pneumoniae ve P. aeruginosa idi. K. pneumoniae için özellikle amoksisilin-klavulanik asit (6/10 = %60), seftriakson (4/12 = %33,3), seftazidim (4/11 = %36,4), sefepim (3/10 = %30) ve meropenem (3/8 = %37,5) direnci yüksek oranda idi (Tablo 3). Siprofloksasin direnci saptanmadı. Amikasin, gentamisin ve imipenem 1'er izolat dirençli idi. P. aeruginosa'nın direnç oranları, amoksisilin-klavulanik asit 5/8 (%62.5), seftriakson 4/8

(%50), seftazidim 3/8 (%37,5), meropenem 3/4 (%75) şekilleniyordu. Amikasin ve gentamisine direnç saptanmadı. Siprofloksasin, sefepim ve imipenem karşı birer izolat dirençli idi (Tablo 3).

ASYİ ile servise yatırılan hastalarda ampirik olarak en sık başlanan tedavi rejimleri; 11 hastaya ampisilin/ sulbaktam (İV), sekiz hastaya seftriakson (İV) + klaritromisin (oral), yedi hastaya sefuroksim (İV) + klaritromisin (oral) ve 3 hastaya seftazidim (İV) + amikasin (İV) tedavi rejimi şeklinde idi (Tablo 4). Başlanan ampirik tedavi 22 hastada kültür antibiyogram sonucu ile uyumlu olduğu için tedaviye devam edildi, 14 hastada tedavi kültür antibiyogram sonucuna göre duyarlı olan antibiyotikler ile değiştirildi. Üç hastada antibiyogram sonucunda ampirik olarak başlanan antibiyotikler testte çalışılmamıştı ve tedavi rejimi de hastada klinik ve radyoloji yanıt alındığı için değiştirilmedi. İki hastada ise ampirik olarak başlanan tedavi rejimine direnç olmasına rağmen tedaviye devam edilmişti ve tedaviye yanıt alınmıştı. Tedavilerin sonunda iki hasta öldü. Diğer hastalar ASYİ yönünden klinik ve radyolojik olarak iyileştiler. Ölen hastaların birinde solunum yetmezliği gelişmişti, diğer ölen hasta 85 yaşında idi ve kültür sonucunda P. aeruginosa üredi. Tedavisi antibiyogram sonucuna uygun olarak seftazidim + siprofloksasin olarak değiştirilmesine rağmen hasta solunum yetmezliğine bağlı kaybedildi.

Tartışma

Sivas'ta Toplum Kökenli Pnömonilerin (TKP) etyolojisinde *S. pneumoniae* %44.2, aerobik gram-negatif basiller %23.3, *M. pneumoniae* %16.3, *C. pneumoniae* %9.3, *L. pneumophila* %7 oranında bulunmuştu (1). En sık predispozan faktör KOAH (%51.6) idi. Van'da ASYİ'li hastalarda etyolojik etken olarak %35.8 *S. pneumoniae*, %23.8 beta hemolitik streptokoklar, %17.9 *K. pneumoniae*, %5.9, *P. aeruginosa* ve %5.9 *S. aureus* saptanmıştı (2). Ülkemizde sekiz üniversite hastanesinin katıldığı bir çalışmada en sık saptanan üç etken sırasıyla *S. pneumoniae* (%23.4), *M. pneumoniae* (%21.9) ve respiratuar sinsityal virus (%16) olmuştur (3). Garbino ve ark. (4) yatış gerektiren TKP hastalarının %12.6'sında *S. pneumoniae*, %7.5'inde *M. pneumoniae*, %6'sında *H. influenzae*, %5.3'ünde *Legionella* spp., %4.4'ünde *S. aureus*, %7.9 gram-negatif basilleri mikrobiyolojik etken olarak saptadılar. En sık eşlik eden hastalıklar KOAH %20, konjestif kalp yetmezliği %22, böbrek

yetmezliği %14, DM %12 oranında idi. Ruiz ve ark. (5) TKP etyolojisinde *S. pneumoniae* %29, *H. influenzae* %11, A ve B influenza virüsü %10, *Legionella* sp. %8, *C. pneumoniae* %7, gram negatif enterik basiller %6, *P. aeruginosa* %5 oranında bildirdiler. Lauderdale ve ark. (6) Tayvan'da yatış gerektiren pnömonilerde en sık etyolojik etkenleri şu şekilde saptamışlardı: *S. pneumoniae* %23.8, *M. pneumoniae* %14.3, *C. pneumoniae* %7.1, İnfluenza A virüsü %6.5, *K. pneumoniae* %4.8 oranında idi. Bizim ASYİ ile yatırılan hastalarımızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi en sık saptadığımız etken *S. pneumoniae* idi (%39). Hastanemizde serolojik yöntemlerle atipik etkenlere bakılmadığı için ASYİ etyolojisinde bu etkenlere bakılmadı. Çalışmamızda etyolojide gram negatif enterik basillerin oranı yüksek idi. Bunun nedeninin hastalarımızın yatış gerektiren hastalar olması, önemli bir kısmında da ek hastalıkların varlığı ve yaşlı olmalarından dolayı olduğunu düşündük.

Tablo 3. Gram negatif mikroorganizmalara karşı antibiyotiklerin direnç profili

	AM	AMC	CN	AK	IPM	CIP	CRP	CAZ	FEP	MRN
Mikroorganizmalar	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=13)										
Duyarlı	0	4	7	10	9	11	8	6	7	4
Orta duyarlı	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Dirençli	4	6	1	1	1	0	4	4	3	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=8)										
Duyarlı	0	3	6	7	6	6	4	5	4	0
Orta duyarlı	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
Dirençli	4	5	0	0	1	1	4	3	1	3
<i>Escherichia coli</i> (n=2)										
Duyarlı	0	1	1	2	2	1	2	2	2	0
Orta duyarlı	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Dirençli	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
CN = Gentamisin, AK = Amikasin, IPM = İmipenem, CAZ = Seftazidim, FEP = Sefepim, MRN = Meronem										

Bu çalışmada *S. pneumoniae*'ya karşı penisilin direnci %13 idi. Özellikle TKP'nin tedavisinde sık kullanılan sefuroksim ve klaritromisine karşı dirençli ve orta duyarlı izolat oranları oldukça

yüksek idi. Saka ve ark. (7) balgam kültüründe üreyen pnömokoklara karşı penisilin direncini %8.2 olarak buldular. Duyarlı bulunan hastaların %14.1 'inde penisilin tedavisine

cevap alamadılar. Şenol ve ark. (8) ASYİ’de izole edilen *S. pneumoniae* izolatlarında penisiline karşı direnci yüksek düzeyde %4.8, orta düzeyde %14.4 olarak bulmuşlardı. Hastaların %96’sı yatan hasta idi. Sümerkan ve ark. (9) 48 hastanın steril vücut boşluklarından elde edilmiş 49 *S. pneumoniae* izolatında penisilinlere yüksek düzeyde direnç bulmadılar. Orta düzeyde direnç %22 idi. Berkiten ve ark. (10) 1987–1994 yılları arasında solunum yollarından izole edilen 59 *S. pneumoniae* izolatında penisilin G’ye karşı direnç oranını %4.8, 1994–1996 yılları arasında 84 izolatta direnç oranlarını oksasiline %13, sefakloru %3.5, trimetoprim + sulfametaksazole %11.9 olarak buldular. Gülay ve ark. (11) 19’u solunum yolu örneği olan 23 *S. pneumoniae* izolatında eritromisine %13, klaritromisine %17, TMP/SMX’a %49 oranında direnç saptadılar. Penisiline karşı üç izolat orta düzeyde dirençli idi. Sivas bölgesinde değişik vücut sıvılarından izole edilen 40 *S. pneumoniae* izolatında penisiline yüksek düzeyde 1, orta düzeyde 7, eritromisine 3, klindamisine 1, kotrimoksazole 16 izolat dirençli bulunmuştu. Vankomisin, rifampisin ve levofloksasine direnç saptanmamıştı (12). Tayland’da 46 toplum kökenli pnömokok izolatında penisiline karşı %4.3 yüksek düzeyde, %37 orta düzeyde direnç, seftriaksona karşı %4.3 yüksek düzeyde, %8.7 orta düzeyde direnç, eritromisine karşı %34.8, tetrasikline karşı %39.1, kloramfenikole karşı %26.1, kotrimoksazole karşı %43.5 direnç saptadılar (13). 2002 yılında Türk Toraks Derneğinin kılavuzunda pnömokoklara karşı penisilin direnci %0–17 arasında, orta düzeyde direnç ise %8.1–51 arası olarak bildirilmiştir (14). Ülkemizdeki çalışmalarda penisiline karşı yüksek düzeyde direnç oranlarının fazla olmadığı görülmektedir. Penisilin hala pnömokoklara karşı etkin görünmektedir. Diğer çalışmalarda özellikle *S. pneumoniae*’nin TMP/SMX’a karşı yüksek oranda dirençli olduğu saptanmış. Bizim kültür antibiyogram sonuçlarımızda özellikle *S. pneumoniae* izolatlarında sefuroksim ve klaritromisine yüksek oranda direnç bulundu. Bu antibiyotikler ASYİ’nin ampirik tedavisinde son yıllarda çok sık kullanılmış olan antibiyotiklerdir. Bizim 41 hastamızın da 18’ine klaritromisin 2. ilaç olarak,

sefuroksim de 7 hastaya klaritromisin ile birlikte ve 2 hastaya tek başına ampirik olarak başlanmıştı. Tüm hastanenin kültür antibiyogram sonuçlarının araştırılarak hangi antibiyotiklere yüksek oranda pnömokok direnci olduğunun belirlenmesi bundan sonra hastanemizin poliklinik ve servislerinde başlanacak ampirik tedaviler için faydalı olabilir.

Düzce Tıp Fakültesinde klinik örneklerden izole edilen 108 *P. aeruginosa* izolatında imipeneme %12, siprofloksasine %13, piperasiline %14, amikasin %17, seftazidime %17, aztreonam %21, gentamisine %29, netilmisine %40 direnç saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda özellikle gram negatif enterik basillere etkili olabilecek seftriakson, seftazidim, sefepim ve meropenem gibi antibiyotikler *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*’ya karşı yüksek oranda dirençli idiler. Tüm hastanemizin kültür antibiyogram sonuçlarının incelenmesi ve gram negatif basillerin antibiyotiklere karşı direnç profilini belirleyerek ampirik tedavi yaklaşımlarını bu sonuçlara göre belirlemek bu etkenlerin etyolojide düşünüldüğü hastalarda tedavi başarısını arttırabilir.

Bu çalışma retrospektif bir inceleme idi ve bazı kısıtlamaları vardı. Hastanemizin laboratuvarında atipik etkenlerin belirlenmesine yönelik serolojik testler yapılmadığı için etyolojide atipik etkenlerin oranı saptanamamıştır. Ayrıca mikroorganizmalara karşı direnç belirlenmesinde her materyalde aynı antibiyotiklerin hepsi çalışılmadığı için her etken için çalışılan antibiyotikler farklı sayıda idi.

Bulgularımız, yatan olguların ampirik olarak alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antibiyotiğe önemli oranda direnç olduğunu göstermektedir. Bu tür olgularda her merkezin etyolojide en sık rastlanan etkenleri ve bu etkenlerin belirli direnç paternlerini bilerek ampirik tedavi başlanması tedavi başarısında anahtar rol oynayacaktır.



Tablo 4. ASYİ olgularında başlanan ampirik tedaviler

	n	%		n	%
Ampisilin-sulbaktam	11	26,5	Seftriakson + Klaritromisin	8	19,5
Ampisilin-sulbaktam + Klaritromisin	2	5	Seftriakson	2	5
Amoksisilin-klavulanik asit	2	5	Seftriakson + Klindamisin	1	2,5
Siprofloksasin	1	2,5	Sefuroksim + Klaritromisin	7	17
Siprofloksasin+Klaritromisin	1	2,5	Sefuroksim	2	5
Levofloksasin	1	2,5	Seftazidim + Amikasin	3	7

Kaynaklar

- Gönlügür U, Akkurt İ, Bakıcı MZ, Sümer. Sivas'ta toplum kökenli pnömonilerde bakteriyel etyoloji. *Akciğer Arşivi* 2001; 4: 143-8.
- Özbay B, Akdeniz H, Irmak H ve ark. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında izole edilen mikroorganizmalar ve kültür antibiyogram sonuçları. *Van Tıp Dergisi* 1995; 2: 172-6.
- Köksal I, Özlü T, Saral OB et al. The etiological agents in adults patients with community acquired lower respiratory tract infections in Turkey. 17th ECCMID, 31 March-3 April 2007, Munich/Germany.
- Garbino J, Sommer R, Gerber A, et al. Prospective epidemiologic survey of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Switzerland. *Int J Infect Dis* 2002; 6: 288-93.
- Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
- Lauderdale TL, Chang FY, Ben RJ, et al. Etiology of community acquired pneumonia among adult patients requiring hospitalization in Taiwan. *Respir Med* 2005; 99: 1079-86.
- Saka D, Berberoğlu Ulubaş B, Alpar S ve ark. Balgam kültüründe *Streptococcus pneumoniae* üreyen hastalarda penisilin direnci ve duyarlı olanların tedaviye cevabı. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 144-7.
- Şenol G, Erer OF, Biçmen C, Aktoğu S. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının penisiline karşı direnç oranları. *Toraks Dergisi* 2001; 2: 10-5.
- Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M. Pnömonokok enfeksiyonları ve penisilin direnci. *Klimik Dergisi* 1994; 7: 129-131.
- Berkiten R, Erkan-Krause F. 1987-1996 yıllarında solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* izolatları. *Klimik Dergisi* 1999; 12: 9-12.
- Gülay Z, Atay T, Biçmen M, Yuluğ N. *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının çeşitli antibakteriyel ajanlara duyarlılığı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; 15: 261-4.
- Erdem H, Öncül H, Çavuşlu Ş, Pahsa A. Sivas bölgesinde hastalık etkeni pnömokoklarda direnç. *Klimik Dergisi* 2002; 15: 46-8.
- Sangthawan P, Chantaratchada S, Chanthadisai N, Wattanathum A. Prevalence and clinical significance of community-acquired penicillin-resistant pneumococcal pneumonia in Thailand. *Respirology* 2003; 8: 208-12.
- Arseven O, Özlü T, Aydın G ve ark. Toraks Derneği erişkinlere toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi 2002. *Toraks Dergisi* 2002; 3 : 1-15.
- Şahin İ, Kaya D, Öztürk E ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas Aeruginosa* izolatlarının bazı antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Dergisi* 2002; 16: 474-6.

