

Türkiye’de Bağışıklığı Yeterli Erişkinlerde Toplum Kökenli Pnömoni Tedavisi

Hakan ERDEM*, Serhat ÜNAL**

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

Toplum kökenli pnömoni (TKP)’de antibiyotik seçimi bazı ilkeler doğrultusunda gerçekleştirilmektedir. Olası patojenler ve antibiyotik duyarlılıkları, antibiyotik etkinliğini karşılaştıran klinik çalışmalar, infeksiyon etkeninin belirlenmesine katkıda bulunan eş zamanlı patolojilerin varlığı bu kapsamda değerlendirilmektedir^[1].

“Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği [Infectious Diseases Society of America (IDSA)]” ve “Amerikan Toraks Derneği [American Thoracic Society (ATS)]” öncelikle Amerika Birleşik Devletleri’nde TKP’yi tedavi eden hekimler için rehberler oluşturmuştur^[1-3]. Ülkemizde de Türk Toraks Derneği Amerikan rehberleri başta olmak bazı ülkelerin rehberlerini ve ülkemiz koşullarını dikkate alarak 2002 yılında ülkemiz için öneriler [Toraks Derneği Rehberi (TDR)] belirlemiş ve yayınlamıştır^[4]. Ancak, doğal olarak zaman içerisinde bu öneriler güncelliğini yitirmeye başlamıştır. Bu makalenin amacı, değişen epidemiyolojik veriler ve kabul görmüş klinik çalışmalar doğrultusunda ülkemizde TKP tedavi seçeneklerini gözden geçirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu yazıda öneriler IDSA-TKP rehberlerindeki çerçeve korunarak sunulmuştur. Tüberküloza yönelik tedavi yaklaşımları dahil edilmemiştir. Literatürde 2000 yılı ve takip eden dönemde yayınlanan makaleler dikkate alınmış, uluslararası (medline) ve ulusal (pleksus-ulakbim) veri tabanları kullanılmıştır. Bunun dışında, mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları kongre kitapları taranarak epidemiyolojik veriler elde edilmeye çalışılmıştır. Öneriler oluşturulurken Türkiye’de mevcut antibiyotiklere öncelik verilmiştir.

Makale iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, enterik gram-negatif basiller (EGNB), *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi TKP tedavisinde dikkate alınması gereken bakterilerin antibiyotik direnç oranları değerlendirilmiş ve yorumlar klinik çalışmalarla desteklenmiştir^[1-4]. Antibiyotik direncini irdeleyen çalışmaların direnç oranları yorumlanırken ortanca değer (median) özellikle dikkate alınmıştır. Antibiyotik duyarlılıklarının tespit edilemediği durumlarda ise doğrudan klinik çalışmalara başvurulmuştur. İkinci bölüm TKP etkeni mikroorganizmanın saptanmadığı durumlardaki ampirik tedavi yaklaşımlarını içermektedir. Hastalar IDSA rehberinde olduğu gibi, risk faktörü olan veya olmayan, ayaktan tedavi gören hastalar, hastaneye yatış gereksinimi olanlar ve yoğun bakım zorunluluğu olanlar olmak üzere dört gruba ayrılmışlardır^[1].

Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults in Turkey

Key Words: Pneumonia, Community-acquired infections, Treatment, Immunocompetence

Anahtar Kelimeler: Pnömoni, Toplumdan kazanılmış infeksiyonlar, Tedavi

Ülkemizde solunum yolu infeksiyonlarından izole edilmiş etkenlerin direnç oranlarını belirleyen çok fazla çalışma mevcut değildir. Bu nedenle makalemizde solunum yolu infeksiyonlarında etken olabilecek mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları, farklı klinik örneklerden havuzlanan laboratuvar çalışmalarından elde edilen sonuçlar da katılarak değerlendirilmiştir. Bu etkenlerin değişik antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1 A-C'de verilmektedir. Antibiyotik direnç oranlarına göre tedavi etkinlikleri ise Tablo 2'de sunulmuştur. Mikrobiyolojik tanı kültür dışında dolaylı yöntemlerle konulduğunda başvurulacak antibiyotik tedavi seçenekleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Tablo 4'te ise ikinci bölümde ortaya konan analiz ve sentezler doğrultusunda üretilen tedavi seçimi mevcuttur.

BÖLÜM I: TKP'DEN SORUMLU İNFEKSİYON ETKENLERİNDE ANTİBİYOTİKLERİN ETKİNLİĞİ

Pnömokoklar

TKP etyolojisinde en sık karşılaşılan etken pnömokoklardır^[2,4]. Bu bölümde pnömokoksik infeksiyonlarda beta-laktam antibiyotiklerin etkinliklerinin değerlendirilmesinde öncelikle yeni yayınlanan iki makale dikkate alınmıştır. Bunlardan ilki ülkemizde pnömokokların antibiyotik duyarlılık sonuçlarını irdeleyen bir meta-analiz, diğeri ise Türkiye'de pnömokoksik pnömonilerin tedavi stratejilerini irdeleyen bir derlemedir^[5,6].

Ülkemizde pnömokok suşlarının %40 kadarı penisiline dirençli, bunların da beşte biri yüksek düzeyde penisiline dirençlidir. Suşlar için penisilin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)₉₀ değeri 1 µg/mL'dir^[5-7]. Bu veriler ışığında penisilin ülkemizde TKP tedavisinde artık kullanım dışı kalan bir ilaç mıdır? Genel bir kural olarak, MİK değeri 4 µg/mL'nin altında olan pnömokok suşları için penisilin uygun dozlarda oldukça etkin bir seçim olduğu kabul edilmektedir^[8,9]. Uygun dozun ne olduğu tartışmalı olmakla birlikte, genel olarak dozun yüksek tutulması önerilmektedir. Eğer, 2.5 milyon ünite (MU) penisilin damardan uygulanırsa 20 µg/mL'nin üzerinde öncül kan konsantrasyonu oluşmakta ve altı saatlik doz aralığı esas alınır bu sürenin %75'i kadar bir zaman MİK₉₀ değeri olan 1 µg/mL'nin üzerinde kalmaktadır. Yine aynı dozda verildiğinde doz aralığının en az %40'ı kadar bir süre 2-4 µg/mL ve üzerinde konsantrasyona erişmektedir^[10]. Beta-laktam antibiyotiklerin yeterli etki gösterebilmesi için doz aralığının %40'ı kadar süreyle MİK değerinin üzerinde bir konsantrasyona erişmeleri gere-

kir^[11,12]. Dolayısıyla, ülkemizde pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde 4 x 2.5 MU/gün kristalize penisilin yeterli görülmektedir. Ancak, Türkiye'de kristalize penisilin ticari formlarının 1.0 MU olarak pazarlanması nedeniyle 4 x 3 MU toplam doz daha uygun olabilir^[6]. Prokain penisilin 600.000 ünite kas içine uygulandığında öncül zirve konsantrasyonu 1 µg/mL civarında oluşmaktadır. Bu konsantrasyon sadece penisiline duyarlı (MİK değeri 0.06 µg/mL'nin altında) suşların oluşturduğu infeksiyonlarda güvenilir görünmektedir^[10]. Dolayısıyla, bu infeksiyonların tedavisinde prokain penisilin uygun bir tercih gibi görünmemektedir.

Bu gruptan amoksisilin de tedavi seçenekleri arasındadır. Amoksisilin MİK değerleri için penisilin MİK değerleri kullanılmaktadır^[13]. Günde üç kez 1 g amoksisilin uygulanması ile doz aralığının en az %40'ı kadar bir süre 2-4 µg/mL'nin üzerinde kan konsantrasyonu oluşmaktadır^[14]. Ek olarak, günde 3 g amoksisilin etkinliği klinik çalışmalarla da onaylanmıştır^[9,15].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda pnömokoklar için sefuroksim MİK₉₀ değeri 2 µg/mL'dir ve antibakteriyel direnç %15 civarındadır^[5,6]. Klinik çalışmalarda 3 x 750 mg/gün verilen parenteral sefuroksim doz aralığının %50'si kadar bir süre 2 µg/mL'nin üzerinde kan düzeyi oluşturmaktadır ve bu ülkemizde tedavi için kabul edilebilir bir doz gibi görünmektedir. Bununla birlikte, ağızdan 2 x 500 mg standart dozda verilen sefuroksimin bu düzeyi oluşturamayacağı görülmüştür^[6]. Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere yönelik direnç ise %3'ün altındadır^[5,6,16]. Antibiyotik duyarlılık değerlendirme dokümanlarında pnömokoklar için duyarlı, orta derecede dirençli, yüksek düzey dirençli olma sınırları sırasıyla 0.5, 1 ve 2 µg/mL olarak belirtilmiş ise de bu mikroorganizmaların oluşturduğu santral sinir sistemi (SSS) dışındaki infeksiyonlarda MİK değerleri 1 µg/mL altında duyarlı, 2-4 µg/mL arasında orta derecede duyarlı ve 4 µg/mL üzerinde yüksek düzey dirençli olarak tanımlanması gerektiği görüşü artık genel kabul görmektedir^[1,5,13,16]. Sonuç olarak ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerle oluşabilecek tedavi başarısızlığının SSS infeksiyonlarıyla sınırlı olduğu, pnömonilerde tedavide yetersizlik beklenmediği söylenebilir^[7,16].

Beta-laktamlar dışındaki antibiyotikler açısından ülkemizde izole edilen pnömokok suşlarında kümülatif antibiyotik direnç oranları aşağıdaki gibidir: Trimetoprim/sülfametoksazol %43, tetrasiklin %22, eritromisin %19, azitromisin %20, klaritromisin

%18, klindamisin %11, kloramfenikol %3, rifampisin %2, siprofloksasin %1, levofloksasin %3, moksifloksasin %0, vankomisin %0 ve linezolid %0. Yeni kullanıma giren bir antibiyotik olan telitromisinin MİK değerleri 0.06 µg/mL'nin altındadır ve pnömonokların tamamı duyarlıdır^[17-26].

Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis

H. influenzae TKP etyolojisinde yaklaşık %10 civarında etkindir^[27]. Ülkemizde yapılan değişik bölgesel çalışmalarda *H. influenzae* izolatlarının %36'ya varan oranlarda beta-laktamaz pozitif oldukları tespit edilmiştir^[28-41]. Benzer şekilde, diğer bir TKP etkeni olan *M. catarrhalis*'i irdeleyen çalışmalarda suşların çoğunluğunun beta-laktamaz sentezlediği ortaya konulmuştur^[38,39,42,43]. Değişik çalışmalarda ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, kinolonlar, makrolidler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve tetrasiklinler her iki mikroorganizma için etkin bulunmuştur.

Atipik Patojenler

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae* ve *L. pneumoniae* TKP'de %7-20'lik bir

paya sahip olan atipik pnömoni etkenleridir^[44-46]. Bu grup patojenlerde antibiyotik duyarlılık testleri henüz tam olarak standardize edilememiştir, bu nedenle çok fazla sayıda çalışma mevcut değildir. Ülkemizdeki bir çalışmada değişik antibiyotiklerin *Legionella* türlerine karşı etkinlikleri; rifampisin > siprofloksasin > azitromisin = klaritromisin = levofloksasin olarak bulunmuştur^[47]. Bu mikroorganizmaların etken olduğu pnömoniler için tedavi rehberleri esas olarak klinik çalışmalara dayanmaktadır. Günümüzde *L. pneumoniae*, *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* tedavisinde makrolidler, tetrasiklinler, rifampisin ve kinolonlar tercih edilmektedir^[1,2,48-50]. Gözlemsel çalışmalarda yeni kinolonların *Legionella* pnömonisinin tedavisinde makrolidlerden bazı üstünlükleri gösterilmiştir. Bunlar düşük komplikasyon oranları, kısa hastane yatış sürelerine neden olmaları ve daha hızlı klinik yanıt oluşturmalarıdır^[51,52]. Bunun dışında, eritromisin-rifampisin kombinasyonunun, tek başına verilen eritromisinden daha etkin olduğu ortaya konulmuştur^[53]. Dolayısıyla, *Legionella* pnömonisine bağlı kritik yoğun bakım hastalarında yeni kinolon, rifampisinli yeni kinolon ya da rifampisinli makrolid kombinasyonları uygulanmalıdır.

Tablo 1A. Türkiye'de olası TKP etkenlerinde antibiyotik direnci yüzdeleri*

	Kaynak	AMP	A-CL	Amp-S	CZ	CFXM	CFXN	CAZ	CEP	SEK	TET	Bl-a
• <i>E. coli</i>	(19, 25, 56-61) (62)-HK	37-65 (49)	22-45 (32)	44	23-49 (36)	8-49 (34)	6-26 (9)	11	7-22 (10)			
• <i>Proteus</i> spp.	(56)	56		18	44	37	14	6	10			
• <i>Enterobacter</i> spp.	(56)	81		44	61	52	25	8	9			
• <i>Klebsiella</i> spp.	(56) (62)-HK	85		42	100	25	5		0			
• <i>P. aeruginosa</i>	(56, 63) (62)-HK (68)-HK (67)-HK						53	0-60 (30)	19			
								9	11			
								54	73			
							98	42	46			
• <i>M. catarrhalis</i>	(28, 38, 39, 42, 43, 75)	6-82 (70)	0	0-7 (4)		0	0-0 (0)			14	9	44-100 (76)
• <i>H. influenzae</i>	(28-41)	8-34 (24)	0-11 (2)	0-13 (2)			1		1-5 (2)	3-7 (5)	0-36 (6)	

* Ortanca değer parantez içinde sunulmuştur.

AMP: Ampisilin, A-CL: Amoksisilin-klavulanik asit, Amp-S: Ampisilin-sulbaktam, CZ: Sefazolin, CFXM: Sefuroksim, CFXN: Seftriakson, CAZ: Seftezidim, CEP: Sefepim, TET: Tetrasiklin, SEK: Sefaklor, Bl-a: Beta-laktamaz aktivitesi, HK: Hastane kaynaklı (çok merkezli çalışmalar).

Tablo 1B. Türkiye'de olası TKP etkenlerinde antibiyotik direnci yüzdeleri*

	Kaynak	SXT	G	AK	SİP	LEVO	P-T	IMP	CEF-S	KLAR	AZT
• <i>E. coli</i>	(25, 57, 76) (62)-HK	26-57 (36)	3-22 (10)	4-9 (4)	7-42 (26)	19	8-11 (10)	0-0 (0)			
• <i>Proteus spp.</i>	(56, 77)	69	7	5	7		11	0	6		
• <i>Enterobacter spp.</i>	(56)	70	6	0	7-8 (8)						
• <i>Klebsiella spp.</i>	(56, 77) (62)-HK	43	15	6	20-86 (53)		23	2	18		
• <i>P. aeruginosa</i>	(56, 63) (62)-HK (68)-HK (67)-HK	90	33	2	8, 13		0 15** 61 35	0 19 58 39	15		
• <i>M. catarrhalis</i>	(39, 43, 75, 78)	9, 17, 87			0	0,0				0	0
• <i>H. influenzae</i>	(28-41, 78)	5-35 (22)					0-0 (0)			2-50 (5)	5

* Ortanca değer parantez içinde sunulmuştur.

** Piperasilin.

*** Tobramisin.

SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, G: Gentamisin, AK: Amikasin, SİP: Siprofloksasin, LEVO: Levofloksasin, P-T: Piperasilin-tazobaktam, IMP: Imipenem, AZT: Azitromisin, KLAR: Klaritromisin, CEF-S: Sefoperazon-sulbaktam, HK: Hastane kaynaklı (çok merkezli çalışmalar).

Tablo 1C. Ülkemizdeki invaziv pnömokok izolatlarında beta-laktam dışı antibiyotik direnci

K O	n Y	SİP		LEVO		MOKS		GEM		E		TEL		AZT		KLA		TET		SXT		KLN		KLM		RİF			
		O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y		
(18)	93									5	20									26	23								
(19)	89			4						14										44		7			4				
(20)	72			2						2										19				1					
(21)	212	2								29									40					5		4			
(22)	40			0						3										16							0		
(23)	85												17	16						39									
(24)	51									6										19									
(25)	77			3						19	0								24				11						
(26)	83					0		0			0																		
O		2/212		4/89 (%4.5)		0/83		0/83 (%0)		19/182 (%10)	0/160	17/85	16/85	64/289	70/182 (%38)	7/89 (%8)	10/373		23/182 (%13)		(-)		18/166 (%11)		4/252 (%1.6)				
Y		(%1)				(%0)				20/182 (%10)	(%0)	(%20)	(%18)	(%22)															
Toplam				9/278 (%3.2)				20/182 (%10)		98/506 (%19)					186/430 (%43)														

n: Suş sayısı, K: Kaynak, O: Orta düzey dirençli, Y: Yüksek düzey dirençli, SİP: Siprofloksasin, LEVO: Levofloksasin, MOKS: Moksifloksasin, GEM: Gemifloksasin, E: Eritromisin, TEL: Telitromisin, AZT: Azitromisin, KLA: Klaritromisin, TET: Tetrasiklin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, KLN: Klindamisin, KLM: Kloramfenikol, RİF: Rifampisin.

Tablo 2. Türkiye’deki epidemiyolojik verilere göre TKP’de antibiyotiklerin etkene yönelik değerlendirilmesi

	Avantajlar	Dezavantajlar
Doksisiklin	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ve atipik bakterilere etkili	Pnömonoklarda yüksek direnç (%22)
Makrolidler	Pnömonoklara, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ve atipik bakterilere etkili	Pnömonoklarda yüksek direnç (%20) Gram-negatif bakterilere etkisiz
Telitromisin	Pnömonoklara, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ve atipik bakterilere etkili	Gram-negatif bakterilerde uygun değil
Amoksisilin	Pnömonoklara oldukça etkin	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , gram-negatif ve atipik bakterilerde uygun değil
Amoksisilin klavulanik asit	Pnömonoklara, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ’e etkin	Gram-negatif ve atipik bakterilerde uygun değil
Sefprozil & Sefuroksim	Pnömonoklara ve <i>M. catarrhalis</i> ’e etkin <i>H. influenzae</i> verileri yetersiz (muhtemelen etkili)	Gram-negatif ve atipik bakterilerde uygun değil
Seftriakson & Sefotaksim & Sefepim	Pnömonoklara, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ’e etkili EGNB’de etkinlik ≈ %90	<i>P. aeruginosa</i> ’da bariz direnç, atipik bakterilerde uygun değil Dirençli EGNB’ye dikkat
Karbapenemler	Pnömonoklara, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ve EGNB’ye etkili. <i>P. aeruginosa</i> ’da en etkin tercih (yine de dikkat)	Atipik bakterilerde uygun değil
Yeni kuşak kinolonlar	Pnömonoklara, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , EGNB ve atipik bakterilere etkili. <i>P. aeruginosa</i> ’da dikkate alınabilir	Çoklu ilaç dirençli bakterilere dikkat
Makrolid/Doksisiklin + Amoksisilin-klavulanik asit	Pnömonoklara, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ve atipik bakterilere etkili	EGNB ve <i>P. aeruginosa</i> ’da yetersiz
Makrolid/Doksisiklin + Sefksim/Sefditoren	Pnömonoklara, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ve atipik bakterilere etkili. Ayaktan (rezervi iyi hastalarda) EGNB direnci bir süre tolere edilebilir	<i>P. aeruginosa</i> ’da yetersiz
Kinolon/aminoglikozid + Karbapenem	Pnömonoklara, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , EGNB ve atipik bakterilere etkili. <i>P. aeruginosa</i> ’da yeterli olabilir	Çoklu dirençli <i>P. aeruginosa</i> ’ya dikkat
Makrolid/Doksisiklin + 3.-4. kuşak sefalosporinler	Pnömonoklara, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , EGNB ve atipik bakterilere etkili.	<i>P. aeruginosa</i> ’da yetersiz kalabilir EGNB’ye dikkat

EGNB: Enterik gram-negatif basiller.

Tablo 3. Solunum yolu patojenlerine yönelik uygun antibiyotik seçenekleri

• Pnömonok	Penisilin G, amoksisilin, telitromisin
• <i>H. influenzae</i>	Yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin), doksisiklin, amoksisilin-klavulanik asit
• <i>M. catarrhalis</i>	Yeni makrolid, doksisiklin, amoksisilin-klavulanik asit
• <i>Legionella pneumoniae</i>	Yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin), yeni kuşak kinolon, yeni kuşak kinolon + rifampisin
• <i>Mycoplasma, Chlamydia</i>	Yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin), doksisiklin
• EGNB	Sefotaksim, seftriakson, sefepim
• <i>P. aeruginosa</i>	Tablo 4’te sunulmaktadır (“ <i>Pseudomonas</i> riski var” başlığı altında)

EGNB: Enterik gram-negatif basiller.

Enterik Gram-Negatif Basiller (EGNB)

EGNB'ye bağlı pnömoni insidansı yaşlı ve eşlik eden patolojileri olan hastalarda daha yüksektir^[54]. TKP nedeniyle hospitalize edilen hastalarda yapılan prospektif çalışmalarda, EGNB pnömonisi için bağımsız risk faktörleri irdelenmiştir^[55]. Önceden kullanılan antibiyotik tedavisi [odds ratio (OR) 1.9], eşlik eden akciğer patolojilerinin varlığı (OR 2.8), muhtemel aspirasyon (OR 2.3) ve önceden hastaneye yatış (OR 3.5) öne çıkan faktörlerdir^[55]. Bu risk faktörleri nedeniyle toplum kökenli izolatlardan yanı sıra nozokomial suşların da TKP'de infeksiyon etkeni olabileceği dikkate alınmalıdır.

Ülkemizde yapılan toplum kökenli EGNB çalışmalarında, sefalosporinlerin kronolojik kuşak sırası doğrultusunda etkinliklerinin korunduğu ortaya konulmuştur^[56]. Bölgesel çalışmalar irdelendiğinde ülkemizde birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin olasılığı EGNB infeksiyonlarında ampirik antimikrobiyal tedavi tercihleri arasında olmaması gerektiği, üçüncü-dördüncü kuşak sefalosporinlerin ise ampirik olarak önerilebileceği görülmektedir. Bunun dışında kinolonlar, karbapenemler, piperasilin-tazobaktam bu grup patojenlere daha etkin antibiyotikler olarak görülmektedir^[19,25,56-63].

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa sağlıklı insanlarda nadiren infeksiyon oluşturmakla birlikte, hastanede yatan hastalarda sık karşılaşılan ve tedavisi güç tablolara neden olan bir mikroorganizmadır^[64]. Özellikle immünyetmezliği olan kişiler risk altındadır. Kistik fibrozis ve bronşektazi gibi yapısal akciğer patolojileri olan, daha önceden antibiyotik kullanmış hastalarda yoğun bakım gereksinimi, özellikle ventilatör uygulaması olursa, *P. aeruginosa* dikkate alınmalıdır^[65,66]. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda karbapenemler, sefoperazon-sulbaktam, amikasin ve piperasilin-tazobaktam etkin seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır^[56,62,63,67,68]. Bu durum *Pseudomonas* infeksiyonlarında tek başına uygun seçenekler olarak kabul edilmeyen aminoglikozidlerin kombine antibiyotik uygulamalarındaki etkinliği açısından avantajlar sağlamaktadır. Ancak çok merkezli bir çalışmada bu mikroorganizma için çoklu ilaç direncinin %77 oranında saptandığı unutulmamalıdır^[68].

Staphylococcus aureus

S. aureus giderek sık karşılaşılan bir toplum kökenli infeksiyon etkenidir. Bu tür infeksiyonlar sıklıkla influenza virüs infeksiyonlarından sonra gelişirse de, bilinen bir risk faktörü olmadan da *S. aureus*'a

bağlı TKP oluşabilir^[69-71]. İzole edilen suşların gerçekten toplum kökenli oldukları net olarak açıklanmamış olmakla birlikte, ülkemizde üç farklı çalışmada toplum kökenli *S. aureus* suşlarında metisilin direnci %4, %16 ve %31 olarak saptanmıştır^[72-74]. Ancak *S. aureus*'un TKP içerisindeki yeri ve antibiyotik direnç profili konusunda bir veri yoktur. Saptanmamış olmasının veri olmayışına mı, yoksa izolasyon konusunda karşılaşılan güçlüklerle mi bağlanması gerektiği konusu belirsizdir.

Türkiye'de *S. aureus* suşlarında penisilin duyarlılığından söz etmek pek mümkün değildir^[17]. Beta-laktamazlardan etkilenmeyen amoksisilin-klavulanik asit, sefprozil, sefuroksim ya da yeni kuşak bir kinolon yeterli olabilir. Bununla birlikte, glikopeptid ya da linezolid kullanımını gerektirebilecek metisiline dirençli suşların olabileceği göz ardı edilmemelidir.

BÖLÜM II: TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ayaktan Hastalar

a. Önceden sağlıklı olan bireyler: *S. pneumoniae*, *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *H. influenzae* ve *Legionella* spp. bu grup hastalarda TKP oluşturan etkenlerdir^[1-3]. TDR bu grup hastalar için penisilin (prokain penisilin, amoksisilin) ile birlikte makrolid ya da doksisisiklin önermektedir^[4]. IDSA rehberinde ise makrolid (azitromisin, klaritromisin) veya doksisisiklin tavsiye edilmektedir^[1].

Her ne kadar pnömokok suşları açısından yüksek doz penisilin ve amoksisilin yeterli olsa da, beta-laktam antibiyotiklerin atipik etkenlere karşı etkisiz oluşu ve yapılan değişik çalışmalarda *H. influenzae* suşlarında yüksek oranda beta-laktamaz aktivitesinin tespit edilmesi nedenleriyle tek başlarına ampirik tedavide kullanılmaları uygun olmayacaktır. Makrolid antibiyotikler ve doksisisiklinin tek başına ampirik kullanılmaları ise pnömokoklardaki yüksek direnç nedeniyle problem oluşturabilir. Makrolid direnci penisilin direncinden farklı olarak, kliniğe yansıyan ve tedavi başarısızlıklarına neden olan bir fenomen olarak karşımıza çıkmaktadır^[79]. Bu nedenle yukarıda sözü edilen beta-laktam antibiyotiklerin bir makrolid ile kombinasyonlarının uygun olacağı kanaatindeyiz. Kaldı ki, değişik çalışmalarda TKP tedavisinde beta-laktam makrolid kombinasyonunun sadece beta-laktam tedavisine göre daha düşük mortalite sağladığı gösterilmiştir^[80]. Telitromisin ve yeni kuşak kinolonlar, atipik patojenler, *H. influenzae* ve penisilin ya da makrolid dirençli suşlar da dahil olmak üzere pnömokoklara etkili olmaları ve değişik klinik çalışmalarda tedavi başarılarının gösterilmesi nedeniyle

özellikle daha önceden antibiyotik öyküsü ya da tedaviye yanıtız hastalarda tedavi seçeneği olabilir^[3,15,81-83].

Bunun dışında, telitromisin TKP'de etkinliği birçok klinik çalışmada ortaya konulmuştur. Sonuçta önceden antibiyotik kullanmamış hastalarda tek başına telitromisin ya da amoksisilin makrolid (veya doksisisiklin) kombinasyonu uygun yaklaşımlar gibi görünmektedir. Kinolonlar ise gastrointestinal, üriner ve abdominal pek çok infeksiyonda, çoklu dirençli tüberküloz vakalarında kullanım alanı bulan antibiyotiklerdir. Bu nedenle, diğer antibiyotiklerle tedavinin mümkün olduğu durumlarda saklanmaları daha uygun bir yaklaşım olacaktır^[84]. Ancak hasta önceden antibiyotik kullanmış ise olası patojenlere etkinliği nedeniyle tek başına yeni kuşak kinolon önerilebilir. Yeni kuşak kinolonlar dışında, dirençli *H. influenzae* suşlarını ve atipik patojenleri kapsayan amoksisilin-klavulanik asit ve makrolid (veya doksisisiklin) kombinasyonu diğer bir uygulamadır. Burada öncelikli olarak vurgulanması gereken nokta, antibiyotik değişikliğini yaparken önceden kullanılan ilaçlar dikkate alınarak bu değişikliğin gerçekleştirilmesi gerektirir.

b. Eşlik eden patolojilerin varlığı: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), diyabet, böbrek ve konjestif kalp yetmezliği, malignite gibi eşlik eden patolojiler hastalarda önceki bölümde bahsedilen patojenlere ek olarak EGNB ile TKP'ye predispozisyon oluşturmaktadır^[54].

TDR bu grup hastalarda ikinci kuşak sefalosporin, beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin ve makrolid ya da doksisisiklin önermektedir^[4]. IDSA ise önceden antibiyotik almamış hastalara makrolid ya da yeni kuşak kinolon kullanımı tavsiye etmektedir. Ancak, ülkemizde toplum kökenli EGNB'de ikinci kuşak sefalosporin ve beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinlere %30'lar civarında antibakteriyel direnç varlığı nedeniyle bu tercihler güncel değildir. Bunlar yerine, hastaların ayaktan tedavileri dikkate alındığında ağızdan uygulanabilecek üçüncü kuşak sefalosporin tercihi öne çıkmaktadır. Bu nedenle, Türkiye'de piyasada bulunan ve solunum yolu infeksiyonlarında da tercih edilen bir molekül olan sefiksim, sefditoren beta-laktam tercihleri olarak kullanılabilir^[1,85].

Özetle, KOA, diyabet, kronik böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve malignite gibi eşlik eden bir hastalığın varlığında, son üç ay içerisinde antibiyotik almamış bir hastada sefiksim/sefditoren ile makrolid/doksisisiklin kombinasyonu ya da tek başına yeni

kuşak kinolon önerilebilir. Eğer hasta daha önceden antibiyotik aldıysa, kullanılan tercih dikkate alınmak kaydıyla, bu iki tedavi yaklaşımı yer değiştirebilir.

c. Aspirasyon pnömonisi: Gerçek bir aspirasyon pnömonisi normal floranın bir parçası olan bakterilerle, özellikle de anaerob mikroorganizmalarla oluşmaktadır. Sık karşılaşılan izolatlar *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* ve *Bacteroides* türleridir^[86,87]. Ancak, anaerobik bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını ortaya koyan çalışmalar ülkemizde oldukça yetersizdir.

Polimikrobiyal akciğer apselerinin tedavisinde penisilin ve klindamisin yerini irdeleyen iki çalışmada, klindamisin tedavi sonuçları daha üstün bulunmuştur^[88,89]. Alternatif tedavi olarak amoksisilin-klavulanik asit ve penisilin + metronidazol kombinasyonları da önerilebilir^[90,91]. Ancak metronidazol bu tip infeksiyonlarda tek başına verilmemelidir^[92,93]. Sonuçta, aspirasyon pnömonisi tedavisinde klindamisin veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri uygun tedavi seçimleri olarak kabul edilmekte, karbapenemler ise alternatif seçenekler olarak dikkate alınmaktadır^[1,3].

d. İnfluenza virüs infeksiyonu ve bakteriyel süperinfeksiyon: İnfluenza virüs infeksiyonunda bakteriyel süperinfeksiyondan şüphelenildiğinde özellikle *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *H. influenzae* akla gelmelidir^[1]. Bu mikroorganizmalara yönelik epidemiyolojik veriler süzülürken, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim, sefprozil veya yeni kuşak kinolonlar uygun seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hastaneye Yatırılan TKP Hastaları

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., EGNB, anaeroplara, *Legionella* spp., *S. aureus* ve *P. aeruginosa* hospitalizasyona neden olabilen başlıca bakteriyel TKP etkenleridir^[1-4]. Bu grup hastalarda EGNB prevalans oranlarının %3-11 arasında olduğu vurgulanmakta ve *P. aeruginosa* %5'in altında bir infeksiyon etkeni olarak gösterilmektedir^[55,94,95]. *Legionella* pnömonisi ise %1'in altında bir paya sahiptir^[46]. Vakalar hafif, orta, ciddi ve çok ciddi olarak sınıflandırıldığında mortalite oranları sırasıyla %0, %4, %16 ve %54 olarak saptanmıştır^[96]. Ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada hastaneye yatırılan TKP hastalarında ölüm oranı %8, sadece yoğun bakım verilerini irdeleyen bir araştırmada ise %52'dir^[97-99]. Yaşlı hastalarda ise hospitalize edilen hastaların dörtte birinin hayatını kaybettiği gösterilmiştir^[100]. Sonuçta, ölümlerle sonuçlanabilecek bir klinik durum olması ve EGNB, *P.*

aeruginosa gibi yüksek virülanslı mikroorganizmaların da etken olabilmeleri nedeniyle, hastaneye yatırılan hastalarda uygun tedavi seçimleri ve tanısal yaklaşımlar büyük önem taşımaktadır.

a. Klinikte tedavi: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, çoklu etken (bakteri ve atipik patojen), EGNB, aspirasyon (anaeroplara) ve *Legionella* türleri yoğun bakım gerektirmeyen hospitalizasyondan sorumlu ana etkenlerdir^[1,2].

Hasta önceden antibiyotik kullanmadıysa, eşlik eden ağırlaştırıcı risk faktörleri yoksa TDR makrolid ya da penisilin V önermektedir. Ne yazık ki bu öneriler güncelliğini yitirmiştir. 2003 yılında basılan ve 2007 yılında güncellenen IDSA rehberleri ya tek başına yeni kuşak kinolon veya beta-laktam ve makrolid (ya da doksisisiklin) kombinasyonu önermektedir. Beta-laktam antibiyotikler olarak sefotaksim, seftriakson, ampisilin-sulbaktam ve ertapenem tavsiye edilmektedir.

Ülkemizde geçerli epidemiyolojik veriler irdelendiğinde, IDSA önerileri ancak bir farkla ülkemizde yer bulabilir. Toplum kökenli EGNB izolatlarında gözlenen ivmelenmiş direnç nedeniyle beta-laktam tercihleri sefotaksim, seftriakson ve sefepim gibi üçüncü-dördüncü kuşak sefalosporinlere kaydırılmaktadır. Hasta önceden antibiyotik kullandıysa, yine kullandığı rejimden farklı olmak kaydıyla, aynı öneriler geçerli olacaktır. Toplum kökenli infeksiyonlar için aslında yüksek antibiyotik tercihleri olarak kabul edilecek bu yaklaşımlar bile antibiyotik direnç engeline takılabilecek gibi görünmektedir. Bu açıdan hospitalize edilen hastaların dikkatle gözlenmesi ve tedavi başarısızlığının atlanmaması önem taşımaktadır.

b. Yoğun bakımda tedavi: Hastaların yoğun bakıma alınmaları iki majör kriter ya da bir majör ve iki minör kriter varlığında önerilmektedir. Majör kriterler mekanik ventilasyon ve septik şoktur. Minör kriterler ise sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında seyretmesi, multilober tutulum ve PaO₂/FiO₂ oranının 250'nin altında olmasıdır^[2]. Dolayısıyla bu hastalar kritik hastalardır ve antibiyotik direncini tolere etme yetenekleri de oldukça sınırlıdır. Bu grup hastalarda *P. aeruginosa* ve *S. aureus* diğer TKP etkenlerine ek olarak karşımıza çıkabilirler^[1,2]. Ancak, bu aşamada *S. aureus* ile ilgili bölümde bahsedilen belirsizliklerin dikkate alınmasında fayda olacaktır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada yoğun bakıma alınan TKP hastalarının balgam kültürlerinde *P. aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* en sık izole edilen bakterilerdir^[9]. *Pseudomonas* infeksiyonu

için potansiyel risk faktörleri hastada saptanmamış ise TDR antipsödomonal olmayan üçüncü kuşak sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinleri beta-laktam tercihi olarak sunmakta ve beta-laktam makrolid kombinasyonu önermekte ya da yeni kuşak kinolon tavsiye etmektedir^[4]. Günümüzde beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler (SAM, CAM) direnç nedeniyle tedaviden dışlanmalıdır. Antipsödomonal olmayan üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı ise, EGNB'de %10'u aşma eğilimindeki direnç profilleri ve hastaların rezervlerinin sınırlı olduğu dikkate alındığında tercihan kullanılmamalıdır. Çünkü bu hastalar klinik durumlarının daha bozuk olması nedeniyle antibiyotik direncini tolere edemeyeceklerdir ve tedavi yetmezliği sonucu verilecek antibiyotik değiştirme kararı bu hastalar açısından çok geç olabilir. Bu nedenle, klinikte yatarak tedavi olan hastalara göre daha üst antibiyotik seçenekleri bu hastalarda tercih edilmelidir. Yoğun bakım hastalarında beta-laktam tercihi olarak, bir üst seçenekler oldukları epidemiyolojik verilerle de onaylanan piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam veya karbapenemler önerilebilir. Yine benzer gerekçelerle tek başına yeni kuşak kinolon kullanımı uygun görünmemektedir. Bu grup hastalarda kinolonlar atipik komponente yönelik olarak makrolidlerin bir alternatifi olarak tercih edilebilir. Bunun dışında dolaylı tanı yöntemleriyle atipik bakteri infeksiyonu tanısı konuldu ise (*Legionella* idrar antijen tanı testi vs.) o zaman tek başına kinolon ya da kinolon-rifampisin kombinasyonu önerilebilir. Hastalarda beta-laktam allerjisi varsa o zaman yeni kuşak kinolon ve aztreonam birlikte önerilebilir^[1].

Eğer *Pseudomonas* infeksiyonu için risk saptandıysa, antipsödomonal etkinliği dikkate alan tedaviler önerilmesinde faydalar olacağı ortadadır. Ampirik psödomonal tedavilerde, bölgesel epidemiyolojik verileri de dikkate almak kaydıyla, beta-laktamlar aminoglikozid ve/veya kinolonlarla kombine edilmektedir^[64]. TDR'de de antipsödomonal bir antibiyotığın kinolon ya da aminoglikozidle kombinasyonu önerilmektedir^[4]. Ancak bu önerilerin antipsödomonal tercihler açısından güncellenmesi gerekmektedir. Sonuçta, ulusal epidemiyoloji doğrultusunda piperasilin-tazobaktam, karbapenemler ve sefoperazon-sulbaktam gibi geniş spektrumlu antibiyotikler ülkemizde geçerli antipsödomonal antibiyotikler olarak kabul edilebilir. Bu grup hastalarda, *Pseudomonas* riski olmayan gruptan tek fark kombinasyon stratejilerine duyulan gereksinimdir. Hastalarda beta-laktam allerjisi varsa o zaman yeni kuşak kinolonlarla aztreonam ve/veya aminoglikozid birlikte önerilebilir^[1].

Tablo 4. Türkiye’de ampirik TKP başlangıç tedavisi

Ayaktan Hastalar	
• Önceden sağlıklı bireyler	
Antibiyotik öyküsü yok	a. Amoksisilin + yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin)/doksisisiklin b. Telitromisin
Antibiyotik öyküsü var	a. Amoksisilin-klavulanik asit + yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin)/doksisisiklin b. Yeni kuşak kinalon*
• Eşlik eden patolojilerin varlığı	
Antibiyotik öyküsü yok	a. Sefksim/sefditoren + yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin)/doksisisiklin b. Yeni kuşak kinalon
Antibiyotik öyküsü var	a. Sefksim/sefditoren + yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin)/doksisisiklin b. Yeni kuşak kinalon*
Yatan Hastalar	
• Klinikte tedavi	
Antibiyotik öyküsü yok	a. Sefotaksim/seftriakson/sefepim + yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin)/ doksisisiklin b. Yeni kuşak kinalon
Antibiyotik öyküsü var	a. Sefotaksim/seftriakson/sefepim + yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin)/ doksisisiklin b. Yeni kuşak kinalon*
• Yoğun bakımda tedavi	
<i>Pseudomonas</i> riski yok	a. Yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin)/yeni kuşak kinalon + piperasilin- tazobaktam/sefoperazon-sulbaktam/karbapenem b. Yeni kuşak kinalon c. Yeni kuşak kinalon + rifampisin** (beta-laktam allerjisi varsa) Aztreonam + yeni kuşak kinalon
<i>Pseudomonas</i> riski var	Piperasilin-tazobaktam/sefoperazon-sulbaktam/karbapenem + siprofloksasin Piperasilin-tazobaktam/sefoperazon-sulbaktam/karbapenem + aminoglikozid + yeni kuşak kinalon Piperasilin-tazobaktam/sefoperazon-sulbaktam/karbapenem + aminoglikozid + yeni makrolid (azitromisin, klaritromisin) (beta-laktam allerjisi varsa) a. Aztreonam + yeni kuşak kinalon b. Aztreonam + yeni kuşak kinalon + aminoglikozid

* Antibiyotik seçiminde bir önceki tedavi rejimi mutlaka dikkate alınmalıdır.

** Atipik bakteri infeksiyonunda tercih edilebilir.

YORUM

TKP rehberlerinin düzenlenmesiyle klinisyenlere yol gösterilmesi büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde 1998 yılında yayınlanan TKP rehberinin hemen ardından yapılan bir klinik çalışma, bu rehberi dikkate alan tedavi yaklaşımlarıyla başarının daha yüksek olduğunu göstermiştir^[101]. Bununla birlikte, Türkiye’de yapılan güncel çalışmalardan elde edilen veriler günümüzde IDSA/ATS ve TDR rehberlerinden

daha farklı tedavi stratejilerine gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır. Bu stratejileri belli başlıklar altında toplayacak olursak:

a. *H. influenzae*’daki beta-laktamaz sentezi ve atipik bakterilere etki etmemeleri nedeniyle tek başına beta-laktam verilmemelidir.

b. Doksisisiklin ve makrolidler yüksek direnç profili nedeniyle tek başına ampirik kullanılmamalıdır.

c. Telitromisin EGNB bakteri riski olmayan ayak-tan hastalarda uygun bir tercihtir.

d. EGNB'nin etken olması muhtemel infeksiyonlarda beta-laktam tercihleri üçüncü-dördüncü kuşak sefaloprinlere yükseltilmelidir.

e. Yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda anti-biyotik seçimi piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam ve karbapenemlere kaydırılmalıdır.

f. Eğer *P. aeruginosa* riski varsa aminoglikozid ve/veya antipsödomonal kinolonlarla antipsödomonal beta-laktam (piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam ve karbapenemler) kombinasyonu yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1405-33.
- Niedermaier MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):27-72.
- Arseven O, Özlü T, Aydın G ve ark. Erişkinlerde toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi 2002. *Toraks Derg* 2002;3:1-15.
- Erdem H, Pahsa A. Antibiotic resistance in pathogenic *Streptococcus pneumoniae* isolates in Turkey. *J Chemother* 2005;17:25-30.
- Oncu S, Erdem H, Pahsa A. Therapeutic options for pneumococcal pneumonia in Turkey. *Clin Ther* 2005;27:674-83.
- Erdem H, Öncül O, Ak Ö. Pnömonokok suşlarında antibakteriyel direnç, 2002-2006 Türkiye verileri. 13. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Belek Antalya, Mart 14-18, 2007:P-275.
- Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
- Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: Does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis* 2006;42:224-33.
- Bryan CS, Talwani R, Stinson MS. Penicillin dosing for pneumococcal pneumonia. *Chest* 1997;112:1657-64.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10.
- Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Churchill Livingstone, 2005:242-53.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for dilution antimicrobial tests bacteria that grow aerobically*. 7th ed. 2006.
- Woodnutt G, Berry V. Efficacy of high-dose amoxicillin-clavulanate against experimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:35-40.
- Chidiac C. Acute community-acquired pneumonia. A review of clinical trials. *Med Mal Infect* 2006;36:650-66.
- Erdem H, Pahsa A, Oncu S. Antimicrobial therapy in pneumococcal meningitis: An epidemiological assessment from Turkey. *Int J Infect Dis* 2006;10:262-3.
- Erdem H, Oncul O. A review of the current place of glycopeptides in Turkish medical practice. *Curr Ther Res* 2007;68:49-66.
- Yalcin I, Gurler N, Alhan E, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004. *Eur J Pediatr* 2006;165:654-7.
- Tekin-Koruk S, Tuncer-Ertem G, Oral B, Koruk İ, Tülek N, Demiröz AP. Üriner sistem infeksiyonlarının etiyolojik ve bakteriyolojik özelliklerinin irdelenmesi. 12. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Belek Antalya, 2005:P05-11.
- Firat M, Ersoy Y, Esel D, Bayraktar M, Caylan R, Durmaz R. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of pneumococci strains isolated from meningitis patients. *Mikrobiyol Bul* 2006;40:169-77.
- Yenisehirli G, Sener B. Antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients at Hacettepe University Medical Faculty. *Mikrobiyol Bul* 2003;37:1-11.
- Erdem H, Öncül O, Çavuşlu S, Pahsa A. Sivas bölgesinde hastalık etkeni pnömokoklarda direnç. *Klinik Derg* 2002;15:46-8.
- Oncu S, Punar M, Eraksoy H. Comparative activities of beta-lactam antibiotics and quinolones for invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Chemotherapy* 2004;50:98-100.
- Tanır G, Karacan C, Topal H, Özkan Ş. *Streptococcus pneumoniae*'nin çocukluk döneminde etken olduğu invazif infeksiyonlar ve antibiyotiklere karşı direnç durumu *Klinik Derg* 2003;16:79-84.
- Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:914-8.
- Kucukbasmacı O, Gonullu N, Aktas Z, Gurold D, Berkiten R. In vitro activity of telithromycin compared with macrolides and fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:497-501.
- Nicolau DP. Treatment with appropriate antibiotic therapy in community-acquired respiratory tract infections. *Am J Manag Care* 2004;10(Suppl 12):381-8.

28. Gazi H, Vural Ş, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Özbakkaloğlu B. Alt Solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* suşlarının in-vitro antibiyotik duyarlılıkları. 12. Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Belek-Antalya, 2005:P01-26.
29. Aktepe OC, Özçelik U, Çöplü N, Uluutku S, Kiper N, Göçmen A. Kistik fibrosis olgularında *Haemophilus influenzae*: Bir alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni. Flora Dergisi 2000;5:44.
30. Uraz G, Simsek H, Celik B. Beta-lactamase activities and resistance to antibiotics of *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae* and *H. aphrophilus* strains identified in throat cultures from children. Drug Metabol Drug Interact 2000;16:217-28.
31. Mamal-Torun M, Alkan E, Karataş A, Bahar H, Altinkum SM. *Haemophilus influenzae*'de antimikrobik maddelere direnç frekansı. The 2nd symposium of *H. influenzae* infections; İstanbul Türk Mikrobiyol Cem; 2001:80.
32. Gur D, Ozalp M, Sumerkan B, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: Results of a multicentre study in Turkey. Int J Antimicrob Agents 2002;19:207-11.
33. Yıldız D, Bayraktar B, Özcan N, Öcalmaz MŞ, Seber E. Kreşe devam eden çocukların boğaz florasında *Haemophilus influenzae* kolonizasyon sıklığı ve direnç oranları. Ankem Derg 2003;17:97.
34. Baysallar M, Küçükkaaraslan A, Özyurt M. *Haemophilus influenzae*'de in vitro makrolid direncinin araştırılması ve yorumlama kriterlerinin değerlendirilmesi. İnfeks Derg 2002;16:43-7.
35. Berkiten R, Gürol SD. Solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Haemophilus influenzae* suşları ve çeşitli antimikrobik maddelere direnç. Ankem Derg 2001;15:718.
36. Gürol Y, Gürol SD, Berkiten R. Erişkin hastaların alt solunum yolu örneklerinin *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* yönünden değerlendirilmesi. 30. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 2002:P19-02.
37. Eşel D, Karaca N, Sümerkan B. Klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus* kökenlerinde antibiyotiklere duyarlılık. Ankem Derg 2000;14:555.
38. Ozyılmaz E, Akan OA, Gulhan M, Ahmed K, Nagatake T. Major bacteria of community-acquired respiratory tract infections in Turkey. Jpn J Infect Dis 2005;58:50-2.
39. Zarakolu P, Soyletir G, Gur D, Unal S. Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: A local report from Turkey. Clin Microbiol Infect 2003;9:1257-8.
40. Harding I, Felmingham D. PROTEKT years 1-3 (1999-2002): Study design and methodology. J Chemother 2004;16(Suppl 6):9-18.
41. Gazi H, Kurutepe S, Surucuoglu S, Teker A, Ozbakkaloğlu B. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy school children in Turkey. Indian J Med Res 2004;120:489-94.
42. Akgün DB, Berkiten R. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* suşları ve antibiyotiklere direnç, 2002-05. 17. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kremlin Palace, Antalya, 2006:P30.
43. Özerol İH, Aşgın N, Durmaz B, Kalcioğlu MT. Sağlıklı kişilerde, *Moraxella catarrhalis*'in nazofaringial taşıyıcılığı ve antimikrobiyalere duyarlılığı. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2001;8:80-3.
44. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995;333:1618-24.
45. Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. Curr Opin Infect Dis 2001;14:181-6.
46. Prapphal N, Suwanjutha S, Durongkaveroj P, et al. Prevalence and clinical presentations of atypical pathogens infection in community acquired pneumonia in Thailand. J Med Assoc Thai 2006;89:1412-9.
47. Erdogan H, Can F, Demirbilek M, Ergin F, Arslan H. Otel su sistemlerinden izole edilen *Legionella* cinsi bakterilere karşı antibakteriyel ajanların invitro etkinliklerinin değerlendirilmesi. 17. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kremlin Palace, Antalya, 2006:OP-S5.
48. Stout JE, Arnold B, Yu VL. Activity of azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, dirithromycin, quinupristin/dalfopristin and erythromycin against *Legionella* species by intracellular susceptibility testing in HL-60 cells. J Antimicrob Chemother 1998;41:289-91.
49. Stout JE, Arnold B, Yu VL. Comparative activity of ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, and erythromycin against *Legionella* species by broth microdilution and intracellular susceptibility testing in HL-60 cells. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:37-43.
50. Baltch AL, Smith RP, Franke MA, Michelsen PB. Antibacterial effects of levofloxacin, erythromycin, and rifampin in a human monocyte system against *Legionella pneumophila*. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3153-6.
51. Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Frances L, et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: Levofloxacin versus macrolides. Clin Infect Dis 2005;40:800-6.
52. Mykietiuk A, Carratala J, Fernandez-Sabe N, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella pneumoniae* in the antigenuria era: The influence of levofloxacin therapy. Clin Infect Dis 2005;40:794-9.
53. Dournon E, Mayaud C, Wolff M, et al. Comparison of the activity of three antibiotic regimens in severe Legionnaires' disease. J Antimicrob Chemother 1990;26(Suppl B):129-39.
54. 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.
55. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: Incidence, risk, and prognosis. Arch Intern Med 2002;162:1849-58.
56. Erdem H, Kilic S, Pahsa A, Besirbellioğlu BA. Resistance to gram negative bacteria for cephalosporins in community acquired infections. J Chemother 2005;17:61-5.
57. Yıldırım M, Küçükbayrak A, Behçet M, Özdemir D, Yazuz MT, Şahin İ. Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarında klinik ve laboratuvar değerlendirme. 17. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kremlin Palace, Antalya, 2006:P27.

58. Yuluğkural Z, Mutlu B. İdrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının sık kullanılan antibakteriyellere karşı duyarlılık durumunun incelenmesi. 12. Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Belek-Antalya, 2005:P01-05.
59. Ertuğrul MB, Çolak N. İdrardan izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2004;18:161-5.
60. Sumer Z, Coskuncan F, Vahaboglu H, Bakir M. The resistance of *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections. *Adv Ther* 2005;22:419-23.
61. Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin C, Gazi H, Gulay M, Ozbakkaloglu B. Increasing antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:159-61.
62. Akova M. Sulbaktam-sefoperazon. İn-vitro klinik çalışmalar ve klinik kullanımında yeni veriler. *Flora Derg* 2006;11 (Ek 2):3-31.
63. Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: Epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1038-44.
64. Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect* 2007.
65. Livermore DM. Of pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:247-50.
66. Schuster MG, Norris AH. Community acquired *P. aeruginosa* pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS* 1994;8:1437.
67. MYSTIC Study results for Turkey, 2005, Aztra-Zeneca data file.
68. Zarakolu P, Hascelik G, Unal S. Antimicrobial susceptibility pattern of nosocomial gram negative pathogens: Results from MYSTIC study in Hacettepe University Adult Hospital (2000-2004). *Mikrobiyol Bul* 2006;40:147-54.
69. Greenberg SB. Viral pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:603-21.
70. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005;352:1839-42.
71. From the Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *JAMA* 1999;282:1123-5.
72. Surucuoglu S, Gazi H, Kurutepe S, Ozkutuk N, Ozbakkaloglu B. Bacteriology of surgical wound infections in a tertiary care hospital in Turkey. *East Afr Med J* 2005;82:331-6.
73. Öztop AY, Şanlıdağ T, Akçali S, Özbakkaloğlu B. Toplum kökenli infeksiyonlardan izole edilen *S. aureus* suşlarının kristal viyole reaksiyonu, metisilin direnci ve beta-laktamaz etkinliğinin incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32:18-21.
74. Çitak S, Karaçocuk E. Hastane ve toplum kaynaklı metisiline dirençli *S. aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. *Cum Üniv Tıp Fak Derg* 2004;26:13-7.
75. Şenol G, Eriş FG. Akciğer enfeksiyonlarında *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarının izolasyon oranları ve antibiyotiklere direnci. *Toraks Derg* 2000;1:46-9.
76. Karaca Y, Coplu N, Gozalan A, Oncul O, Cital BE, Esen B. Co-trimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 10 years. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:75-7.
77. Süzük S, Balaban N, Ürinal B. Toplum kökenli idrar yolu infeksiyonu etkeni gram negatif bakterilerin dağılımı ve florokinolonlara duyarlılıkları. 32. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kuşadası, Aydın, 2004:P-275.
78. Şenol G, Erer OF, Aktoğu-Özkan S. Garenoksasinin alt solunum yolu patojenlerine in-vitro etkinliği. *Klinik Derg* 2006;19:28-31.
79. Lonks JR, Garau J, Medeiros AA. Implications of antimicrobial resistance in the empirical treatment of community-acquired respiratory tract infections: The case of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl 2):87-92.
80. Garcia Vazquez E, Mensa J, Martinez JA, et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:190-5.
81. Denes E. Antibiotherapy for acute CAP in adults. *Med Mal Infect* 2006;36:718-33.
82. Usluer G. Telitromisin: Farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri ve klinik kullanım. *Flora Dergisi* 2003;8:9-13.
83. Leblebicioğlu H. Telitromisinin mikrobiyolojik etkinliği. *Flora Dergisi* 2003;8:3-8.
84. Erdem H, Bakır M, Dökmetaş İ, Pahsa A. *Bacillus anthracis* ve biyolojik saldırı. *İnfeksiyon Derg* 2004;18:381-92.
85. Hsueh PR, Huang WK, Shyr JM, Lau YJ, Liu YC, Luh KT. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* to 14 oral antibiotics. *J Formos Med Assoc* 2004;103:664-70.
86. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis* 1993;16(Suppl 4):248-55.
87. Finegold SM. Aspiration pneumonia. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 9):737-42.
88. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* 1983;98:466-71.
89. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, et al. Clindamycin vs. penicillin for anaerobic lung infections. High rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melaninogenicus*. *Arch Intern Med* 1990;150:2525-9.
90. Germaud P, Poirier J, Jacqueme P, et al. Monotherapy using amoxicillin/clavulanic acid as treatment of first choice in community-acquired lung abscess. Apropos of 57 cases. *Rev Pneumol Clin* 1993;49:137-41.
91. Eykyn SJ. The therapeutic use of metronidazole in anaerobic infection: Six years' experience in a London hospital. *Surgery* 1983;93(1 Pt 2):209-14.
92. Perlino CA. Metronidazole vs clindamycin treatment of anaerobic pulmonary infection. Failure of metronidazole therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:1424-7.
93. Sanders CV, Hanna BJ, Lewis AC. Metronidazole in the treatment of anaerobic infections. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:337-43.

94. Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: Impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis* 2005;41:1709-16.
95. Matute AJ, Brouwer WP, Hak E, Delgado E, Alonso E, Hoepelman IM. Aetiology and resistance patterns of community-acquired pneumonia in Leon, Nicaragua. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:423-7.
96. Takayanagi N, Hara K, Tokunaga D, et al. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in relation to age and severity in hospitalized adult patients. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006;44:906-15.
97. Fidan A, Kiral N, Erdem İ, Eren A, Saraç G, Çağlayan B. Toplum kökenli pnömonilerde hastane mortalitesi ve ulusal pnömoni tanı ve tedavi rehberine göre değerlendirme *Toraks Derg* 2005;6:115-21.
98. Kolsuz M, Uçgun İ, Metintaş M, Erginel S, Harmancı E, Alataş F. Hastaneye yatarak veya yoğun bakımda tedavi görmesi gereken toplum kökenli pnömonilerde mortaliteyi etkileyen faktörler. *Tüberk Toraks* 2002;50:229-38.
99. Ceylan E, İtil O, Arı G, Ellidokuz H, Uçan ES, Akkoçoğlu A. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. *Toraks Derg* 2001;2:6-12.
100. Küçükardalı Y, Öncül O, Nalbant S ve ark. Yaşlı popülasyonda toplum kökenli pnömoni olguları. *Türk Ger Derg* 2001;4:59-62.
101. Gökırmak M, Hasanoğlu HC, Yıldırım Z, Köksal N, Orhan Z, Hacıevliyagil SS. Türk Toraks Derneği pnömoni rehberi'ne uygun tedavi verilen ve verilmeyen toplum kökenli pnömonilerde başarı oranları. *Tüberk Toraks* 2001;49:297-311.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Hakan ERDEM

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Etilik-ANKARA

e-mail: hakanerdem1969@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 19.04.2007

Kabul Tarihi: 26.04.2007