

T.C
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Danışman:
Prof. Dr. Müzeyyen MAMAL TORUN

TOPLUMDAN EDİNİLEN PNÖMONİLERDE ETKEN OLAN BAKTERİLER VE ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

(Uzmanlık Tezi)
Dr. Savaş NURAL

İstanbul - 1998

Bu alışma

İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu

tarafından desteklenmiştir.

Proje No: T - 326 / 190397

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren yetişmemde emeği geçen, bilgilerinden ve eserlerinden daima yararlandığım rahmetli hocam Prof. Dr. Ekrem Kadri UNAT'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, değerli bilgilerinden yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. Ayhan YÜCEL'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaya başladığımızdan bu yana büyük yardımlarını gördüğüm ve teşvik edici bilgilerini bana aktaran, hoşgörü ve sonsuz sabır gösteren, tezimin yürütülmesinde emek ve teşviklerini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Müzeyyen MAMAL TORUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalındaki çalışmam süresince daima yardımlarını gördüğüm, değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Kemal ALTAŞ'a, sayın Prof. Dr. Yaşar BAĞDATLI'ya, sayın Prof. Dr. Mustafa SAMASTI'ya, sayın Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK'e, sayın Doç. Dr. Behzat ÇALIŞIR'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında ve bu tezi yazarken bana daima yardımcı olan ve her türlü fedakarlıktan kaçınmayan değerli arkadaşlarım Doktora Öğrencisi Mikrobiyolog Hrisi BAHAR'a teşekkür ederim.

Anabilim Dalında çalıştığım süre içerisinde içten ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Gökhan AYGÜN'e, Mikrobiyolog Dr. Erdal POLAT'a, Yüksek Lisans Öğrencisi Biyolog Banu KULAKSIZ'a, Biyolog Elif ALKAN'a, Yüksek Lisans Öğrencisi Emine AKIN'a ve çalışan tüm asistan, hemşire, laborant ve personele ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Servislerinde tez çalışmalarımı sürdürürken gerekli ortamı sağlayan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Müzeyyen ERK'e ve Dr. Işıl TALASLI'ya, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bronkopnömooloji Servisinden Uzm. Dr. Muammer BİLİR'e ve Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinden Uzm. Dr. E. Gürkan BAŞARAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca gerekli anlayışı gösteren ve tezimin hazırlık ve yazım aşamasında her türlü yardımı esirgemeyen eşim Uzm. Dr. Pervin VURAL'a ve kızım Elvin'e içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Savaş VURAL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa:
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
Pnömoni.....	2
Toplumdan edinilen pnömoni.....	8
Pnömonili hastaların alt solunum yolları örneklerinin incelenmesi.....	10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> pnömonisi.....	12
<i>Legionella pneumophila</i> pnömonisi.....	18
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> pnömonisi.....	23
<i>Haemophilus influenzae</i> pnömonisi.....	28
Aerop gram negatif çomak pnömonisi.....	33
<i>Staphylococcus aureus</i> pnömonisi.....	37
<i>Moraxella catarrhalis</i> pnömonisi.....	40
<i>Chlamydia pneumoniae</i> pnömonisi.....	43
A grubu β hemolitik streptokok pnömonisi.....	46
GEREÇ VE YÖNTEM	51
DENEYLER	63
BULGULAR	71
TARTIŞMA	86
SONUÇ	97
ÖZET	99
SUMMARY	101
KAYNAKLAR	102

GİRİŞ

Pnömoni akciğer parenkimindeki yangısal durumu belirlemektedir. Hekimlikte en sık karşılaşılan infeksiyon hastalıklarından birisidir. Yüzyılın başındaki önemini hâlâ sürdürmektedir.

Pnömoni, gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında altıncı yere sıralanmaktadır ve infeksiyonla ilgili ölümlerin en yaygın nedenidir ⁽³⁸⁾. Gelişmekte olan ülkelerde, yetişkinlerde pnömoni, hastaneye yatış nedenleri arasında başta gelmektedir. Hastane ortamı dışında oluşan ve ateş, balgamsız öksürük, akciğer konsolidasyonu bulguları ile seyreden bir hastalığın klinik tanısı "toplumdan edinilen pnömoni" dir. Toplumdan edinilen pnömoniler tüm pnömoniler arasında en büyük grubu oluşturmaktadır ⁽¹⁶⁾.

Çok çeşitli mikroorganizmalar pnömoniye yol açabilmektedir. Tüm gelişmelere rağmen etken mikroorganizmayı ortaya çıkarabilmek çok kereler mümkün olmamaktadır. Bu yüzden klinikte çoğu kez ampirik tedavi uygulaması gereklidir.

Klinikte tanım öncelikle akciğerlerde yangı varlığını göstermekle başlar. Bu radyolojik değerlendirmeler ve öskültasyon bulgularıyla olmaktadır. Daha sonra klinik ve epidemiyolojik değerlendirme ve etken mikroorganizmayı belirleyecek incelemeleri takiben tedavi uygulanmalıdır.

Bilindiği gibi, toplumdan edinilen pnömoninin özgül etkenlerini saptamak muhtemel patojenlerin giderek artan sayısından dolayı daha zor olmuştur. *Streptococcus pneumoniae* en önde gelen neden olmaya devam etmektedir, ancak son yayınlar *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* türleri, *Moraxella catarrhalis* ve son zamanlarda hantavirüs pulmoner sendromu meydana getiren *sin nombre virüs* gibi değişik mikroorganizmaları ortaya koymuştur. Başka bilinen nedenler arasında *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, oral anaeroplar ve virüsler (*Influenza virüs*, *Parainfluenza virüs*, *Adenovirus* ve Respiratuvar Sinsityal Virüs) bulunur. *Streptococcus pneumoniae*'nin penisiline dirençli kökenleri ve *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'in β -laktamaz üreten kökenleri artan sıklıkla izole edilmektedir ⁽⁴⁸⁾.

Tanım için, pek çok olguda uygulanan etkene yönelik araştırmalar sonuç vermese de yapılmalıdır. Özellikle etken mikroorganizmaların antibiyotik direnç özelliklerini bilmek tedavi seçimi için çok önemli bir aşama haline gelmiştir. Basit mikrobiyolojik incelemeler ile erken ve doğru olarak belirlenen *Staphylococcus aureus* pnömonisini tedavi etmek önemli bir katkıdır.

Bu düşünceler ışığında hastanemizdeki toplumdan edinilen pnömoni (TEP) olgularında etkeni saptamaya ve saptanan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Pnömoniler içinde bulunduğumuz yüzyılda önemli iniş çıkışlar göstermişlerdir. Yüzyılın başlangıcında pnömoni, bir çok infeksiyon etkeninin adı konulmuş, ancak etkili tedavisi olmayan, mortalitesi yüksek, tanının ölüm anlamında algılandığı bir hastalıktır. Yüzyılın ortalarında penisilin ve diğer antibiyotiklerin keşfi ile giderek kolayca tedavi edilebilen, önemsenmeyen, korunulması bile gerekmeyen, ders kitaplarında kısa anlatımlarla geçirilen bir hastalık olarak görülmüştür. Yüzyılın sonuna doğru geline nokta ise immünitesi baskılanmış hasta grubunun ortaya çıkışı, hastane infeksiyonları ve çok dirençli kökenler, toplumdan edinilen pnömonilerde bile yüksek mortalite ile adeta yüzyılın başlarına, penisilin öncesi döneme dönüştür⁽¹⁴⁰⁾.

A. PNÖMONİ

Akciğerlerde klinik ve/veya radyolojik konsolidasyon bulguları ile karakterize genellikle de bakteriyel olan akut infeksiyona pnömoni denir. Zaman zaman pnömoni yerine kullanılan pnömonitis ise şimik veya radyasyon gibi infeksiyon dışı bir nedene bağlı yangındır⁽⁴⁰⁾.

A.1 Sınıflama:

Pnömoniler; anatomik, etyolojik, klinik seyir ve oluştuğu yere göre dört ana grupta toplanır:

A.1.a Anatomik sınıflama: Olayın akciğerlerde yaygınlığı ve dağılımı ifade eder. Fizik muayene bulgularından çok radyografik bulgulara dayanır.

- **Lober pnömoni** denince bir veya daha fazla lobun klinik ve radyolojik olarak belirlenen yoğun konsolidasyonudur.
- **Lobüler pnömoni** ise küçük ya da terminal bronşların distalinde kalan bölümün inflamasyonudur.
- Bazen **segmental** ve **subsegmental pnömoni** terimleri kullanılmakta olup, oldukça küçük bir alanı kaplayan bir inflamasyonu tanımlar.

Çok daha önceleri bazı hekimlerce lobüler pnömoni yerine de kullanılabilen bronkopnömoni terimi, iyi lokalize edilemeyen homojen olmayan yama (patchy) tarzında gölgelenmelerin bir ya da iki akciğerin bazen tüm alanlarına yayılabilmiş şeklidir⁽⁴⁰⁾.

A.1.b Ettyolojik sınıflama: Pnömoni etkenleri olarak **bakteri, virüs, mantar ve parazit** olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar söz konusudur⁽⁴⁰⁾.

- **Bakteriler:**

Gram pozitif koklar: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (grup A), *Streptococcus agalactiae* (grup B), C ve G grubu streptokoklar, *Peptostreptococcus* cinsi, *Streptococcus anginosus* ⁽³⁸⁾.

Gram pozitif çomaklar: *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Corynebacterium* cinsi, *Rhodococcus equi* ⁽³⁸⁾.

Gram negatif çomaklar: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Legionella pneumophila*, *Citrobacter* cinsi, *Proteus* cinsi, *Morganella morganii*, *Salmonella* cinsi, *Enterobacter* cinsi, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas malthophilia*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Providencia* cinsi, *Pasteurella multocida*, *Brucella* cinsi, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* ⁽³⁸⁾.

Diğerleri: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *Rickettsia* cinsi, *Mycobacterium* cinsi ⁽³⁸⁾.

- **Virüsler:**

İnfluenza A ve B virüs, Adenovirus, Rhinovirus, Enterovirus, Respiratory syncytial virus (RSV), Parainfluenza virüs, Coxsackievirus, Echovirus, Hantavirus, Kızamık virüsü, Poliovirus, Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Herpes simpleks virüs (HSV), Varicella-zoster virus (VZV) ⁽³⁸⁾.

- **Mantarlar:**

Aspergillus cinsi, *Candida* cinsi, *Pneumocystis carinii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, mikormikoz etkenleri: *Rhizopus* cinsi, *Absidia* cinsi, *Mucor* cinsi ve *Cunninghamella* cinsi ⁽³⁸⁾.

- **Protozoonlar:**

Toxoplasma gondii ⁽³⁸⁾.

- **Helmintler:**

Ascaris lumbricoides, *Strongiloides stercoralis*, *Paragonimus westermanii* ⁽³⁸⁾.

A.1.c Klinik seyrine göre sınıflama:

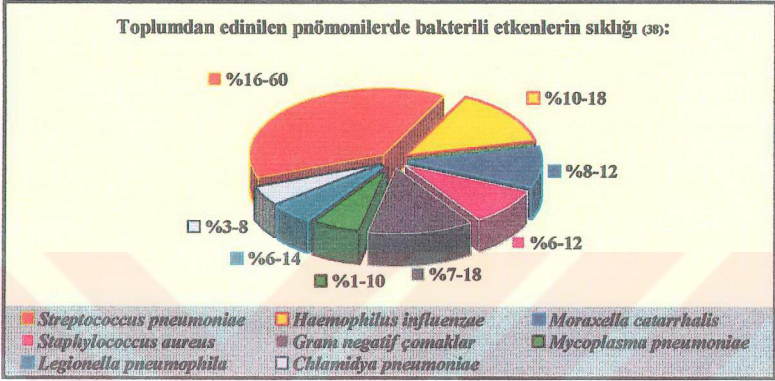
- **Tipik bakteriyel pnömoniler** - Klasik bakteriyel pnömonilerde üşüme titreme ile ani yükselen ateş, pürülan balgam ve göğüs ağrısı vardır. En sık görülen etkenler: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, aerop gram negatif çomaklar, *Mycobacterium tuberculosis*.

- **Atipik bakteriyel pnömoniler** - Atipik pnömonilerde bu bulguların çoğu olmayıp sinsi bir başlangıç, kuru öksürük farklı radyolojik görünüm ve β -laktam halkası içeren antibiyotiklere yanıt vermemesi gibi özellikleri vardır⁽⁴⁰⁾. En sık görülen etkenler: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *Legionella* cinsi, *Francisella tularensis*, İnfluenza A ve B virüsleri, Adenovirus, Parainfluenza virüs, RSV.

A.1.d Oluş yerine ve immün duruma göre pnömoniler. Başlıca üç gruba ayrılır:

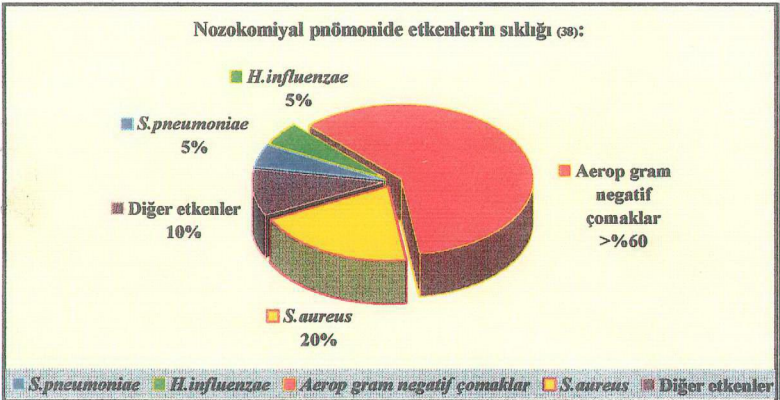
- **Toplumdan edinilen (community-acquired) pnömoniler.** Bunların arasında: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, aerop gram negatif çomaklar, *Legionella* cinsi, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Şekil 1: Toplumdan edinilen pnömonilerde bakterili etkenlerin sıklığı:



- **Hastaneden edinilen (nosocomial veya hospital-acquired) pnömoniler:**
 - **Erken başlangıçlı nozokomiyal pnömonide** *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'nin yanı sıra *Staphylococcus aureus* ve bazı aerop gram negatif çomaklar izole edilmektedir.
 - **Geç başlangıçlı nozokomiyal pnömonide** ise aerop gram negatif çomaklar (*Pseudomonas* cinsi, *Enterobacter* cinsi, *Acinetobacter* cinsi, *Klebsiella* cinsi) ve *Staphylococcus aureus* daha sık izole edilmektedir. Bunun dışında anaerop bakteriler, *Legionella* cinsi, *Aspergillus* cinsi, İnfluenza virüs A ve B, RSV, *P.carinii* görülebilir.

Şekil 2: Nozokomiyal pnömonilerde etkenlerin sıklığı:



• **İmmunsuprese hastalardaki pnömoniler.** Görülen etkenler: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, mikst flora (aspirasyon), barsak kökenli aerop gram negatif çomaklar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Nocardia* cinsi, *Rhodococcus* cinsi, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*-kompleksi, CMV, HSV, RSV, İnfluenza virüs, *Aspergillus* cinsi, *Histoplasma capsulatum*, *Candida* cinsi, *Fusarium* cinsi, *Cryptococcus* cinsi, *Toxoplasma gondii*.

Bu son sınıflama özellikle tanı ve tedavinin belirlenmesi açısından son yıllarda oldukça gözde olan bir sınıflamadır ⁽⁴⁰⁾.

Dünyada pnömoni insidansı 1911 yılından beri düşmektedir. Bu düşüş sulfonamidlerin kullanılmaya başlandığı 1935 yılından beri daha hızlıdır. 1930'lu yıllarda toplumdan edinilen pnömonili hastaların hemen hepsinde etken *Streptococcus pneumoniae* olmasına rağmen ne yazık ki etkin bir tedavi yoktu ⁽⁴⁰⁾. 1990'larda ise durum tersine dönmüştür. Pnömoninin bilinen her etkenine karşı etkin antibiyotikler geliştirmesine karşın tanı koymada güçlükler ortaya çıkmıştır. Bugün toplumdan edinilen pnömonili hastaların %30-40'ında etken izolasyonu yapılamamaktadır.

Eskiye oranla günümüzde pnömونيye yakalanma riski taşıyan toplum kesimleri farklılaşmıştır. Birçok ülkede 60 yaş ve üzerindeki insanlar daha büyük risk altındadırlar. Yaş faktörün yanısıra son 10-15 yıldır HIV enfeksiyonunun ortaya çıkışı ve yayılması, başarılı organ nakilleri sonrasında yapılan immünosüpresyon tedavileri de pnömoni oluşumuna zemin hazırlayan faktörlerdir ⁽⁴⁰⁾. O nedenle TEP'li bir hastanın tanı ve tedavisinde hekimin yaklaşımı bilinçli olmalıdır.

Pnömoni, ABD de ölüm nedenleri arasında altıncı, enfeksiyondan ölüm nedenleri arasında ise birinci sırayı almaktadır ⁽²³⁾. 1960-1970'li yıllarda ABD de 180.000 kişiyi kapsayan bir çalışmada hastalığın yıllık insidansı %0.12 bulunmuştur ⁽⁵⁰⁾. Mortalite oranı da düşüktür (<%5). Ancak hastaneye yatırılması gerekenlerde bu oran yaklaşık %25'dir. 65 yaş üzeri ise en yüksek düzeye çıkar. 1950-60'larda sabit olan, 1970'lerde azalan mortalite oranı günümüzde ise artma eğilimindedir. Yeni kuşak geniş spektrumlu antibiyotiklere, aşılar ve maliyeti yüksek destekleyici tedavilere karşın özellikle yaşlılarda mortalitenin hala yüksek oluşunun nedenleri tam belirlenememiştir.

Tedavinin iyi planlanmasında erken etyolojik tanı önemlidir. Ancak kapsamlı tanısal incelemelere karşın sorumlu patojen, olguların %50'sinde saptanamaz. Halen bütün potansiyel patojenleri saptayan tek bir test olmadığı gibi, kullanılan her yöntemin de bazı kısıtlayıcı yönleri vardır. Örneğin balgamın Gram yöntemi ile boyanması ve kültürü *S.pneumoniae* varlığı için çelişkili sonuçlar verebilir ⁽⁴⁰⁾.

A.2 Alt solunum yolları enfeksiyonlarının patogenezi

Sağlıklı bireylerde karinanın altındaki bronkopulmoner ağaç sterildir. Patojenlerin pnömoni oluşturabilmek için uçtaki solunum yollarına ulaşmalarını ve çoğalmaları gerekir. Pnömoni, solunum sistemini enfeksiyondan koruyan bir dizi konak savunma mekanizmasının alt edilmesi sonucunda gelişir. Mikroorganizmalar akciğere aspirasyon, aerosolizasyon ya da hematogen yayılma sonucunda ulaşabilirler. En önemli mekanizmalar, orofarinksten geçen

sıvıların aspirasyonu ya da damlacık çekirdeklerinin inhalasyonudur. Normalde orofarinks materyalinin aspirasyonu sık görülürse de konak savunmalarının karşı koyması ve aspire edilen mikroorganizmaların patojenliğin düşük olması nedeniyle kolay kolay pnömoni gelişmez. Bir metre küp havada 15-30 mikroorganizma vardır ve pnömoni oluşturmaya yetecek sayıda bakterinin en uçtaki hava yollarına ulaşması uzak bir olasılıktır ^(3, 130).

Normalde burun vestibülündeki kılların ve nazofarinksin sağladığı aerodinamik filtrasyon, çapı 10 μm 'den büyük partiküllere ve çözünmüş durumdaki toksik gazlara geçit vermez. Çapı 3-10 μm arasında olan partiküller karinanın üstünde trakeaya çarpar ve mukoza yüzeyini kaplayan mukus içinde tutulurlar. 0.5 μm 'den küçük partiküller akciğerde tutulmazlar; ancak ekspirasyonla uzaklaştırılırlar. Bu nedenle, akciğerlerin en uç kesimine ulaşan partiküllerin çapı 0.5-3 μm arasındadır. Birçok bakteri ve başka mikroorganizmalar da bu büyüklüktedir ⁽¹³⁰⁾.

Epiglottisin anatomik engeli ve glottisin refleks kapanışı gibi mekanik mekanizmalar, partiküllü maddelerin büyük hava yollarına ulaşmasını önler. Bronkopulmoner ağacın dallanması da büyük partiküllerin mukus içinde hapsedilip tutulmasını kolaylaştırır ⁽³⁸⁾.

Öksürük refleksi, trakeobronşiyal ağacın aspire edilen materyalden temizlenmesini sağlar. Yüzeylerinde lipoprotein ve glikoprotein uzantıları olan bakteriler, mukusta hapsedilirler. Mukusta tutulan bakteriler ya da başka partiküller, terminal bronşiyollere dek uzanan epitelin kenarındaki titretilen tüylerin hareketleriyle yukarılara taşınır (mukosilyer transport sistemi) ^(3, 44).

Terminal bronşiyollerde, alveoler duktuslarda ve alveollerde biriken bakterilerin inaktivasyonundan ise başlıca alveoler makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler sorumludur. Bakterilerin alveoler makrofajlarca fagositozunda fibronektin de yardımcı olur. Burada yerleşik olarak bulunan alveoler makrofajlar, stafilokoklar gibi bakterilere karşı ilk savunma hattını oluştururlar. Gram negatif çomaklar ise in situ etkin bir öldürmenin olabilmesi için polimorfonükleer lökositlerce fagosite edilmelidir. Bu nedenle akciğer kapillerlerindeki polimorfonükleer lökositlerin bronkoalveoler boşluklara geçmesi önem taşımaktadır ⁽¹²³⁾. Ayrıca, akciğerde immünoglobulinler bulunabilir ve kompleman sistemi aktive olabilir. Alveoler makrofajlar, antijenleri işlemekten geçirirler ve bunun sonucunda akciğerdeki T lenfositleri aktive olur. Bu sırada sitokinler gibi makrofajları aktive eden maddeleri ve lökotrien B₄ gibi C_{5a} ile birlikte polimorfonükleer hücreleri çeken kemotaktik maddeler oluşturulur. Bu olaylar sonucu, hücrel ve humoral immünite gelişir ve alveoler boşluklar konsolidasyona uğrar. Bu arada ölen lökositlerden proteolitik enzimler açığa çıkar ve akciğer dokusunu yıkıma uğratar. Öte yandan akciğerde doku yıkımını bir ölçüde önleyebilen inhibitör proteinler ve akciğer salgılarında transferrin, laktoferrin ve lizozim gibi yine antibakteriyel işlevi olan birçok madde de bulunmaktadır. Tedaviye erken başlanması ya da enfeksiyonun belli mikroorganizmalara bağlı olması, akciğerin uğrayacağı yıkımın daha az olmasını sağlayabilir ve akciğerin gaz değişim mekanizmaları fazla bozulmayabilir ^(38, 44).

Pnömoni her zaman konak savunmasının kusurlu olması sonucunda ortaya çıkmaz, ancak pnömonilerin çoğunda akciğerin normal konak savunma mekanizmalarından birinin bozuk olduğu söylenebilir. Kimi durumlarda belli bir konak savunması kusuru, özgül bir pnömoni çeşidine neden olur ⁽³⁸⁾.

Normalde virüsler ve mantarlar, orofarinks florasının normal üyeleri değildir. Üst solunum yollarının normal mikrop florasını, anaerob koşullarda da üreyebilen fakültatif streptokok türleri ile birlikte *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (tiplendirilemeyen kökenler), *Moraxella catarrhalis*, çeşitli *Neisseria* türleri ve bazen de stafilokoklar oluşturur. Dişlerin çevresindeki bölgelerde oral *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* türleri ve bazı spiroketler gibi çok sayıda anaerob bakteriler de vardır ^(3, 44).

Normal sağlıklı kişilerde orofarinks florası pek değişmez. Orofarinksin normal fizikokimyasal ortamına ve yerleşik floranın inhibitör maddeler yapmasına bağlı olarak yeni gelen bakteri türünün farinkste kolonize olması güçtür. Mukoza yüzeylerinin kolonizasyonu, bakterilerin yerel epitel hücrelerine tutunması ile olur ve bakterilerin hücre yüzeyine bağlanma yerlerini değişikliğe uğratan bir çok patolojik etmen, yerleşik olmayan bakterilerin de epitel hücrelerine tutunmasını sağlayabilir. Örneğin sigara kullanımı ve kronik bronşit, orofarinksin *S.pneumoniae*, tiplendirilemeyen *H.influenzae* kökenleri ile kolonizasyonunu artırmaktadır ^(3, 44).

Hastanede edinmiş pnömoniler, toplumdan edinilmiş pnömoniler gibi çoğunlukla inhalasyon sonucunda ortaya çıkar. Hematojen infeksiyon oldukça nadirdir; aspirasyon pnömonisi ise ancak bağışıklığı baskılanmış hastalarda *Legionella*'ya bağlı olarak arasıra ortaya çıkar ⁽³⁸⁾.

Klebsiella pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Enterobacter* ve öteki *Enterobacteriaceae* üyelerinin hastanede yatan hastaları kolonize ettikleri bilinmektedir. Yukarıda sözü edilen türlerden biri, normal sağlıklı ambulator bireylerin %15'inden daha azının orofarinksinde bulunurken; yoğun bakım birimlerindeki hastaların %40'ından çoğu, yatırıldıktan sonraki 3-5 gün içinde gram negatif çomaklarla kolonize olmaktadır. Bakteriyel tutunma (aderans) ve farinks kolonizasyonundaki bu değişiklik, bir ölçüde nozokomiyal pnömoninin benzersiz mikrobiyolojisini de açıklamaktadır. Bu bakterilerle kolonizasyonunun nedeni tümü ile aydınlatılmamış olsa bile patogenetik mekanizmasının tükürükteki proteaz düzeyleri artması ve hücre yüzeyindeki fibronektinin azalması olduğu düşünülmektedir ⁽³⁸⁾.

Beslenme bozukluğunun, kimi gram negatif çomakların, özellikle *P.aeruginosa* 'nın trakea epitel hücrelerine tutunmasını arttırdığı da gösterilmiştir. Hasta kişilerin üst solunum yollarındaki yassı epitel hücreleri, normal kişilerin epitel hücrelerine oranla daha çok gram negatif bakteri absorbe etmektedir. Bu nedenle hastanede yatan hastalarda aspirasyon olduğu zaman alveollere daha çok bakteri ulaşmaktadır. Bu bakterilerin çoğu seruma dayanıklıdır ve akciğerdeki özgül olmayan antikörle opsonize olmamaktadır; çünkü glikoproteinler ve fibronektinde bir azalma söz konusudur ⁽⁶⁰⁾.

Kronik akciğer hastalığı nedeni ile alt solunum yollarında yapısal kusurları olan ya da üst karın ya da göğüs ameliyatı geçiren bireylerde, pnömoni gelişmesi olasılığı son derece yüksektir ⁽¹⁵⁾.

Trakeal intubasyon da normal siliyer işlevi engeller ve aspire edilen mikroorganizmaların temizlenmesini güçleştirir. Öte yandan yapay ventilasyon uygulanan hastalarda stres ülseri profilaksisi için H₂ reseptör blokerlerin ve antiasitlerin kullanılması, mide pH'sını yükselterek mide salgılarındaki bakteri çoğalmasını artırmaktadır. Daha sonra bu bakteriler aspire edilir ve nozokomiyal bir pnömoni ortaya çıkar ⁽³⁸⁾.

B. TOPLUMDAN EDİNİLEN PNÖMONİ (TEP):

Hastane ortamı dışında oluşan ve ateş, balgam ile birlikte öksürük, akciğer konsolidasyonu bulguları ile seyreden bir hastalığın klinik tanısı "toplumdan edinilen pnömoni" dir (community-acquired pneumonia). TEP'ler tüm pnömoniler arasında en büyük grubu oluşturmaktadır.

B.1 Sınıflama:

TEP'li hastalar tanı konulduğunda bazı kriterlere göre dört gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda en sık rastlanılan patojenler ve bunlara etkili olan tedaviler belirlenmiştir. Bu kriterler aşağıda bildirilmektedir ^(48, 49, 112).

B.1.a Hastane tedavisine (hospitalizasyon) olan gereksinim:

- Hayati bulgularda ileri derecede bozukluk (kalp hızı >140 atım/dakika, sistolik kan basıncı <90 mmHg, solunum hızı >30/dakika).
- Mental durumda değişme.
- Arteriyel hipoksemi (oda şartlarında pO_2 <60 mmHg)
- Var olan pnömoni ile ilişkili infeksiyonun bulunması (ampiyem, septik artrit, menenjit veya endokardit).
- Ciddi elektrolit, hematolojik veya kronik olmadığı bilinen metabolik bozukluk (örneğin Na^+ : <130 mEq/L, hematokrit: <%30, kesin nötrofil sayısı: <100/mm³, üre: >50 mg/dL veya kreatinin: >2.5 mg/dL olması).
- Pnömoniden bağımsız hospitalizasyonu gerektiren akut tıbbi durum (örneğin akut miyokard infarktüsü).

B.1.b Hastalığın şiddeti (yoğun bakım gereksinimi):

- Solunum hızı >30/dakika.
- PaO_2/FiO_2 <250 mmHg.
- Mekanik ventilasyon gereksinimi.
- Akciğer grafisinde: çift taraflı veya birden fazla lob tutulumu, mevcut opasitede 48 saatte %50'den fazla artış.
- Şok bulguları: sistolik kan basıncı <90 mmHg.
- Dört saatten fazla süre vazopressor gereksinimi.
- Başka bir nedene bağlı olmadan idrar miktarı <20 mL/saat veya 4 saat içinde <80 mL olması.

B.1.c Eşlik eden başka bir hastalığın varlığı:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diabetes mellitus, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, alkol alışkanlığı, aspirasyon alışkanlığı.

B.1.d Hastanın yaşı: 60 yaş ve üzeri.

B.2 TEP Etiyolojisi:
Gruplar şu şekilde sıralanabilir ^(38, 112).

B.2.a 60 yaşından küçük, eşlik eden başka bir hastalığı (komorbidite) olmayan TEP'li poliklinik hastalarındaki etken olan mikroorganizmalar:

- *S.pneumoniae*,
- *M.pneumoniae*,
- Solunumsal virüsler (En sık *Influenza A* ve *B* virüs, askeri toplumlarda *Adenovirus* tip 4 ve 7, daha nadir *Rhinovirus*, *Adenovirus* tip 1, 2, 3 ve 5, *Enterovirus* ...)
- *C.pneumoniae*,
- *H.influenzae*,
- Diğerleri: *Legionella* cinsi, *S.aureus*, *M.tuberculosis*, endemik mantarlar (sıklıkla *Aspergillus* cinsi, *Candida* cinsi, *Coccidioidis immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ...), aerop gram negatif çomaklar.

Birinci grupta en çok saptanan mikroorganizmalar *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, solunumsal virüsler, *C.pneumoniae* ve *H.influenzae*'dir. Bu gruptaki hastalarda mortalite oranı %1-5 gibi oldukça düşüktür.

B.2.b Eşlik eden başka bir hastalığı olan ve/veya 60 yaş ve üzeri TEP'li poliklinik hastalarındaki etken olan mikroorganizmalar:

- *S.pneumoniae*,
- Solunumsal virüsler,
- *H.influenzae*,
- Aerop gram negatif çomaklar,
- *S.aureus*,
- Diğerleri: *M.catarrhalis*, *Legionella* cinsi, *M.tuberculosis*, endemik mantarlar.

İkinci grupta en çok saptanan mikroorganizmalar ise *S.pneumoniae*, solunumsal virüsler, *H.influenzae*, aerop gram negatif çomaklar ve *S.aureus*'tur. Mortalite oranı düşüktür (%5). Ancak ayaktan tedavi edilen bu gruptaki hastaların %20'sine hastane tedavisi gerekmektedir.

B.2.c Yoğun bakım gerektirmeyen ancak hastanede yatırılan TEP'li hastalarındaki etken olan mikroorganizmalar:

- *S.pneumoniae*,
 - *H.influenzae*,
 - Polimikrobial (Anaerop bakteriler dahil),
 - Aerop gram negatif çomaklar,
 - *Legionella* cinsi,
 - *S.aureus*,
 - *C.pneumoniae*,
 - Solunumsal virüsler,
 - Diğerleri: *M.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *M.tuberculosis*, endemik mantarlar.
- Mortalite oranı %5-25 arasında olup ölüm çoğu kez ilk 7 gün içinde olur.

B.2.d Yoğun bakım gerektiren ciddi TEP'li hastalarındaki etken olan mikroorganizmalar:

- *S.pneumoniae*,
- *Legionella* cinsi,
- Aerop gram negatif çomaklar,
- *M.pneumoniae*,
- Solunumsal virüsler,
- Diğerleri: *H.influenzae*, *M.tuberculosis*, endemik mantarlar.

Mortalite oranı %50'ye kadar yükselebilmektedir. Acil tanının bir an önce konması gereken ve yoğun bakıma alınan bu hastalarda *S.pneumoniae*, *Legionella* türleri, aerop gram negatif çomaklar, *M.pneumoniae* ve solunumsal virüsler en sık görülen patojenlerdir.

Pnömoni hastaların alt solunum yolları örneklerinin incelenmesi ^(19, 36, 38, 48, 66, 69, 137)

İvegen alt solunum yolları infeksiyonlarında balgamın incelenmesi ile alınan sonuçlar sınırlıdır. Bunun nedeni, balgamın çıkarılması esnasında büyük çapta nazofarinks ve ağız florası ile karışmasıdır. Bununla birlikte belirli yönlere yönelmek ve klinikle bağlantılı olarak incelemede bulunmak koşulu ile değerli sonuçlar alınabilir. La Force ve arkadaşlarına göre Gram yöntemi ile incelenen her sahada (x 1000) 9-10 adet lanset şeklinde gram pozitif diplokokların ve polimorfonükleer lökositlerin görülmesi balgam kültüründe büyük olasılıkla *Streptococcus pneumoniae*'in üreyebileceğini göstermektedir. Özellikle etken mikroorganizmaların antibiyotik direnç özelliklerini bilmek tedavi seçimi için çok önemli bir aşama haline gelmiştir ve bu yüzden TEP'li her hastanın balgamından kültür ve etkene yönelik antibiyogram yapılmalıdır.

Tüberküloz, bilindiği gibi günümüzde dünyada ve Türkiye'de en yaygın görülen infeksiyonlardan biri haline gelmiştir. Balgam verebilen her pnömoni hastanın tüberküloz kuşkusu olsun veya olmasın Gram yöntemi ile boyama ve kültürünün yanısıra Ehrlich-Ziehl-Neelsen (E.Z.N) yöntemi ile incelemesini yapılması uygundur.

Bakteriyel pnömoni şüphesi olan ve hastaneye yatırılan tüm hastalara balgam kültürü ile birlikte mutlaka hemokültür de yapılmalıdır. TEP'li olguların yalnızca %10'unda pozitif olmalarına rağmen tanı özgüldür. Balgam kültüründe üreyen bir çok mikroorganizmanın arasında etkenin belirlenmesinde pozitif hemokültürün değeri çok büyüktür.

Balgam alımında uygulanması gereken genel prensipler şunlardır:

1. Sabah alınacak ilk balgam örneği tercih edilmelidir. Zira bu balgam gece boyunca biriken bakterileri içeren yoğunlaşmış bir örnektir.
2. Dişler fırçalandıktan ve ağız antibakteriyel etkisi bulunmayan bir sıvı ile gargara yapıldıktan sonra alınmalıdır (sınırlı değeri vardır).
3. Derin bir öksürük ile sağlanmalıdır.
4. Geniş ağızlı, steril bir kaba çıkarılmalıdır (Petri kutusu).
5. Derhal laboratuvara gönderilmeli ve hemen işlenmelidir. Bekletilme esnasında balgamda bulunan enzimler bir çok etiyolojik ajanı tahrip edebilir.

6. Balgam çıkaramayan hastalardan postural drenaj ve torasik perküsyon yolu ile örnek alınmaya çalışılmalıdır. Ayrıca %15 NaCl ve %10 gliserin ile 10 dakika nebulizasyon yapılarak balgam çıkışı uyandırılabilir.

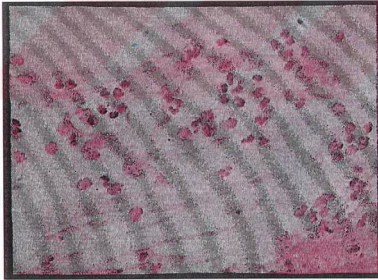
Laboratuvara gelen balgam örneklerinin kültüre edilmeden önce mikrobiyoloji inceleme için değerli olup olmadığı araştırılmalıdır. Balgam örneklerinin kalitesini değerlendirme sistemi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Barletts Grading System:

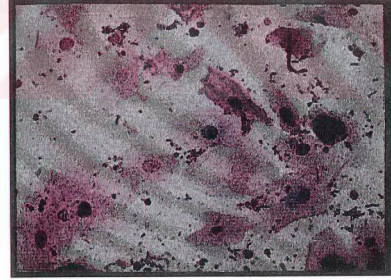
<i>Barletts Grading System</i>	Derece:
Nötrofil sayısı: *	
• < 10.....	0
• 10 - 25.....	+1
• > 25.....	+2
Mukus varlığı (makroskopik).....	+1
Epitel hücre sayısı: *	
• 10 - 25.....	-1
• > 25.....	-2

* mikroskobun 10 x küçük büyütme ile her alanda yapılan incelemeler için geçerlidir.

İncelenmeye alınacak olan her balgam örneğinden Gram yöntemi ile boyalı preparasyon hazırlandıktan sonra mikroskopta 20-30 farklı alandaki nötrofil ve epitel hücre sayısının ortalamasını alınır. Üstte verilen sisteme göre toplam derece hesaplanır. Sonuç 0 veya onun altında ise aktif yangı olmadığını veya tükürük ile bulaşmanın varlığını yansıtır. Bu durumda yeni balgam örneği istenmeli, fakat hasta başka balgam örneği veremiyorsa ya da genel sağlık durumu ağır ise çıkacak olan sonuç buna göre değerlendirilmelidir.



Fotoğraf 1: Kalite yönünden iyi balgam örneği. Çok sayıda polimorfonükleer lökositler ve az sayıda epitel hücresi görülmektedir. Uygun örnek. 100 X, Gram boyama ⁽¹⁴⁾.



Fotoğraf 2: Kalite yönünden kötü balgam örneği. Az sayıda polimorfonükleer lökositler ve çok sayıda epitel hücresi görülmektedir. Uygun olmayan örnek. 100 X, Gram boyama ⁽¹⁴⁾.

Yukarıda da belirtildiği gibi Gram boyalı preparatın 100 büyütme ile yapılan incelenmesinde her mikroskopik alanda 10'dan az döküntülü epiteli bulunan ve hele tüylü bronş epiteli içeren balgamlar incelenmeye uygundur. Bundan başka 100 büyütme ile bir mikroskop alanında görülen ortalama lökosit sayısının 25 ve daha fazla olması da onun

incelenebilecek nitelikte iyi bir balgam olduğu anlamını taşır. Ancak lökosit sayısının azlığı, balgamın inceleme niteliği bakımından değeri düşürmez. Yalnız *Legionella* enfeksiyonlarında sulu ve pek az hücre içeren balgamların da incelenme yönünden değeri olduklarının bilinmesi gereklidir.

Balgam örneklerinin en ideal şartlarda alınmasında bile farinks ve ağız florası ile kontamine olmasından dolayı ve incelenecek olan örneklerinin yeterli standardizasyon sağlanmamış olması büyük bir dezavantajdır. Alt solunum yolları enfeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında balgam dışında bronkoalveoler lavaj (BAL), transtrakeal aspirasyon (TTA), akciğer biyopsisi ve plevral sıvı örnekleri incelenebilir. Bu tekniklerle üst solunum yollarının florası büyük ölçüde veya tamamen ekarte edildiğinden etkene yönelik duyarlılığı artmaktadır. Böylesi teknikler pahalı ve rutin kullanım için pratik olmamalarına rağmen fulminan seyirli olanlar, balgam veremeyen küçük çocuk yaş grubu, yoğun bakım ünitesine yatırılmaya gereksinim olanlar ve fırsatçı etkenler için risk altında olanlar veya antimikrobik tedaviye cevapsız olan hastalar için düşünülmelidir...

BAL yada TTA örneğinin mikroskopik olarak değerlendirmek için, önce tüm örneğin santrifüje edilmesi ardından da sedimentinin değerlendirilmesi gerekmektedir. BAL için %1'den fazla yassı veya bronşiyal epitel hücresi olması geri çevirme kriteri olarak kullanılmaktadır. Özellikle intraselüler mikroorganizmaların incelenmesi için yapılan Gram preparatı çok önemlidir. Toplumdan edinilen pnömonili hastaların balgamın elde edilmediği durumlarda BAL ve TTA örnekleri kullanılabilir. Koloni sayımı rutin uygulamalar için tüm otoriteler tarafından kabul edilen standart yöntemi yoktur. Bundan dolayı BAL ve TTA kültürlerinde koloni sayımı yapılsa da hekimden gelen istek doğrultusunda çalışılabilir.

***Streptococcus pneumoniae* pnömonisi**

Pnömokoksik pnömoni, tüm pnömonilerin %10-35'inden sorumludur ⁽⁴³⁾. Toplumdan edinilen pnömonilerin en sık izole edilen etkenidir. Erişkinlerin %5-10'unda nazofaringeal florada bulunabilir, kapalı toplumlarda bu oran %60'a yükselmektedir ^(14, 66).

Pnömokokları 1880 de Pasteur tükürükte görmüş, 1881 de Sternberg septisemiden ayırmıştır. Pnömokokların ilk esaslı tanımı 1867 de Fraenkel ve Weichselbaum tarafından yapılmıştır ^(14, 141).

Mikrobiyoloji

Streptococcus pneumoniae ufak, 0.5-1.2 µm büyüklüğünde, küt uçları birbirine bakarak ikiye ikiye duran lanset veya mum alevi şeklinde hafifçe uzamış koklardır. Besiyerlerinde zincir de yapabilirler. *S.pneumoniae* hareketsiz, sporsuz, hayvan vücudunda veya proteinli besiyeri ortamlarda kapsüllü gram pozitif koklardır. Bu görünüm daha çok genç kültürlerde rastlanır. Hastalık materyalinde oval, ikiye ikiye, sıvı ortamında 5-6 koklu kısa zincirler şeklinde ve bazen küçük çomakçıklar biçiminde görünürler. Kültürler yaşlandıkça gram pozitifliği zayıflar. Bu bakteriler fakültatif anaeroblar, üreme için en uygun sıcaklık derecesi 37°C (25-42°C) ve en uygun pH 7.8 (6.5-8.3) dir. Genellikle glikozlu, kanlı, zengin besiyerlerinde iyi gelişirler. %5-10 CO₂'li ortamda üreme daha iyidir, hatta bazı kökenler CO₂'siz atmosferde üreyemezler ^(14, 20, 66, 141).

S.pneumoniae'nin katı besiyerlerindeki, kolonileri düz, ufak, yaş, parlak, saydam, taneli kenarları keskin ve yuvarlaktır. %5 koyun kanlı agarda α -hemoliz oluşturur ^(14, 99, 141).

Pnömonokoklara 1:100000-1:500000 optokin (etil hidrokuprein klorhidrat) eriyiği üremeyi durdurucu olduğu halde diğer streptokoklar için böyle değildir. Bu özelliği ortaya çıkarmak için 1:4.000 optokin eriyiğine daldıran pullar kullanılır ^(14, 141).

Pnömonokoklar çok kolaylıkla otolize olurlar. Bu otoliz hücre içi fermentlerinin etkisiyle protein hidrolizine bağlıdır. Neufeld'in 1900 daki yayınından beri pnömonokokların safra ile eridiği bilinmektedir. Safrada erime deneyi için kültüre %10-20 sığır safrası ilavesi bunların eritmeğe yeterli gelmektedir; fakat safra yerine %10 sodyum torokolat veya sodyum deoksikolat yahut sodyum dodecylsulfate de kullanılabilir. Safra pnömonokokların otolizini çabuklaştırmaktadır ⁽¹⁴¹⁾. Başta safra (sığır safrası), safra tuzları ve saponinler gibi yüzeye etkin maddelerin etkisiyle *S.pneumoniae*'nin yüzeyinde değişimler olur. Sonuç olarak bir otolitik enzim aktive olur. Bunun etkisi ile peptidoglikandaki alanin-müramik asit bağları parçalanır ve bakteri erir ⁽¹⁹⁾. Tablo 2'de Streptokokların belirgin ve ayırtıcı özelliklerini göstermektedir.

Tablo 2: Streptokokların belirgin ve ayırtıcı özellikleri ⁽¹⁹⁾:

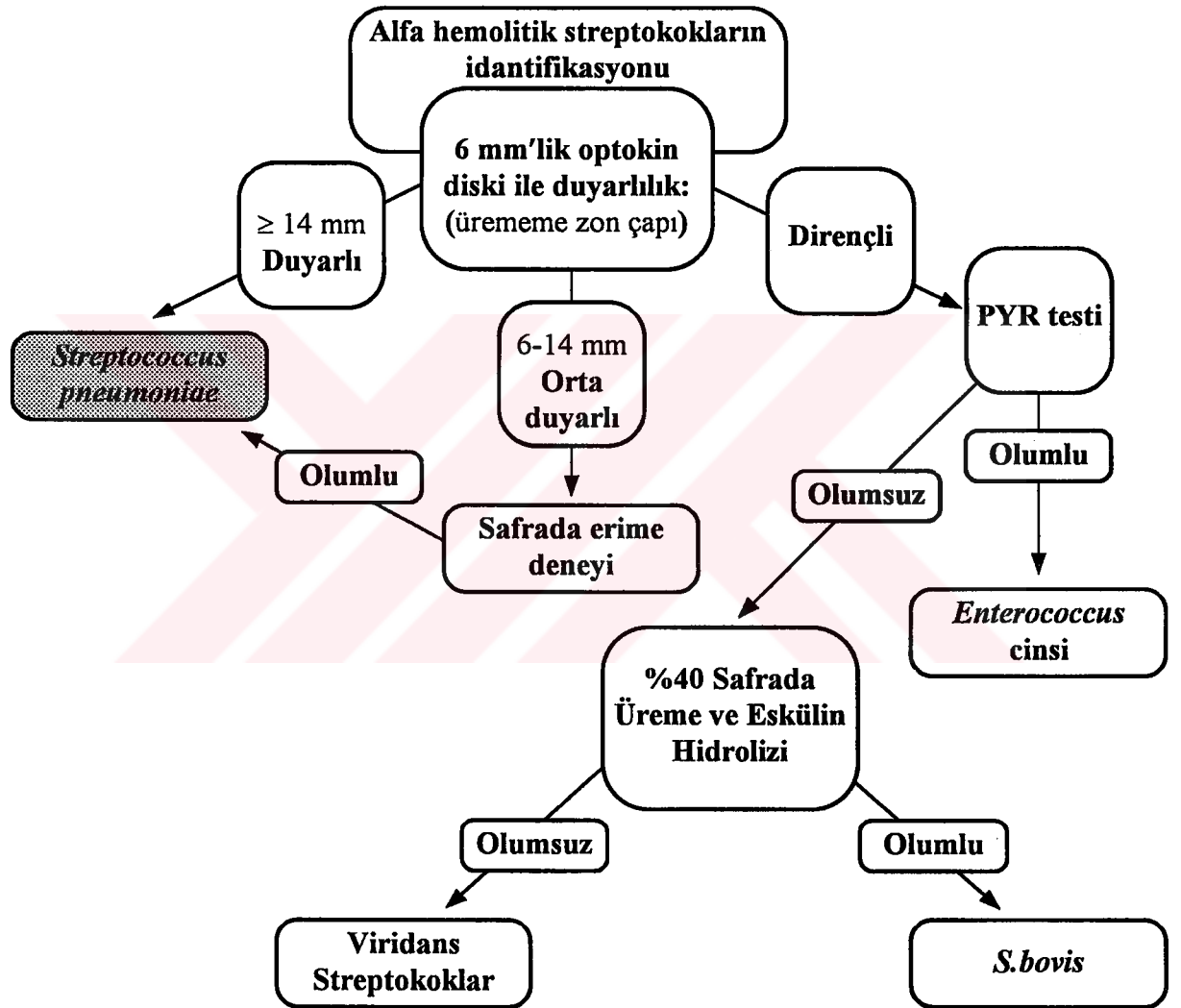
Streptokokların belirgin ve ayırtıcı özellikleri											
Streptokok	Hemoliz	Duyarlı olma			CAMP**	Hidroliz etme			Üreme		Erime
		Basitrasin	SXT*	Optokin		Hipurat	PRY***	Eskülin	%40 Safra	%6.5 NaCl	
<i>S.pyogenes</i>	β	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
<i>S.agalactiae</i>	β	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-
Enterokok	α, β, γ	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
D grubu	α, γ	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
Viridans grubu	α, γ	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Pnömonokok	α	$\pm$		+	-	-	-	-	-	-	+
A, B, D dışı β hemolitik Streptokok	β	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

* SXT : Trimetoprim/Sulfometoksazol. ** CAMP: Cristie, Atkins ve Munch-Peterson deneyi. *** PYR: L-pyrrolidonyl- β -naphthylamide deneyi.

Pnömonokoklarda genel olarak iki türlü antijen vardır. Birisi kapsül antijeni olup haptan özelliğinde bir polisakkarid bileşimindedir. Her tip için ayrı immünolojik karakter taşıyan bu maddeye "spesifik solübl substans" karşılığı olarak SSS adı verilir. Bu madde

insan ve fındık fareleri için antijen, tavşanlar için hapten bir polisakkarittir. Pnömonok tip XIV'in polisakkaridi insanın A kan grubu maddesinin karakterlerine maliktir. Pnömonoklarda tip tayini için Neufeld'in şişme reaksiyonu kullanılır. Bir lam üzerine materyel bir kaç yere konur ve havada kurutulur. Üzerine tipe özgül serumlardan bir damla bırakılır ve buraya bir damla Löffler mavisi ilave edilir ve üzerine lamel kapanır. Eğer serumda kapsülün polisakkaridine etkin antikor varsa kapsül şişer. Bütün tiplere etkili Ommiserum da hazırlanmıştır ^(14, 19, 66, 141).

Çizelge 1: α -hemolitik streptokokların idantifikasyonu ⁽¹⁴⁾:



Eddy tarafından yapılan araştırmalara göre 85'ten fazla tip bulunduğu belirtilerek bunların 1, 2, 3, 4 ... 85 diye numaralanması önerilmiştir ⁽²⁰⁾. Tip 3 diye isimlendirilen pnömonok'un diğer tiplerden ayrı olarak çok geniş bir kapsülü bulunmaktadır. Bunun kolonileri de tam mukoid görünümündedirler.

Pnömonoklarda kapsülün antijeninden başka somatik antijenler de vardır. Somatik antijenlerde iki farklı antijen maddesi bulunmaktadır. Bunlardan birisi protein yapısında bir madde olup M protein diye isimlendirilmektedir. Pnömonok tipleri arasında bu maddenin antijen yapısına ayrımlarına rastlanmakta ise de bu ayrımlar tiplendirmede yararlanılabilecek kadar özgül değildir. Somatik bölümdeki ikinci madde ise karbonhidrat yapısında olup C

diye adlandırılmaktadır. Bu madde bütün pnömokok tiplerinde ortaktır. Organizmada bu C maddesine karşı onunla birleştiğinde presipitasyona yol açan C reactive protein adında bir karşı madde oluşur. Özgül antikor niteliğinde olmayan bu C reaktif protein, pnömokoklara bağlı ya da bağlı olmayan çeşitli yangılı hastalıklarından sonra kişilerin serumlarında oluşur. C reaktif protein β -globülin yapısındadır. Yangılı hastalıklar dışında miyokard infarktüsü gibi doku haraplığı ile ilgili hastalıklarda da serumda oluşur. Özellikle ivenge romatizmal ateşin aktivitesine bağlı olarak kanda görülür veya kaybolur. Bundan yararlanılarak ivenge romatizmal ateş’de yangısal aktivitesinin saptanması ile koroner yetmezliği olgularında miyokard infarktüsünün bulunup bulunmadığının ayırt edilmesinde C reaktif protein deneyi yapılır. Burada esas, C reaktif protein verilerek bağışıklanmış tavşanlardan elde edilen anti-C reaktif protein antikorlarının bulunduran bağışık serum ile hasta serumlarını karşılaştırarak presipitasyon oluşup oluşmadığını araştırmaktır. Pnömokoklarda bulunan diğer önemli antijen de memelilerin forssman antijenleri ile çapraz reaksiyon verme özeliğindeki F antijenleridir. Pnömokoklarda R kolonilerinden bir de R protein antijeni elde edilmiştir ^(14, 20, 66).

Patogenez

Pnömokokların infeksiyon patogenezinde rol oynayan önemli bir toksini bilinmemektedir. Kapsül polisakkaridleri, konağa zarar verseler de bakteriyi fagositozdan bir ölçüde koruyan ve virülans için gerekli faktörlerdir. Bunun en iyi kanıtı, kapsül antijenine karşı oluşan antikorların pnömokoksik hastalığı önlemesidir ^(14, 43, 66).

Pnömokokların farenjit oluşturdıkları pek kabul edilmese de bu bakteriler, sütçocuklarında ve bağışık olmayan erişkinlerde nazofarinks dokusunu istila edip bitişik yapılara yayılabilir ve otitis media, mastoidit, paranazal sinüzit ve konjunktivite yol açabilir; servikal lenfatikler yoluyla dolaşıma geçmeleri de olasıdır. *S.pneumoniae* hastane dışında edinilen pnömonilerin en sık etkenidir. Pnömokoksik pnömoni, sıklıkla bir viral solunum yolu infeksiyonunu izler. Solunum epitelin bütünlüğünü bozan viral infeksiyon bakterilerin akciğerlerden temizlenmesini büyük ölçüde engeller. Pnömokoksik pnömoni insidensi influenza salgınları sırasında artmaktadır ^(38, 43).

Üst solunum yolu infeksiyonunun seyri sırasında bronşların infekte müsinöz salgılar embolizasyonu ve pnömokok infeksiyonunu başlatırlar. İnfeksiyonun geleceğini belirleyen faktörler, bakterilerin alveoler eksüda içinde çoğalma ve yayılma hızı ile birlikte konağının bunları etkisiz kılma ve fagositozla yok etme yeteneğidir. Hipogammaglobulinemi ve multipl myelomadaki gibi antikapsüler antikor oluşturulamayan durumlarda pnömokoksik pnömoni atakları görülebilir ^(38, 43).

Akciğerdeki lokal savunma mekanizmaları infeksiyonu kontrol altına alamazsa pnömokoklar, hiler lenf gangliyonlarına ve lenfatik yayılma ile kan dolaşımına ulaşır. Bakteriyemi kötü bir prognoz işaretidir; meninksler, eklemler veya peritonda ya da endokardda bakteriyemiye bağlı metastatik infeksiyonlar ortaya çıkabilir. Ayrıca infekte akciğerden direkt yayılma ile ampiyem veya perikardit gelişebilir ^(38, 43).

Klinik Bulgular

Pnömokoksik pnömoninin klinik belirtileri sorumlu serotipe göre önemli değişiklik göstermez. Yalnız tip 3’e bağlı pnömoni genellikle diyabet ve konjestif kalp yetmezliği gibi

başka bir hastalığı olanlarda ve yaşlılarda ortaya çıkar. Bu nedenle tip 3 infeksiyonlarda prognoz daha kötü olduğu kabul edilmektedir. Erişkinlerde olağan lezyon, segmenter ya da lobar bir dağılım gösterir; ancak çocuklarda ve yaşlılarda bronkopnömoni de siktir ^(38, 114).

Pnömoni bir kaç gün süren nezle ya da başka bir solunum yolu hastalığından sonra birden bire başlar. Titreme ile hızla yükselen ateş, taşikardi ve takipne vardır. Pnömokoksik pnömonide titreme nöbetinin yalnız bir kez olması tipiktir. Yineleyen titremeler, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* türleri, sporsuz anaeroplara ve *Streptococcus pyogenes* gibi başka bir etiyolojik etkeni düşündürmelidir. Yaşlı hastaların üçte birinde ateş olmaksızın yalnız takipne ve taşikardi bulunabilir ^(12, 38).

Bir kaç saat içinde şiddetli bir yan ağrısı ve prodüktif bir öksürük gelişir. Balgam, mukoid, sarı kırmızımtırak ve paslı görünümündedir. Bununla birlikte balgamın mikroskopik görünümü pnömoninin etiyolojik etkeni için güvenilir bir gösterge değildir. *Staphylococcus* ve *Klebsiella* pnömonilerinde de paslı balgam olabilir ⁽⁴⁴⁾.

Hasta ağrıyan yanı üzerine yatar, solunum yüzeyseldir; dispne ile birlikte hipoksemiye bağlı olarak dudaklarda ve tırnak yataklarında hafif bir siyanoz ortaya çıkabilir. Herpes labialis, pnömokoksik pnömonide sık rastlanılan bir komplikasyon olmakla birlikte bakteriyel olmayan pnömonilerin de aralarında bulunduğu hemen her ağır infeksiyona eşlik edebilir. Tedavi edilmeyen vakalarda 39-40.5°C'lik yüksek ateş, yan ağrısı, öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları sürekli ^(38, 44).

Pnömokoksik pnömonisinde tutulan lop ve segmentteki konsolidasyonun derecesine bağlı olarak çeşitli fizik muayene bulguları saptanır. İlgili hemitoraksta solunum hareketleri azalmış olabilir. Pnömokoksik konsolidasyon nedeni ile vibrasyon torasik artar ve bu bölgede matite vardır. Öskültasyonda krepitan raller duyulur. Alveollerin içi tümü ile eksüdayla dolduğu zaman tüber üfürüm alınmaya başlar. Konsolidasyon çözülünce yine krepitan raller işitilir ^(38, 44).

ABD'de her yıl 480.000-800.000 pnömokok pnömonisi görülmekte ve bunların yaklaşık 40.000'i kaybedilmektedir. Pnömokok bakteriyemisi olguların %10-20'sinde meydana gelmekte, mortalite oranı bakteriyemi olmayan pnömokoksik pnömonili olgulara göre 2-5 kat fazla olmaktadır ⁽³⁸⁾.

Birtakım yerel ya da uzak komplikasyonlar, pnömokoksik pnömoninin tipik seyrini değiştirebilir. Bunlardan akciğerde olanlar ateletazi, rezolüsyonda gecikme ve apse; komşu yapılarda olanlar, plevral epanşman, ampiyem ve perikardittir. Pnömokoksik pnömonisi olan hastaların yarıya yakınında plevral epanşman gelişebilirse de ampiyem görülme sıklığı ancak %1-5 arasındadır ^(38, 127).

Başlangıçtan 7-10 gün sonra terlemeyle birlikte, ateş kriz biçiminde birdenbire düşer ve dramatik bir iyileşme olur. Az sayıda vaka, ampiyem, menenjit ve endokardit gibi başka süperatif komplikasyona bağlı olarak yitirilir ⁽⁴³⁾.

Tanı

Balgam çıkaran hastada, balgam makroskopik ve mikroskopik olarak incelenir. Mikroskop ile incelemede Gram yöntemiyle boyanan preparasyonda polimorfonükleer

lökositler ve gram pozitif diplokoklar görülür. Alt solunum yolu örneklerinin orofarinjeal kontaminasyonunu önlemek için en iyi yol, larinks altından örnek elde etmektir. Bununla birlikte transtrakeal aspirasyon nadiren gerekir. Bakteriyel pnömoni kuşkusu duyulan her hastadan antimikrobik tedaviye başlamadan önce mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Tedavi edilmemiş pnömokoksik pnömoni vakaların %20-30'unda ilk günlerde kan kültürü pozitifdir. Çoğunlukla 12.000-15.000/mm³ arasında değişen bir lökositoz saptanır. Lökosit formülünde %70-90 arasında bir polinükleoz ve çomakların oranının %50'yi bulabildiği bir sola kayma vardır. Pnömonin çok ağır olduğu vakalarda lökopeni de toksik granülasyonlar da dikkati çeker ⁽¹¹⁹⁾.

Göğüs röntgenogramında tutulan akciğer alanında homojen bir opasite görülür; içerisinde hava bronkogramı olarak adlandırılan bronş gölgeleri seçilebilir. Birlikte kronik akciğer hastalığı olanlarda tipik konsolidasyon örneklerine rastlanılabilir ^(38, 40).

Antimikrobiklere direnç

S.pneumoniae' de antibiyotik direnç mekanizması, β -laktamaz yapımına bağlı değildir. Direnç, penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) aşamalı bir şekilde değişime uğrayarak, β -laktam antibiyotiklerin bağlama afinitesinin düşmesi sonucunda gelişmektedir. Penisiline duyarlı kökenlerde 6 adet PBP tanımlanmıştır. Bunlar yüksek molekül ağırlıklı PBP 1a, 1b, 2b, 2x, 2z ve 3'dür. Penisiline dirençli *S.pneumoniae* kökenlerinin çoğundan PBP 2b'deki değişiklikler sorumludur. Çoğul direnç, 3 ya da daha fazla antibiyotik grubuna direnç şeklinde tanımlanmaktadır. β -laktam dışındaki antibiyotiklere direnç *S.pneumoniae*'nin viridans grubu streptokoklar gibi diğer streptokoklara konjügasyonu yoluyla kazanabilir. Kloramfenikol direnci transpozon ya da kloramfenikol asetil transferaz yapımına bağlı olabilir. Transpozonlar, eritromisin ya da tetrasiklin direncine de yol açabilir. Penisiline dirençli *S.pneumoniae* prevalansının artmakta olduğundan, Gram boyaması pozitif ve/ya da kültürde yoğun üremesi olan vakalarda kan, beyin omurilik sıvısı, ortakulak sıvısı ve balgamdan izole edilen tüm pnömokokların penisilin duyarlılığı yönünden test edilmesi önerilmektedir. Penisilin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ olan pnömokok kökenleri duyarlı olarak kabul edilirken, MİK değerleri 0.1-1 $\mu\text{g/mL}$ olanlar orta düzeyde dirençli ve $> 2 \mu\text{g/mL}$ olanlar yüksek düzeyde dirençli kabul edilmektedir. Duyarlık testleri için birçok standartlaşmış yöntem vardır ve bunlar disk difüzyon, epsilometer testi (E testi), sıvı mikrodilüsyon sistemleridir ^(9, 71).

Pnömokokların ön taramasında, 1mg'lık oksasilin diskleriyle disk difüzyon yöntemi norm olarak kabul edilmektedir. Oksasilin diski yerine 5mg'lık metisilin diski kullanılabilir. Oksasilin zon çapı $\geq 20\text{mm}$ ya da metisilin zon çapı $\geq 25\text{mm}$ olan *S.pneumoniae* kökenleri, penisiline duyarlı olarak kabul edilirler ⁽¹⁰⁹⁾. E test, MİK değerlerinin belirlemesine yönelik basit bir tekniktir. Antibiyotik gradiyenti emdirilmiş, ayarlanmış test şeritleri, ekilmiş plak agar besiyerinin yüzeyine konur. İnkübasyon sonunda, elips şeklinde bir üreme inhibisyon zonu oluşur ve MİK değeri, elipsin şeritle kesişme noktası ölçülerek belirlenir ⁽⁹⁾.

Tedavi

Bir aşırı duyarlılık yoksa *S.pneumoniae* pnömonisinin tedavisinde en seçkin antibiyotik, penisilin G'dir. Son zamanlarda penisiline dirençli olduğu gösterilen pnömokok kökenlerinin, en azından pnömoni tedavisi için, bu antibiyotiği gözden düşürmesi söz konusu

değildir. Penisiline duyarlı kökenlere bağlı pnömoni için tedavi edici en düşük penisilin dozu 60.000 ünitenin bile altındadır. Genel durumu bozuk ve toksik durumdaki hastalarda ise kanda yüksek ve düzenli konsantrasyonları sağlamak üzere tedaviye günde 12 milyon ünite kristalize penisilin G başlanabilir. Yüksek penisilin dirençli *S.pneumoniae* kökenlerine bağlı enfeksiyonlar, bu kökeni öldürmeye yetecek kadar yüksek dolaşan penisilin düzeyleri sağlanamayacağı için penisilin ile tedavi edilmemelidir. Bu kökenler duyarlı oldukları ve β -laktam olmayan bir antibiyotik ile tedavi edilmelidir (ağır durumlarda bu mutlaka vankomisin olmalıdır). Penisiline orta duyarlı *S.pneumoniae* kökenlerinin tedavisinde yüksek doz penisilin veya genellikle üçüncü kuşak bir sefalosporin seçilmelidir. Penisiline veya herhangi bir β -laktam antibiyotige alerjisi olan hastalarda makrolid, bulunmadığı durumlarda ise klindamisin seçilmelidir ^(38, 43, 56).

***Legionella pneumophila* pnömonisi**

Legionellaceae ailesine bağlı bakteriler tarafından oluşturulan hastalıklara "lejyonelloz" adı verilir. *Legionella pneumophila* tarafından oluşturulan pnömoni "lejyoner hastalığı" olarak adlandırılır ⁽¹⁴⁸⁾.

Legionella pneumophila ilk kez 1947 yılında pnömoni tanısı konan hastanın kanının kobaya inükolasyonu ile izole edilmiş, ancak hastalık etkeni olarak kabul edilmediği için üzerinde çalışılmamıştır. Lejyoner hastalığı tıbbın gündemine ilk defa, 1976 yılında Philadelphia'da "Amerikan Lejyon" toplantısına katılanlardan 221 kişide pnömoni gelişmesi ve bu kişilerin 34'ünün ölmesi ile gelmiş ^(51, 141).

Ölenlerin otopsi materyallerinden izole edilen gram negatif bakteri *L.pneumophila* olarak adlandırılmıştır. Geriye dönük yapılan araştırmalar aynı otelde 1974 yılında bir toplantıya katılanlardan 11 kişide de benzeri bir hastalığın ortaya çıktığını göstermiştir. Ancak bu salgının nedeni, *L.pneumophila*'nın 1976 yılında saptanmasına kadar fark edilememiştir. Retrospektif çalışmalar bu hastalığın daha önce görüldüğü ve etkenini 1947'de Jackson tarafından görüldüğü, ayrıca *L.pneumophila* ile bilinen ilk epideminin 1965 yılında Washington'da bir psikiyatri hastanesinde saptandığını ortaya koymuştur ^(4, 141). Bu salgında solunum yolu hastalığı gelişen 81 hastadan 15'i ölmüş ve hastaların saklanan serumlarının %85'inde *L.pneumophila*'ya karşı spesifik antikorlar saptanmıştır ⁽⁴⁾.

Mikrobiyoloji

L.pneumophila 0,3-0,9 μ m eninde ve 2-20 μ m boyunda bir çomaktır, ipliksi şekilde bile görülebilir. Bu bakteri balgamda, biyopsi ve otopsi materyalinde Gram, hematoksilin-eozin gibi adi boyama yöntemleriyle iyi boyanmadığından kolayca gözden kaçmaktadır. Klinik örneklerde Gram yöntemi boyaması ile çok zor gösterilir. Safranin yerine bazik fuksin kullanılması daha iyi bir görüntüleme sağlayabilir. *L.pneumophila*'yı boyamak için Dieterle gümüşleme yöntemi veya Tseng ve Renner gümüşleme yöntemi yahut Giemenez boyaması başarılı sonuç verebilir. Bu bakteri hücre içinde ve dışında bulunmaktadır. *L.pneumophila* aside dirençli değildir (*L.micdadei* bir dereceye kadar aside dirençlidir), sporsuz ve kapsüllüdür, kirpikler ve tüyler vardır ⁽¹⁴¹⁾.

Bakteri biyokimyasal açıdan zayıf katalaz pozitif, oksidaz negatif, asakkarolitik, üreaz negatif, nitrat negatif ve jelatinaz pozitifdir. İzolasyon için 6.9 pH'da tamponlanmış bir

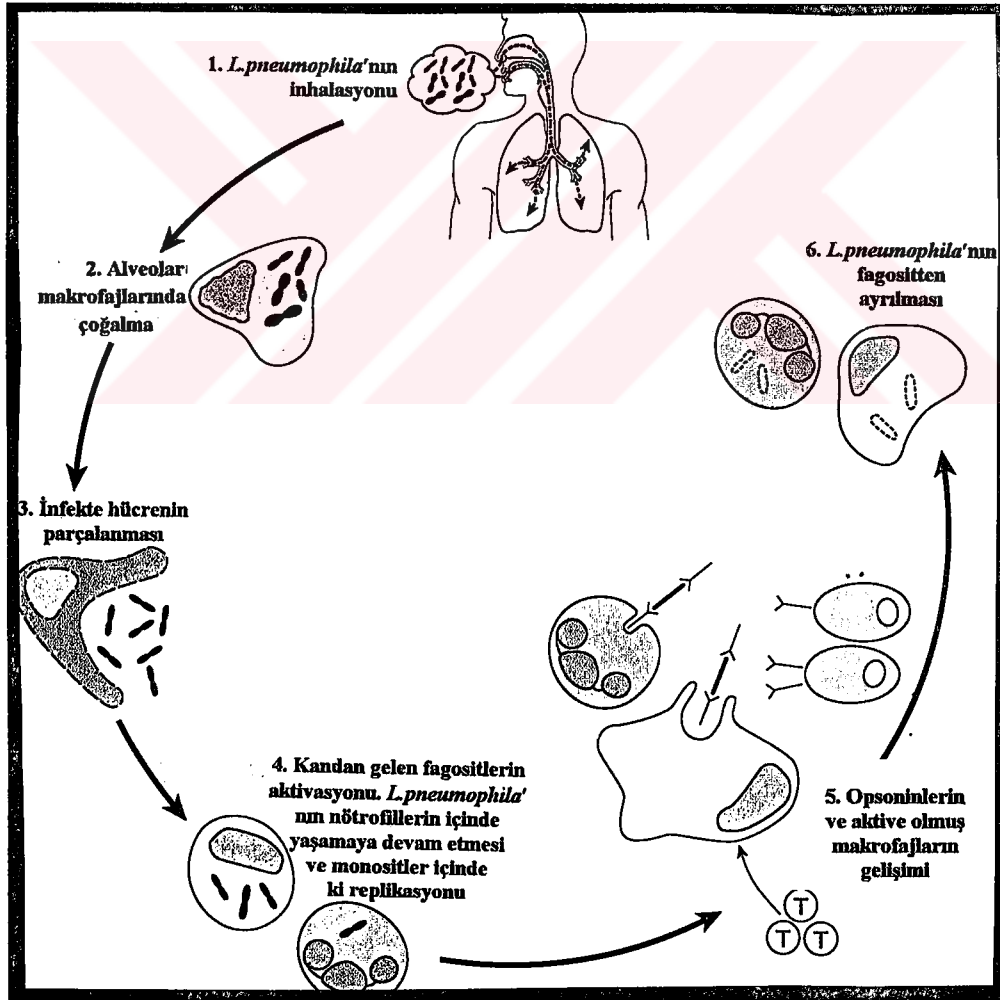
besiyeri olan "buffered charcoal yeast extract (BCYE) agar" kullanılır. Üreme için ortamda mutlak surette L-sistein olmalıdır ⁽¹⁵⁴⁾.

Legionellaceae ailesinde 30 dan fazla cins ve 50 den fazla serogrup vardır. Bu ailedeki bakterilerle ortaya çıkan infeksiyonların %90'ın dan *L.pneumophila* sorumludur. *Legionella pneumophila*'nın 14 serogrubu olup, bunlardan serogrup 1, 4, 6 infeksiyonların çoğunluğuna neden olur. Lejyonella bir çok toksin salgılamaktadır, ancak bunların virülans ile ilişkisi kesin değildir.

Patogenez

Hastalık inhalasyon yolu ile alınan ya da aspire edilen kontamine partiküller ile gelişmektedir. Solunum yollarının silialı epiteli bakterinin alveollere erişmesini engelleyen önemli bir konak savunma mekanizması olup, bu bariyerin bozulduğu kronik sigara içenler gibi kişilerde infeksiyon daha sık görülür ⁽¹³⁰⁾.

Şekil 3: *Legionella pneumophila* pnömonisinin patogenezi ⁽⁹⁵⁾:



Alveolar makrofajlar bakteriye karşı ikinci önemli savunma mekanizmasını oluşturur. Makrofajlar tarafından fagosite edilen lejyonella, hücrede fagozom içine yerleşir. Ancak bilinmeyen nedenlerle fagozom lizomomla birleşemediğinden lejyonella bakterisidal etkiden korunmuş olur. Bakteri fagozom içinde çoğalarak hücrenin parçalanmasına yol açar ve fagositleri infekte eder. Humoral immünitinin konak savunmasındaki rolü azdır. Ancak

infekte kişi ve hayvanlarda infeksiyonu takip eden haftalar içinde önce IgM, sonra IgG yapısında spesifik antikorlar gelişir. Hücresel bağışıklık infeksiyona karşı korunmada asıl rolü oynar. Lejyoner hastalığı hücresel immüitenin baskılandığı steroid kullanımı, organ transplantasyonu gibi durumlarda ve monosit disfonksiyonunun belirgin olduğu "hairy-cell" lösemili hastalarda özellikle sık görölür. Akciğerlerin makroskopik incelenmesi sırasında multifokal pnömoni görölmesi karakteristiktir. Histolojik olarak fibrinopürölün alveolit ve bronşiolit saptanır. İlerlemiş olgularda akciğer yapısında destrüksiyon gözlenir. İyileşen hastalarda genellikle akciğerlerde sekel kalmamakla birlikte, fibroz nadir bir komplikasyon olarak rapor edilmiştir ⁽⁴⁾.

Klinik Bulgular

Doğal ve insan eliyle yapılmış çevrelerde *Legionella* bol bulunur. Bakteri doğal ortamda sıcak ve soğuk su kaynakları ile göllerde ve akarsularda bulunur. *Legionella pneumophila* 0°-63°C arasındaki ortam ısılarında yaşayabilir. Klora tolerans göstermesi nedeniyle, klorlanmış şehir sularında bulunabilir ⁽⁶⁸⁾.

Binaların sıcak su tesisatları ve kullanım tesisatlarında kolonize olur. Yaşamayı için gerekli maddeleri ortamdaki *Acanthomeoba* ve *Hartmanella* gibi su amipleri ya da su bakterilerinden simbiozla sağlar. Bakteri amip veya protozoaları infekte ederek içlerinde çoğalabilir ve protozoa'nın parçalanmasıyla tekrar ortama çıkar ⁽⁴⁾.

Lejyonella'nın insanlara bulaşması aerosol, aspirasyon veya entübasyon esnasında direkt olarak pulmoner sisteme giriş şeklinde olabilir. Duşların başlarında bakterinin kolonize olarak buradan aerosol gelişmesiyle bulaşma olduğu görüşü kanıtlanamamıştır. Nozokomiyal lejyoner hastalığında kontamine su ile kullanılan solunum cihazlarının önemli rol oynadığı saptanmıştır ⁽²¹⁾.

Günümüzde *Legionella pneumophila* toplumdan edinilen pnömoni etkenleri arasında en sık rastlanan ilk üç mikroorganizma arasında sayılmaktadır ⁽¹⁵⁷⁾.

Özellikle sigara içimi, kronik akciğer hastalığı, ileri yaş, alkol kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, organ transplantasyonu ve diğler nedenlerle ortaya çıkan immünosüpresyon hastalığın gelişimi açısından en önemli risk faktörleridir. Ülkemizdeki veriler lejyoner hastalığının tüm pnömoniler arasında %5-10 arası sıklıkta olduğuına işaret etmektedir ⁽¹⁴⁶⁾.

Lejyoner hastalığı AIDS hastalarında giderek artan oranlarda rastlanmaktadır. Bu hastalarda ekstrapulmoner tutulum, akciğer apseleri ve bakteremi sık olarak görölmektedir ⁽⁴⁾.

Lejyoner hastalığında inkübasyon süresi 2-10 gündür. Klinik, ani başlayan ve birden fazla organ sistemi tutulumuyla çok ağır seyreden bir pnömoniden hafif seyirli bir tabloya kadar değışebilen bir spektrum gösterir. Hastalığın başlangıcında ateş, halsizlik, iştahsızlık, başağrısı ve miyalji gibi nonspesifik semptomlar gözlenir. Öksürük genellikle nonproduktif olup nadiren hemoptizi gelişir. Bazı hastalarda gözlenen plöretik veya nonplöretik tipteki göğüs ağrısı hemoptizi ile birlikte değıerlendirildiğinde yanlışlıkla pulmoner tromboemboli tanısı konulmasına neden olabilir. Hastaların yarıya yakını sulu ishal, %10-20 kadarında ise

bulantı, kusma ve abdominal ağrı gelişir. Ancak bu bulguların hiçbiri lejyonelloz için tipik değildir ⁽⁹⁶⁾.

Fizik incelemede akciğerlerde konsolidasyona ilişkin bulgulara rastlanır. Ateş hemen daima değişmez bir bulgudur. Pratikte fizik inceleme ve laboratuvar bulguları lejyoner hastalığını diğer pnömonilerden ayırtetmede işe yaramaz. Ancak aşağıda sayılan veriler hastada lejyonella pnömonisi olabileceğini akla getirmelidir:

1. Balgam yaymasında bol parçalı nötrofil görülmesine karşın, mikroorganizma gösterilememesi,
2. Serum sodyum değerinin <130 mEq/L olması,
3. Daha önceden verilen β -laktam veya aminoglikozid antibiyotiklere yanıtızlık,
4. Hastanın bulunduğu hastane veya diğer ortamların kullanma suyunun *Legionella* ile kontamine olduğunun bilinmesi ⁽¹⁴⁸⁾.

Hastaların büyük çoğunluğunda akciğer grafilerinde anormal bulgu saptanır ⁽¹⁰¹⁾. Nadiren fizik muayene bulgularına rağmen grafileri normal bulunan hastalarda da hastalığın 3'ü gününden itibaren akciğer grafileri patolojik hale döner. İlk bulgular genellikle tek taraflı ve akciğerin alt loblarında segmenter veya lobar tutulum tarzındadır. Nodüler görünümdeki bu infiltrasyonlar daha sonra yayılım göstererek aynı taraf veya karşı taraf akciğerinde de diffüz infiltrasyona neden olabilirler. Plevral effüzyon sık rastlanan bir bulgu olup nadiren ampiyem şekline dönüşür. Radyolojik olarak saptanan infiltrasyonun yaygınlığı ile klinik bulguların ciddiyeti arasında korelasyon yoktur. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen pulmoner infiltrasyonda ilerleme olabilir. Yine klinik olarak iyileşmeye karşın hastaların akciğer grafilerinin tamamen düzelmesi 1-4 ay arasında bir süre gerektirir ⁽¹⁴⁸⁾.

Lejyonella infeksiyonunun bir diğer formu da "Pontiac ateşi" adıyla bilinen ve ani başlayan gripal infeksiyonu andıran bir hastalıktır. İnkübasyon süresi 24-48 saattir. Halsizlik, ateş, titreme ve baş ağrısı ile karakterizedir. Bakteri ile karşılaşan hastalarda hastalanma olasılığı çok yüksektir (> %90). Hastalarda ateş, titreme, baş ağrısı, miyalji ve nonproduktif öksürük gözlenir. Akciğer grafisinde infiltrasyon bulunmaz. Hastalık bir haftada tedavisiz kendiliğinden düzelir ⁽¹⁴⁸⁾.

Tanı

Lejyoner hastalığının klinik ve radyolojik verilerinin özgül olmaması nedeniyle, tanı için laboratuvar testleri gerekmektedir. Transtrakeal aspirat, akciğer biyopsi, plöral sıvı gibi normalde steril bölgelerin Gram boyaması genelde tanıya yardımcı olur.

Lejyoner hastalığında kesin tanı balgamın özel besiyerlerine ekilmesiyle bakterinin üretilmesi sonucu konulur. Balgam kültürün duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %100'dür ⁽¹⁵⁴⁾. Buffered charcoal yeast extract şu anda bu iş için kullanılan temel besiyeridir. En duyarlı besiyeri polimiksin, anizomisin, vankomisin ve boyalar ilave edilmiş BCYE medyumudur. Antimikrobiyal ajanlar *Legionella* üzerinde diğer bakterilerin üremesini engellerken, katılan boyalar da *Legionella* organizmalarına diğer organizmalardan farklı renk vermektedir. Organizma geç üremektedir, kolonilerin makroskobik olarak görülebilmesi için 3-5 gün gerekmektedir. Klinik isolatların optimal 35°-37°C arasında ürerler. Maksimum duyarlılık için, üç besiyerinin birlikte kullanımı önerilmektedir:

- a) BCYE.
- b) Polimiksin, anizomisin ve sefamandol katılmış BCYE.
- c) Polimiksin, anizomisin, vankomisin ve boya katılmış BCYE.

Her üç besiyeri de ticari olarak mevcuttur. Diğer mikroorganizmaların kontaminasyonunu engellemek için ve duyarlılığı artırmak için asit uygulaması yapılabilir. Bakteri *Acanthamoeba* ve *Hartmannella* gibi su amipleri veya protozoaları infekte ederek içlerinde çoğalabildiğinden dolayı besiyerine ilave edilmeleri bakteriyi üretmek için başarı şansını artıran bir metottur ⁽¹⁴⁸⁾.

Lejyonelloz geçiren hastaların idrarlarında bakterinin antijenik yapıları tespit edilebilmektedir ⁽¹⁴⁸⁾. Bu amaçla RIA ve ELISA temelli testler geliştirilmiştir. Üriner antijen testi olarak adlandırılan bu testin duyarlılığı çok yüksektir. Ancak sadece serogrup 1 için uygulanabilmektedir. Direkt floresan antikor testi (DFA) bakterinin yoğunluğuna bağlı olarak %30 ile %80 arasında duyarlılıktadır. İndirekt floresan antikor testi (IFA) total anti-lejyonella antikorlarını saptamada kullanılır. Normal popülasyonda 1/128 titreye kadar pozitif sonuçlar alınır. Tanı için 1/256 titrede pozitiflik ya da takipte 4 katı titre artışı aranır. Genellikle epidemiyolojik çalışmalar için uygun bir testtir. Ticari olarak pazarlanan DNA problemleri lejyonella ribozomal RNA'sı ile hibridizasyon aranmasında kullanılabilir. DFA kadar duyarlı olmakla birlikte yalancı pozitif sonuçlar görülebilir. DNA problemleri ile birlikte PCR kullanımının özellikle kontamine sularda lejyonella araştırmasında yararı olduğu bildirilmiştir ⁽⁴⁾.

Antibiyotik direnci

Legionella cinsi bakteriler ile yapılan çalışmalarda şu ana kadar antimikrobiklere karşı bir direnç saptanmamıştır.

Tedavi

Önceden sağlıklı kişilerde uygun antibiyotik tedavisi ile mortalite çok düşüktür. Nozokomiyal infeksiyon halinde, özellikle antibiyotik tedavisinin geç başlanması durumunda mortalite %50'ye yaklaşır. Genellikle antibiyotik tedavisine yanıt 3-5 günde ortaya çıkar. Akciğer grafisi tedavi yanıtını kontrol etmek için uygun değildir ⁽¹⁴⁸⁾.

Lejyoner hastalığının tedavisinde klasik olarak kullanılan ilaç eritromisindir. Ağır olgularda bu antibiyotikğin rifampisin ile kombinasyonu önerilmektedir. Kontrollü klinik çalışmaların yapılmamış olmasına karşın yeni makrolid türevleri (azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin) ve kinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin ve pefloksasin) *Legionella*'ya karşı son derece etkilidirler. Azitromisin dışında makrolidler veya kinolon türevleriyle tedavi en az 14 gün, immünsüpresif hastalarda üç hafta olmalıdır ⁽¹⁴⁸⁾. Azitromisinle 10 günlük tedavinin yeterli olabileceği öne sürülmüştür. Ağır olgularda parenteral kinolon tedavisine ek olarak rifampisin verilmelidir ⁽⁴⁾.

Solid organ ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastanelerin su sistemlerinde lejyonella araştırılmalıdır ⁽¹⁴⁸⁾. Hastalık insandan insana bulaşmadığından izolasyon önlemlerine gerek yoktur. Otel vb. büyük binaların kullanma suyu sistemlerinin, yüzme havuzlarının bakteriden arındırılmaya çalışılması gerekir ⁽¹⁴⁸⁾. Soğutma kulelerinin hastalığa neden olduğu hakkında ciddi şüpheler olduğundan bu sistemlerden lejyonella eradikasyonu

tartışmalı bir konudur. Aralıklarla yüksek ısı (60°C-77°C) uygulaması, süper klorlama, ultraviyole ışınlaması ve bakır-gümüş metalik iyon üreten sistemlerle dezenfeksiyon sağlanabilmektedir ⁽⁴⁾.

***Mycoplasma pneumoniae* pnömonisi**

Bu mikroplarının ilki 1898'de Nocard ve Roux tarafından sığırların plöropnömonisinden elde edilmiştir. Bu mikrobu'nun şimdiki adı *Mycoplasma mycoides*'dir. Bunun yapı ve biçim özellikleri 1910'da Bordet ve ayrıca Borrel ve arkadaşları tarafından incelenmiş ve daha sonraki araştırmalarla bir çok hayvanlardan böyle mikroplar elde edilmiştir. Bunlara PPLO (Pleuropneumonia-like organisms) denmiştir. *Mycoplasma* adı ilk defa 1929'da J. Nowak tarafından teklif edilmiştir. İnsanda ilk *Mycoplasma* 1937'de Dienes ve Edsal tarafından Bartholin bezi irininden ayrılmıştır ⁽¹⁴¹⁾.

Eaton ve arkadaşlarının 1944'teki primer atipik pnömoni (PAP) etkenini ayırma çalışmalarından sonra, ilk kez 1961'de besiyerinde üretilen *Mycoplasma pneumoniae*, bu hastalığın etkeni olarak tanınmıştır ⁽⁴⁴⁾.

Mikrobiyoloji

M.pneumoniae, *Mollicutes* sınıfının *Mycoplasmatales* takımındaki *Mycoplasmataceae* ailesinde yer alan bir türdür. *Mycoplasma* cinsindeki bakteriler, ortalama 330 nm olan büyüklüğünde olan, karmaşık yapıdaki besiyerlerinde üreyebilen en küçük mikroorganizmalardandır. Hücre duvarları yoktur ve üreyebilmek için kolesterole gereksinim duyarlar ⁽⁵²⁾.

Bu bakterilerde hücre duvarı olmadığından halka, kok, çomak, ip gibi biçiminde görülebilir. Gram negatif gibi boyanır, fakat en iyi şekilde Giemsa yöntemi ile boyanırlar. *Mycoplasma*'lar genellikle hareketsizdirler, fakat *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma pulmonis*, *Mycoplasma gallisepticum*'da kayma hareketleri vardır ⁽¹⁴¹⁾.

Bu bakteriler serum, maya özü gibi maddelerle zenginleştirilmiş besiyerlerine at serumu, maya özü katılan cansız besiyerlerinde ürerler ve burada sterole (kolesterol gibi) muhtaçtırlar. *Mycoplasma*'lar en iyi pH 7'de, 36-37°C'de ürerler. Aerop veya anaerop olarak daha iyi üreyenler vardır. Katı besiyerinde 10-600 µm büyüklüğünde ve ortası besiyerinin içine giren (yağda pişmiş yumurtaya benzeyen) koloniler geliştirirler. Bunların kolonilerin ortası koyu, taneli, kenarları ise düz ve ışığı geçiricidir. Koloniler 4 mm büyüklüğüne bile varabilir ⁽¹⁴¹⁾.

Mycoplasma'ların karbonhidratlara etkisi farklıdır. İçerinde glikoz gibi şekerlerden fermentleme ile asit meydana getirenler ve getirmeyenler vardır. Nitrat redüksiyonu ve indol yapımı bildirilmemiştir. Sık olarak 2.3.5-triphenyltetrazolium chloride'i, metilen mavisini ve tellüriti anaerop şartlarda redükterler. *Mycoplasma*'ların çoğu kanlı agarda α, α üstü veya β hemoliz yaparlar ⁽¹⁴¹⁾.

Patogenez

M. pneumoniae pnömonisinin patogenezinde rolü olan mekanizmalar, sitadezinlerin tutunması, hidrojen peroksid ve süperoksid anyonu salgılanması ve otoantikörlerin oluşturulması olarak özetlenebilir. *M.pneumoniae*'nin, biri protein yapısındaki P1 adezini, öteki ise hücrelerin sülfatlı glikolipidlerini ya da glikoproteinleri üzerindeki α 2-3 bağları olan siyalil oligosakkaridleri tanıyan bir başka adezin olmak üzere iki ayrı adezini vardır ve solunum sisteminin titrekle tüylü epiteline bunlar aracılığıyla tutunur. Bakteriler, titrekle tüylü epitel üzerindeki yıkıcı etkilerini, bronş epitelinde çok bol olan sitadezin reseptörlerine tutunarak gösteriler ⁽⁴⁴⁾. *M.pneumoniae* ile infekte kişilerde P1 proteinine karşı homolog bir antikör yanıtı gelişmektedir. *M.pneumoniae* infeksiyonunda çok sayıda otoantikörün oluşturulması ise konak hücre epiteli ile bakteriler arasında oluşan komplekslerden ileri gelir. *M.pneumoniae*, I-F1 antijeninin alfa 2-3 bağları olan siyalil oligosakkaridleri aracılığıyla eritrositlere de tutunur ve bu kompleksler soğuk aglütininin ortaya çıkmasına neden olur ⁽¹⁰⁷⁾. *M.pneumoniae* infeksiyonunun, gerek akciğer gerek akciğer dışı belirti ve bulgularından dolaşımdaki otoantikörler sorumlu tutulmaktadır ⁽⁵²⁾.

M.pneumoniae'nin oluşturduğu hidrojen peroksid ve süperoksid anyonu, solunum sistemi epiteline ve eritrositlere zarar verir. Canlı bakteriler, konak hücrelerinin katalaz etkinliğini inhibisyona uğratarak peroksidin ve süperoksid anyonunun inaktivasyonunu önler. Dolaşımdaki ve hücre yüzeyindeki antikör, *M.pneumoniae* infeksiyonundan iyileşmeyi de sağlayabilir ⁽¹⁰⁷⁾. *M.pneumoniae*, insan lenfositlerinden interferon salınmasını uyardığı için infeksiyonun iyileşmesinde hücresel bağışıklık da rol oynayabilir ^(52, 107).

Klinik Tablo

M.pneumoniae pnömonisi tüm yaş gruplarında endemik olarak ortaya çıkar; 3-4 yılda bir de salgınlara neden olur. *M.pneumoniae* 'ye bağlı bronşit, larenjit, farenjit ve otitis media, pnömoniden daha sık görülür. Pnömoni, *M.pneumoniae* ile infekte olan kişilerin %3-10'unda gelişir. Bu da tüm pnömonilerin yaklaşık %5-15'ini oluşturur. Yüksek risk gruplarında bu hız iki üç kat daha fazladır. Hastaneye yatırmayı gerektirenlerin oranı, tüm mikoplazma pnömonisi vakalarının %5'inden daha azdır. Mikoplazma pnömonisi daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkar ve bu yaş gruplarında karşılaşılan pnömonilerin üçte birini oluşturur ^(44, 107).

M.pneumoniae aile içinde ve yarı kapalı topluluklarda birkaç ay süren yavaş bir yayılım gösterir. Ev halkına okul çağındaki çocuklar aracılığıyla bulaşır ve duyarlı tüm bireyleri etkiler. Aile bireylerinin yarıya yakınında pnömoni gelişebilir. Kuluçka dönemi 3 haftadır. *M.pneumoniae*, çapı 0.5 μ m'den küçük infeksiyöz damlacıklarla bulaşır ⁽¹⁰⁷⁾.

Mikoplazma pnömonisi, ateş, prodüktif olmayan bir öksürük, titreme, baş ağrısı ve kırıklıkla birlikte sinsi bir biçimde başlar. Hekime başvurmada önce hastanın yakınmalarının birkaç gündür sürdüğü öğrenilir. Hastaların yarısından çoğunda bu yakınmaların tümü bir-aradadır. Hemen hepsinde ateş, 37.7°C-39.4°C arasındadır ve ürpermeyle birlikte. Pnömokoksik pnömonideki gibi gerçek bir titreme olmaz. Birkaç gün sonra öksürükle birlikte az miktarda beyaz mukoid ya da sulu bir balgam çıkarılmaya başlar. Hemoptizi nadirdir ⁽³¹⁾.

Pnömoninin başlangıcındaki fizik bulgular, hastalığın şiddetinden beklenmeyecek ölçüde azdır. Hastaların dörtte üçünden çoğunda, genellikle hastalığın başlangıcından birkaç gün sonra yaş ve kuru raller ortaya çıkar. Hastaların dörtte biriyle yarısında rinore, myaljiler, göğüs ağrısı, boğaz ağrısı ve ses kısıklığı olur. Az sayıdaki hastada kulak zarında inflamasyon ya da myringitis bullosa gözlenir ⁽³⁰⁾.

Tedavi edilmemiş mikoplazma pnömonisi çoğunlukla 10-14 gün içinde iyileşir. Hastaların küçük bir bölümünde hastalığın iyileşmesi uzayabilir ve 6 haftayı bulabilir. Kimi hastalar aylarca sürebilen inatçı bir öksürükten yakınır ve hastaların yaklaşık beşte birinde radyolojik bulgular 4 aya dek düzelmeyebilir. *Mycoplasma* pnömonisinde antibiyotik tedavisi başladıktan sonra infiltratların ilerlemesi nadirdir ⁽¹¹⁾.

Vakaların hemen hepsi, akciğerde bir şekel kalmaksızın iyileşir. Plevral sekellerin kalması, akciğer apsesi, lobar konsolidasyon, ağır solunum yetmezliği ve erişkinin sıkıntılı solunum sendromu nadir komplikasyonlar arasındadır. Enfeksiyonun bıraktığı kısmi bağışıklık zamanla ortadan kalkar ve reinfeksiyon görülebilir ^(31, 44).

Mikoplazma pnömonisi, daha çok sağda olmak üzere tek akciğerde ve alt loplarda ortaya çıkma eğilimindedir. Yaygın retikülonodüler ya da hilustan tabana uzanan çizgi biçiminde interstisyel infiltratlar görülür. Hastaların dörtte birinde pnömoni iki yanlıdır; kimi kez her iki hiler bölgeyi ilgilendiren ve kelebek görünümü veren bir infiltrat oluşur. Vakaların yaklaşık dörtte birinde röntgenogramda küçük plevral epanşmanlara rastlanırsa da buna bir plöritin eşlik etmesi nadirdir ⁽³⁰⁾.

M. pneumoniae enfeksiyonunun ciddi komplikasyonlarıyla son derecede seyrek karşılaşılır. Başta gelen komplikasyonlar, çeşitli merkezi sinir sistemi hastalıklarıdır ve daha çok meningoensefalit, menenjit ve ensefalit, nadiren de akut serebellar ataksi, kraniyal sinir tutulması, Guillain-Barre sendromu ve brakiyal plexus nöropatisiyle birlikte mononeuritis multiplex biçimindedir. Perikardit, Stevens-Johnson sendromu, erythema nodosum ve soğuk hemaglutininlere bağlı hemolitik anemi olağandışı komplikasyonlardır. Makülopapüler, veziküler ya da ürtiker biçiminde deri döküntüsü olabileceği bildirilmiştir ^(44, 107).

Tanı

Mikoplazma pnömonisi vakalarının çoğunda rutin laboratuvar testlerinin sonuçları normaldir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde lökositoz gelişir; yaklaşık üçte birinde ise eritrosit sedimentasyon hızı yüksektir ⁽³¹⁾.

M.pneumoniae pnömonisinin özgül laboratuvar tanısı, balgam, boğaz salgısı, plevra sıvısı ya da dokudaki bakterinin agarda üretilmesine: konvalesans sırasında *M.pneumoniae*'ye karşı antikor titresinde tanı koydurucu bir artışın olmasına ya da akut faz serum örneğinde *M.pneumoniae*'ye özgü IgM sınıfından antikorun gösterilmesine dayandırılabilir. Reinfeksiyonda özgül IgM antikorları oluşmayabileceğinden negatif bir sonuç, tanıyı dışlatmaz. Tek bir serum örneğinde yüksek düzeyde (> 1:40) soğuk aglütinin belirlenmesi de *M.pneumoniae* enfeksiyonu olasılığını gösterir. Özgül bir antikor testinin uygulanmadığı koşullarda soğuk aglütinasyon testinin pozitif olması, antibiyotik tedavisine başlanmasına haklılık kazandırır. Bununla birlikte soğuk aglütininlere *Legionella* cinsi, *Chlamydia psittaci*, Respiratory syncytial virus, İnfluenza virüs, Parainfluenza virüs, Adenovirus ve Epstein-Barr virüsü enfeksiyonları ile kızamıkçıkta da rastlanabilir. Soğuk

aglutinasyon testi, lenfoproliferatif hastalıklar, hemolitik anemiler ve karaciğer hastalığı gibi çeşitli enfeksiyon dışı durumlarda da pozitif olabilir⁽¹⁸⁾.



Fotoğraf 3: *Mycoplasma pneumoniae*'nin etken olduğu bir pnömoni vakası. Balgam örneğinden Gram preparatı, 100 X.

Çok sayıda mononükleer hücreler ve olgunlaşmamış makrofajlar yanı sıra çok az sayıda bakteri görülmektedir⁽⁹⁵⁾.

M.pneumoniae'nin klinik örneklerden ayrılması için çoğunlukla 10-14 gün beklemek gerekir. Bakteriler, *Mycoplasma* agarında mikroskopun küçük büyümesiyle görülebilecek ölçüde çok küçük koloniler oluşturur. *M.pneumoniae*, orofarinkste bulunabilecek ve hastalık etkeni olmayan *Mycoplasma* türlerinden koloni görünümüyle ayırt edilemez. Koloniler metabolik özellikleriyle ya da antibiyotik emdirilmiş diskler kullanılarak üreme (disk) nötralizasyon testiyle tanınabilir. SP-4 difazik besiyerindeki bakterilerin üremesi, asid metabolitlerin oluşmasına yol açarak indikatörün rengini maviden sarıya dönüştürür ya da sıvıda bir bulanıklığa neden olur. SP-4 difazik besiyerinde üreyen bakterilerin agara pasajları yapılmalı ve identifikasyon için hızlı bir direkt plak immünofluoresans antikor testine ya da disk nötralizasyon işlemlerine başvurulmalıdır⁽¹⁸⁾.

M.pneumoniae enfeksiyonunun tanısında özgül antikor testleri bakterinin üretilmesinden daha hızlı ve kolay yöntemlerdir. Rutin antikor testleri olarak çoğunlukla kompleman birleşmesi, enzim immünoessey (ELISA), indirekt hemaglutinasyon ve üreme inhibisyon testlerine başvurulmaktadır. Bu yöntemler, *M.pneumoniae* enfeksiyonu için özgül ve duyarlı testlerdir. Daha karmaşık ve pahalı olan mikoplasmasid etkinlik testi, immünofluoresans, radyoimmünoessey ve eritrosit-IgM antikor kapsül testi ise seyrek olarak uygulanmaktadır⁽¹⁸⁾.

Özgül IgM antikorunun belirlenmesi, enfeksiyon etkeninin *M.pneumoniae* olduğunu çabucak ortaya koymak ve antibiyotik tedavisine erkenden başlamak için uygun bir testtir. Hastalığın 7-10 günleri arasında elde edilen tek serum örneğinde enzim immunoassay ile ölçülen özgül IgM antikor, çok duyarlı ve özgül tanı aracıdır. Enfeksiyonun serolojik tanısı, hastalığın akut ve konvalesan fazlarında elde edilen çift serum örneklerindeki dört kat ya da daha yüksek titre artışını göstererek de konulabilir. Bu vakalarda konvalesan faz serumu, akut faz örneğinden 18-21 gün sonra elde edilmelidir⁽¹⁸⁾.

Mikoplazma pnömonisiyle ayırıcı tanı yapılacak hastalıklar arasında psittakoz, Q ateşi, viral pnömoni ve *Legionella* pnömonisi vardır. Bu pnömonilerin klinik özellikleri ve radyolojik bulguları benzerlik gösterebilir. *Mycoplasma* pnömonisi röntgenogramda nadiren lobar bir dağılım gösterebildiğinden ayırıcı tanıda bakteriyel pnömoni de düşünülmelidir.

Mycoplasma pnömonisi, akciğer tüberkülozunu taklit eden apikal bir pnömoni biçiminde de kendini gösterebilir ⁽¹¹⁾.

Antibiyotik direnci

Mycoplasma cinsi bakteriler ile yapılan çalışmalarda şu ana kadar antimikrobiklere karşı bir direnç saptanmamıştır.

Tedavi

Mikoplazma pnömonisinin tedavisi uygun antibiyotiklerin verilmesi ve destek tedavisinden oluşur. Öteden beri önerilen etkin antibiyotikler tetrasiklin ya da eritromisin olmuştur. Ağır vakalarda tedaviyi 3 hafta sürdürmek gerekebilir. Antibiyotikler *M.pneumoniae*'nin solunum sisteminde barınmasını engelleyemez ve taşıyıcılık haftalarca sürebilir. Roksitromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi yeni makrolidler ve fluorokinolonlarla edinilen klinik deneyimler umut vermektedir ^(44, 107).

Tetrasiklin, çocukların dişlerinde lekelere neden olduğundan 12 yaşın altındaki çocuklara, gebelere ve emziren annelere verilmemelidir. Klinik özellikler, mikoplazma pnömonisinin yanı sıra *Legionella* pnömonisini de düşündürüyorsa, eritromisin; psittakoz ya da Q ateşini de düşündürüyorsa, tetrasiklin yeğlenmelidir ⁽⁵²⁾.

Genel korunma önlemleri olarak el yıkama ve kağıt mendil kullanma sayılabilir. *M.pneumoniae*'nin ticari olarak sağlanabilecek bir aşısı yoktur. Son yıllarda daha çok P1 adezinini aşı olarak kullanmayı amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır ⁽³¹⁾.

Haemophilus influenzae pnömonisi

Bu bakteri ilk defa 1892 de Pfeiffer tarafından grip'in etkeni olarak influenza basili adı ile tarif edilmiş, 1893 de üretilmiştir; sonraki araştırmalar bunun influenza'nın etkeni olmadığını, fakat pharyngotracheobronchitis, bronchopneumonia, sinusitis, meningitis, conjunctivitis... etkeni olabileceğini göstermiştir ⁽¹⁴¹⁾.

Mikrobiyoloji

Hastalık materyalinden yapılan preparatlarda *H.influenzae* küçük, yaklaşık 0.3-0.5 µm en ve 0.2-0.5 µm boyunda kokobasil görünümde, uçları yuvarlak, ikişer ikişer ya da kısa zincirler halinde ya da kümeler yapmış ve bir kısmı lökositler tarafından fagosite edilmiş olarak görünürler. 6-8 saatlik kültürlerde bu şekiller hakimdir, sonra daha uzun şekiller belirir; bazan uzun iplikçikler halindedir. Bu bakteri kanlı jelöz üzerinde küçük, saydam, şebnem tanesine benzer, kenarları düz, yuvarlak koloniler yapar ⁽¹⁷⁾.

Hareketsiz ve sporsuz bazan kapsüllü ve gram negatiftir; uçtan boyanma gösterebilir. Zengin besiyerlerindeki 6-18 saatlik ürünlerde belirgin kapsül vardır. Bu kapsül otolitik enzimlerle çabucak eritildiğinden eski kültürlerde görülmeyecek kadar azalır ⁽¹⁴¹⁾.

H.influenzae fakültatif anaerob bir bakteridir, havasız şartlarda çok zayıf ürer. En uygun sıcaklık 37°C dir, 25-40°C arasında ürer. Uygun pH 7.4-7.6 dir. *Haemophilus* cinsi

bakterilerinin üremeleri için X ve V faktörlerinin her ikisine veya birine muhtaçtırlar. X faktörü hemoglobinle ilişkili ve ısıya dirençlidir, hemindir. V faktörü ısıya dirençsiz koenzim I veya nikotinamid adenin dinukleozid (NAD) dir. Hücre metabolizmasında H⁺ alıcısı olarak kullanılır, 120°C de bir kaç dakikada etkisiz hale gelir. Kanlı besiyerinde V faktörü eritrositlerin içinde hapsedilmiştir; halbuki 80-90°C ye kadar ısıtılan kanlı besiyerinde açığa çıkar ve böylece besiyeri *Haemophilus* türlerinin üremesine daha uygun hale gelir. V faktörü mayalarda, patatest, domates suyunda bulunmaktadır. *Staphylococcus* gibi bazı bakteriler bunu hazırlayabilmektedir ⁽¹⁴¹⁾. *H.influenzae* adi besiyerlerinde veya serumlu besiyerlerinde üremez. Kanlı agarda da üreme bol değildir; taze insan ve koyun kanında üremeyi güçleştiren termolabil maddeler vardır. 80°C-100°C de ısıtılarak bu faktör etkisizleştirilir. Levinthal'ın kaynamış kanlı agarı veya çikolatası agar uygun besiyeridir ⁽¹⁴¹⁾.

H.influenzae ile yapılmış serolojik çalışmalarda belirgin antijenik farklılıklar görülmüştür.

a) **Kapsüler Antijenler** - kapsüllü *H.influenzae* kökenlerinin temel antijenik determinantı kapsüler polisakkarittir. Bu polisakkarid tip spesifikliğini sağlar. Pittman tarafından 6 kapsüler tip tanımlanmıştır ve kapsül maddesine göre a, b, c, d, e, f diye isimlendirilirler. İnvazif hastalıkların tümü gerçekte tip b ile ilişkilidir. May 1965 yılında 3 ana *H.influenzae* antijeni göstermiştir: Tip spesifik M antijeni: Kapsüler polisakkarid olup 6 saatlik kültürlerde kaybolur. Tip spesifik S antijeni: Termolabil olup 56°C'de ısıtılmakla tahrip olur. Tür spesifik R antijeni: Termostabildir.

b) **Somatik Antijenler:** *H.influenzae*'nin hücre duvarı dış ve iç membrandan oluşur. Duvar yapısını oluşturan temel bileşenler lipooligosakkarid ve proteinlerdir.

c) **Dış membran proteinleri:** Erwin ve Kenny 1984 yılında *H.influenzae* tip b'nin en az 13 antijenik grubunu tanımlamışlardır. Dış membran proteinleri özellikle epidemiyolojik çalışmalarda önemli rol oynarlar.

d) **Lipooligosakkarid:** *H.influenzae* tip b'nin değişiklik kökenlerinin lipooligosakkaridleri arasında serotiplemeye yetecek düzeyde farklılık vardır.

e) *H.influenzae* bakterileri ayrıca indol, üreaz ve ornitin dekarboksilaz oluşumu gibi biyokimyasal özelliklerine göre I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII olmak üzere sekiz biyovara ayrılmıştır ⁽¹⁷⁾.

Patogenez

Başta nazofarinks olmak üzere insanın üst solunum yollarının mukoza yüzeylerine yerleşen *H.influenzae*'nin bu bölgede kolonileşmesi; bu bölgeye komşu bölgeler (örneğin akciğer) ve olası bir sistem hastalığı ve ayrıca duyarlı insanlar için enfeksiyon kaynağı oluşturmaları açısından önemlidir ^(81, 102, 133).

H.influenzae bir kimseden diğerine hava yolundan damlacıklarla veya salgılarla doğrudan temas yoluyla bulaşır. Bu damlacıklar veya salgılardaki bakteri sayısı, onun duyarlı kişilerin nazofarinksinde kolonileşmesi için önemlidir. Nazofarinks kökenli organ kültürleri ile yapılan çalışmalar 10⁶ miktarındaki *H.influenzae* tip b (Hib) bakterisinin enfeksiyona

sebepe olabileceğini göstermiştir ^(106, 134).

H.influenzae'nin insan nazofarinksinde karşılaştığı ilk engel; akışkan, elastik bir jel kıvamında ve 2-5 mm kalınlığında olan mukustur. Bu engel, altında bulunan epiteli mikroorganizmalar ve solunumla alınan diğer partiküller ile doğrudan temastan korur. İmmunoglobulinler, mukusun önemli bileşikleridir ve mukoza yüzeyindeki konak savunmasında rolleri vardır. *H.influenzae* mukustaki IgA₁'nin eklem bölgesindeki spesifik peptid bağına parçalayabilen hücre dışı bir proteaz üretir. Bu proteaz yalnızca insan IgA₁'ini parçalar ve bakterilerin kolonileşmesi ile birlikte geçişini kolaylaştırır ^(24, 103, 131).

Hib kökenleri, hemosin denilen bir bakteriyosin üretmektedirler. Diğer serotipler ve kapsülsüz *H.influenzae* kökenleri, *H.parahaemolyticus*, bazı *H.parainfluenzae* ve *H.haemolyticus* ve ayrıca bazı enterik bakterilerin duyarlı oldukları bu hemosin tip b infeksiyonlarının patogeneğinde potansiyel bir rol oynar ^(6, 75).

H.influenzae, mukus engeline ve titrek tüylerin savunmasını aştıktan sonra hem fimbriya, hem de fimbriya yapısında olmayan yüzey adezinleri ile mukoza epitel hücrelerine yapışır ve sonra çoğalarak mikrokoloniler oluşturmak suretiyle kolonileşir ⁽¹³¹⁾.

H.influenzae'nin hastalık oluşturabilmesi, diğer bakterilerde de olduğu gibi hem konaktan kaynaklanan durumlara, hem de bakterinin kendisinin sahip olduğu bazı özel etki mekanizmalarına bağlıdır ⁽¹⁰⁰⁾.

Bilindiği gibi titrek tüylerin hareketleri, üst solunum yolunun ve bronş ağının ön plandaki bir savunma mekanizmasıdır. Bakterilerin, solunum yolu epiteline yapışması ve burada kolonileşmesi için nazofarinkste mukoza yüzeylerinde bulunan titrek tüylerin temizleyici hareketlerinden korunmaları gereklidir. Çocuklardaki nazofarinks mukozasının çoğu titrek tüylü kolumnar epitel hücrelerinden yapılmıştır ve *H.influenzae*'nin kolonileşmesine duyarlıdır. *H.influenzae* titrek tüylerin hareketini baskılayan endotoksin ve glikopeptid olmak üzere iki faktör üretmektedir ^(6, 131, 156).

Ayrıca dış zarı lipooligosakkaridlerinin (LOS) ve dış zar proteinlerinin (OMP) virülansa katıldığı düşünülmektedir ^(27, 63, 64).

H.influenzae'de bulunan nörominidaz, polimorf çekirdekli lökositlerin kemotaktik aktivitesini inhibe eden bir virülans faktörüdür ⁽¹⁵⁵⁾.

Demir, bakterili infeksiyonların yerleşmesi ve devamlılığında bakteriler için önemli gereksinimdir. Mukusta bulunan laktoferrin nazofarinkste Hib'in üremesi için önemli bir demir kaynağıdır. Hib'de mukustaki laktoferrini bağlayan bir protein ve siderofor mevcuttur ^(59, 128).

H.influenzae kökenleri histamin sentezleyebilmektedir. Bu madde inflamasyona ve infektif akciğer hastalığında bronkokonstriksiyona yol açabilmektedir ⁽¹³¹⁾.

Tablo 3’de *H.influenzae*’nin virölans faktörleri gösterilmiştir.

Tablo 3: *H.influenzae*’nin virölans faktörleri ⁽⁸¹⁾:

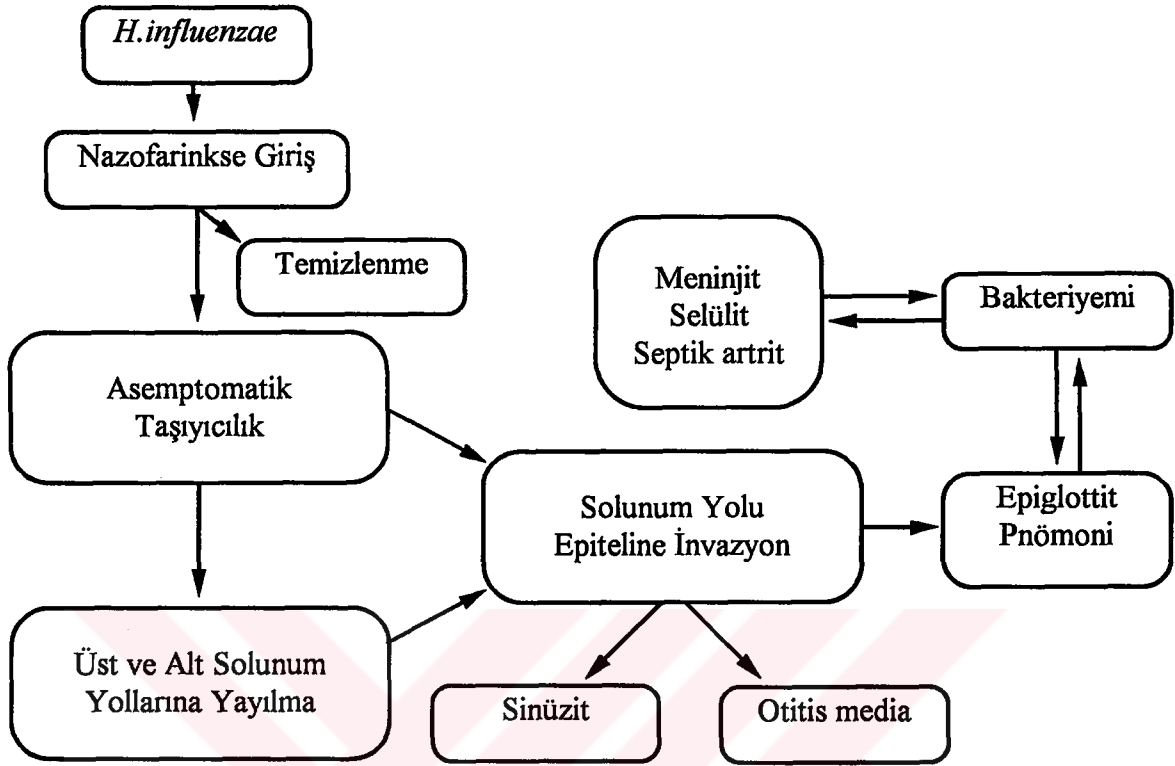
Virölans Faktörü	Etkisi
IgA ₁ proteaz	Müsin içinde bakterilerin tutulmasını önler, kolonileşmesini ve geçişini (penetrasyonu) kolaylaştırır.
Bakteriyosin	Kolonileşmeyi kolaylaştırır.
Endotoksin Glikopeptid	Epitel hücrelerinin titrekt tüylerinin hareketini durdurarak bakteri kolonileşmesini kolaylaştırır.
Fimbriyalar Fimbriya olmayan adezinler	Bakterilerin epitel hücrelerine yapışmasını ve kolonileşmesini sağlar.
Kapsül	Fagositozu önler. Komplemanın aktifleşmesini azaltır.
OMP*	?
LOS**	Seruma karşı direnç sağlar.
Nöraminidaz	PNL’lerin kemotaktik hareketlerini baskılar.
Demir bağlayan yüzey proteinleri ve sideroforlar	Demir birikimini sağlar.
Histamin	İnflamasyona ve akciğerlerde bronkokonstriksiyona yol açar.

*OMP: Dış zar proteinleri. **LOS: Lipooligosakkaridler.

Bu kolonileşme sonucu iki türlü olay gelişebilir. Bunlardan birincisi belirtisiz (asemptomatik) taşıyıcılıktır. Eğer savunma mekanizmaları yeterli ise, herhangi bir hastalık ortaya çıkmadan şahıs bakteriye uzun süre taşıyıcı olabilir. Belirtisiz taşıyıcılık veya gizli infeksiyon halk sağlığı bakımından önemli bir problemdir. İkincisi infeksiyondur. Kolonileşme ve infeksiyon arasındaki çizgi açıkça belirlenmiş değildir. Mukoza yüzeylerine invazyon, patojen bakterilerin önemli bir özeliğidir ⁽⁸¹⁾.

Özetlenecek olursa 10⁶ miktarında alınan bakteriler solunum yollarındaki mukus engelini aştıktan sonra ürettiği faktörlerle titrekt tüylerin hareketini bozar, adezinleri ile nazofarinksteki epitel hücrelerine yapışır, burada çoğalarak kolonileşir. Kolonileşme sonucu çoğunlukla taşıyıcılık gelişir. Eğer konağın savunma mekanizmaları yeterli ise her hangi bir hastalık ortaya çıkmadan bakteri uzun süre taşınabilir. Bazen hafif bir solunum yolu infeksiyonu gelişebilir. Bazen de bu bölgede kolonileşme Hib’in kan dolaşımına geçmesi ile sonuçlanabilir ⁽⁸³⁾.

Çizelge 2: *H.influenzae*'nin insan solunum yoluna kolonileşmesi ve buna bağlı olarak bazı hastalıkların gelişmesi ⁽¹⁰²⁾:



Hib, epitel hücreleri arasındaki bağlanma bölgelerini bozar ve hücreler arası bir mekanizma ile yayılır. İnvazyonda konağın savunma mekanizmalarından korunmada çok önemlidir. *H.influenzae* konağın bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlayan bazı faktörlere sahiptir. Bazı *H.influenzae* kökenlerinde bulunan kapsül, opsonizasyonu önleyerek fagositoza direnç sağlar. *H.influenzae*'nin en yayılıcı kökenleri tip b olanlardır. Çünkü bunların kapsül polisakkaridi, komplemanın bakteri yüzeyine birikimini önleyerek serum komplemanının etkisine karşı diğer serotiplerin kapsüllerinden daha fazla direnç göstermeyi sağlar ^(22, 102, 134).

H.influenzae, süt çocuklarında invazif bir bakteriyel patojen olmasının yanı sıra erişkinlerde kronik bronşitin önemli bir etkeni olarak kabul edilmiştir. Küçük yaşlardaki invazif infeksiyonların hemen hepsine kapsüllü *H.influenzae* tip b yol açmaktadır. Oysa erişkinlerdeki infeksiyon, çoğunlukla kapsülsüz ve dolayısıyla tiplendirilemeyen kökenlerce oluşturulur ⁽²⁸⁾.

Yapılan bazı çalışmalara göre hastaneye yatırmayı gerektiren erişkin pnömonilerin yaklaşık %20'sine, *H.influenzae* neden olmaktadır. Sigara içen hastalarda *H.influenzae* pnömonisi riski daha fazla. *H.influenzae*'nin çocukluk çağı pnömonilerdeki payı %2'den daha azdır ⁽⁴⁴⁾.

Klinik Bulgular

H.influenzae'ye bağlı pnömoninin klinik tablosu kronik bronşitin alevlenmesinden ayırt edilemez. Hastada öksürük, dispne ve balgam çıkarma artmıştır. Pnömokoksik pnömonideki gibi bir yan ağrısı genellikle olmaz; ateş de titremeye yükselmez ve genellikle

hafiftir. Miyalji ve artraljiler siktir. Bakteriyemi nadirdir ⁽⁷²⁾.

Bronşit ve pnömoni arasındaki ayırım radyografik olarak yapılır. Pnömoni olduğu zaman röntgenogramlarda çoğunlukla bronkopnömonik infiltrasyonlar görülür; ancak lobar konsolidasyona da rastlanılabilir. Pnömoni çoğu kez kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ile birlikte olduğundan bu hastaların değerlendirilmesinde önceki röntgenogramlarla yapılacak karşılaştırmalar oldukça yardımcı olur. Kimi kez hastanın pnömonisi olduğđ, başlangıçta kronik interstisyel değışiklik olarak yorumlanan lezyonların, tedaviden sonra gerilemesiyle anlaşılır ⁽¹⁵³⁾.

Antimikrobiklere Direnç

H.influenzae'da iki farklı β -laktamaz (TEM-1, ROB-1) bildirilmiştir. TEM-1, ROB-1'e göre 5-8 defa daha sık görölmektedir. *H.influenzae* kökenlerinin %20-40'ında TEM-1 β -laktamaz yapımı mevcuttur ve bu kökenler aminopenisilinlere dirençlidir. β -laktamaz direnci, kapsüllü tip b kökenlerinde kapsülsüz non-tip b kökenlerine göre 2-4 kat daha fazladır. *H.influenzae*'da β -laktamazlara bağı ampisilin direnci ilk defa 1970 yılında görölmüştür. Bu dönem içinde dirençte dramatik olarak artış görölmüştür. 1980'li yıllarda β -laktamaz yapımı %10-15, 1990 yılında %30, günümüzde ise %35 civarındadır ⁽⁷¹⁾.

Ülkemizde de *H.influenzae* kökenlerinde ampisilin direnci %3-25 oranında görölmektedir. *H.influenzae* kökenlerinde β -laktamaz yapımı dışında PBP'lere değışiklik ve membran permeabilitesinde azalma ile de antibiyotiklere karşı direnç görölmektedir. β -laktamaz dışı ampisilin direnci %5'ten az görölmektedir ⁽⁷¹⁾.

Tedavi

H.influenzae tip b tedavisinde ampisilin ve kloramfenikol veya seftriakson, sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlerden biri kullanılabilir ^(7, 111). Duyarlı *H.influenzae* tip b infeksiyonlarının mutad tedavisinde ampisilin verilir. *H.influenzae* kökenlerinin yaklaşık %25'i β -laktamaz ürettiğinden ⁽¹³²⁾, bu tedaviye kloramfenikol ilave edilebilir. Eğer ampisiline dirençli ise kloramfenikol ile tedaviye bir veya iki hafta devam edilmelidir. Ampisiline dirençli kökenlerin tedavisinde amoksisilin+klavulanat verilebilir ⁽¹⁰⁶⁾. Sefalosporinler *H.influenzae* infeksiyonlarının tedavisinde geniş olarak yer almaya başlamıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim, seftazidim ve seftriakson *H.influenzae*'ya çok düşük MIC değıerleri ile büyük etkinlik gösterirler ^(82, 152). BOS'a geğıişleri iyidir. Neonatal periyod dışında, invazif infeksiyonların tedavisinde sefotaksim, seftazidim veya seftriakson kullanılabilir ^(65, 106). Makrolid grubu antibiyotiklerden olan eritromisine direnç kapsülsüz *H.influenzae* kökenlerinde kapsüllü olanlara oranla daha fazladır. Eritromisin-sulfonamid kombinasyonu otitis media tedavisinde eritromisinden daha iyi ve amoksisilin kadar etkili bulunmuştur. Amoksisilin ve kotrimoksazol orta kulağı çok daha iyi penetre olmaları nedeniyle tercih edilebilirler ^(37, 65, 126). Kinolonlar, erişkindeki *H.influenzae* infeksiyonlarının tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Günümüze kadar kinolonlara dirençli *H.influenzae* kökeni bildirilmemiştir ^(37, 102). Tiplendirilemeyen *H.influenzae* kökenleri otitis media, sinüzit, KOA'nın alevlenmesi... gibi infeksiyonlardan sorumludur. Bu kökenlerin yaklaşık %25'i ampisiline dirençlidir. Bu kökenlerle oluşan infeksiyonların tedavisinde amoksisilin+klavulanik asit veya sefoperazon+sulbaktam veya

kotrimoksazol seçilebilir. Prematürelere, karaciğer, böbrek bozukluğu olanlara ve gebelere verilmemelidir ^(65, 97, 106, 113).

H.influenzae infeksiyonlarında tedavi genel olarak 7-10 gün sürmelidir. Ancak endokardit, perikardit ve osteomyelit gibi müşkülpesent klinik tablolar 3-6 haftalık bir tedaviyi gerektirirler ⁽⁶⁵⁾.

Aerop gram negatif çomak pnömonisi

Gram negatif çomak pnömonileri konak savunması zayıflamış hastalarda ortaya çıkar. Hastanede edinilmiş pnömonilerin büyük bir bölümünü bu bakteriler oluşturur; toplumda edinilmiş pnömonilerde de arasıra etken olurlar. En çok risk altında olanlar, alkolikler, diyabetikler ve yaşlılardır. Konak savunması normal olanlar için bir risk söz konusu değildir ⁽⁷³⁾.

Kolonize hastalarda genellikle tek bir bakteri türü bulunur. Antibiyotik tedavisi, gram negatif enterik çomakların farinkste kolonizasyonunu kolaylaştıran önemli bir etmendir. En sık karşılaşılan türler, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu infeksiyonların klinik özellikleri aynıdır ve klinik ya da radyolojik bulgularla birbirlerinden ayırt edilemez ⁽⁶²⁾.

Enterobacteriaceae ailesinde bulunan bakteriler sporsuz, gram negatif çomaklardır, aside dirençli değildirler. Bazılarında kapsül vardır. Bazılarından hareketli olanların kirpiklerinin sayısı en az 4'dür ve vücut etrafında dizilmiştir ⁽¹⁴¹⁾.

Enterobacteriaceae bakterilerinin biçim, yapı, yaşama ve üreme özellikleri yanında antijen yapılarından da yararlanarak cinsleri ve türleri tayin edilmiştir ⁽¹⁴¹⁾.

• *Klebsiella* cinsi:

Bu bakteriler 0,6-6,0/0,3-1,5 µm büyüklüğünde küt, bazan ikiye ikiye duran çomaklardır. Bir çoğunda tüyler vardır. *Klebsiella* cinsi bakterileri kapsüllü olduklarından büyük sümüksü koloniler oluştururlar ^(14, 141).

Klebsiella bakterilerinin O ve K antijenleri vardır. 1882'de Carl Friedlander tarafından *Klebsiella pneumoniae* tarif edilmiş ve onun adını taşımaktadır ⁽¹⁴¹⁾.

Klebsiella türleri 37°C'de hareketsizdir. KCN'lı besiyerinde üreme, 37°C'de asetoin yapımı, glikozdan gaz yaparak ferment etme, laktoz, dulsitol parçalama, sitrattan yararlanma, üreyi ve lizini parçalama, indol yapımı gibi özellikler bazı kökenler için mümkündür. H₂S yapımı, jelatini eritme, ayrıca fenilalanini aminsizleştirme tüm kökenler için olumsuzdur. β-galaktozidaz, sukroz, mannitol, salisin, arabinoz, sorbitol ve salistin testlerinde olumlu sonuç alınmaktadır ^(14, 141).

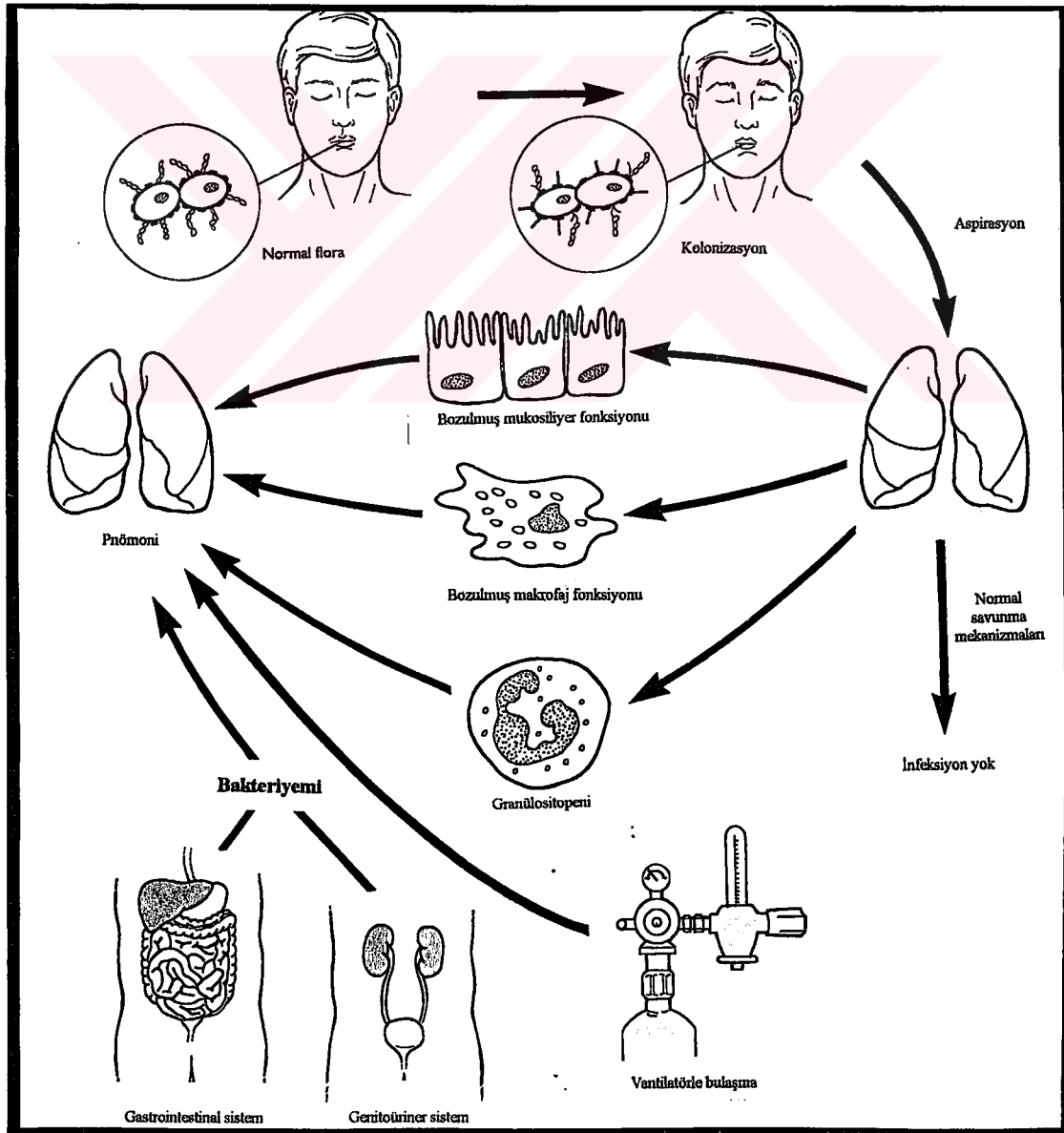
K.pneumoniae insanda boğazda, balganda ve dışkıda bulunmaktadır. Bu bakteri özellikle vücut direncinin kırık olduğu durumlarda, şeker hastalığında, alkoliklerde, kronik akciğer infeksiyonu olanlarda başta pnömoni olmak üzere çeşitli infeksiyonlara sebep

olmaktadır. *K.pneumoniae*'nin termostabil ve termolabil enterotoksin yapan kökenleri de bulunmuştur ^(14, 141).

Tablo 4: *Klebsiella* türlerinin ayırtıcı bazı özellikleri ^(14, 141):

	<i>K.pneumoniae</i>	<i>K.oxytoca</i>	<i>K. pneumoniae</i> subs. <i>Ozaenae</i>	<i>K. pneumoniae</i> subs. <i>Rhinoscleromatis</i>
Laktozu fermentleme	+	+	±	-
Voges-Proskauer	+	+	-	-
Lizin dekarboksilaz	+	+	-	-
Sitrat	+	+	±	-
İndol	-	+	-	-

Şekil 4: Aerop gram negatif çomak pnömonisinin patogenezi ⁽⁹⁵⁾:



- ***Escherichia coli*:**

Bu bakteri Teodor Escherich tarafından ishali süt çocuklarının dışkısından elde edilmiştir. *Escherichia coli* diğer *Enterobacteriaceae* bakterilerinin morfoloji özelliklerine sahiptir. Ortalama 1-3/0,6  m (canlı iken 2-6/1-1,5  m) büyüklüğünde bir  omak ıktır. Hareketli kökenlerinde kirpikler, bazı kökenlerde kapsül ve mikrokaps l ms  varlıklar bulunur, ayrıca tüycükler de bulunabilir ^(14, 141).

Escherichia coli katalazlı fakat oksidazsızdır. 37 C'de bazı kökenler hareketlidir, KCN'lı besiyerinde  rememektedir, glikozu gaz yaparak fermente etmektedir, 37 C'de asetoin yapımı olumsuz,  -galaktozidaz olumlu bulunmuştur. Laktoz, sukroz, dulcitol, salisin gibi maddeleri bazı kökenler parçalamaktadır, mannitol, arabinoz, sorbitol, indol ise tüm kökenler de olumlu bulunmuştur. H S yapımı değişkendir. *Escherichia coli* kökenleri sitrattan yararlanamamaktadır, jelatini eritemektedir, üreyi par alamamaktadır, ayrıca fenilalanini aminsizleştirmemektedir. Lizin ve ornitin dekarboksilaz sadece bazı kökenlerde mevcuttur ^(14, 141).

Bu bakterinin bazı kökenleri enterotoksin, fibrinolizin, m sinaz, hemaglutinin ve hemolizin oluşturmaktadır. Bu hemolizinerler i  ve dış olarak iki  eşitir. Hücre içi hemolizine   hemolizin, hücreye bağlı olana   hemolizin denmiştir ⁽¹⁴¹⁾.

Escherichia coli'de H, O, M ve K antijenleri vardır. O antijeni lipopolisakkarit yapısında ve bakteri hücre duvarının dış tabakasında bulunmaktadır. K antijeni (kapsül) bazı kökenlerde protein yapısında, bazılarında ise polisakkaritten ibarettir. Bu bakterinin sümüksü şekillerinde iki çeşit M antijeni vardır ⁽¹⁴¹⁾.

- ***Pseudomonas cinsi***

Pseudomonas cinsi olarak sınıflandırılan bakteriler doğada yaygın olarak bulunmaktadır ve günümüzde fırsatçı enfeksiyonlar ve hastane enfeksiyonlarına neden olan gram negatif bakteriler içinde en önemli gruplardan birini oluşturmaktadır.

Bu cinste bulunan bakteriler sporsuz, uçlarındaki bir veya birkaç kam ıyle hareket eden gram negatif düz veya bükük, 1,5-4/0,5-1  m büyüklüğünde  omak ıklardır. *Pseudomonas cinsi* bakterileri zorunlu aeropturlar, ancak anaerop solunum için denitrifikasyondan yararlananlar fakültatif anaerop olarak ürerler ⁽¹⁴¹⁾.

Pseudomonas türleri arasında mavi (pyocyanin), kırmızı (pyorubin), kahve rengi kara (pyomelanin), sarı yeşil (pyoverdin-fluorescein), yeşil (chloraphin), turuncu (oxychloraphin), sarı (isimsiz) boya yapanlar vardır. *Pseudomonas* türlerinde pyocyanin yapımı yalnız *Pseudomonas aeruginosa*'ya özgüdür ve bu bakteri bu cinsin en önemli türüdür ^(14, 141).

Pseudomonas aeruginosa 1882'de Gessard tarafından ayrılmıştır. Bir çok antibiyotiklere ve kimya maddelerine dirençli olması nedeniyle bu bakterinin enfeksiyonlarına eskisinden daha sık rastlanmakta, hatta bunun yaptığı hastalıklar daha ağır seyretmektedir ^(14, 141).

Pseudomonas aeruginosa'nın özellikleri şunlardır: oksidaz olumludur (çok nadir olumsuz olabilir), %1 glukozdan, fruktozdan, galaktozdan ve mannozdan asit yapımı mevcuttur. Laktoz, maltoz ve sukroz olumsuzdur. H₂S yapımı yoktur. Lizin ve ornitin dekarboksilaz, ayrıca fenilalanin deaminaz enzimleri bulunmamaktadır. Eskülini hidrolize etmemektedir. Bazı *Pseudomonas aeruginosa* kökenleri pyocyanin yanısıra pyoverdin olumlu bulunmuştur. Mannitten asit, nitrit ve azot oluşumu, üre ve jelatin hidrolizi değişken olabilmektedir ^(14, 141).

Pseudomonas aeruginosa hemotoksin, nukleaz, lesitinaz, lipaz, esteraz, katalaz, peroksidaz, sitokrom oksidaz, proteinaz ve proteazlar teşkil etmektedir. Bu bakteri *Cryptococcus neoformans*'ın da üremesini durduran madde yapmaktadır. Bu etki glukozlu ortamda kalkmaktadır ⁽¹⁴¹⁾.

Gram negatif çomaklara normal hastaların boğaz kültürlerinde pek rastlanmaz. Orofarinks florası nispeten değişkenlik gösterirse de kural olarak aerop gram negatif çomakları barındırmaz. Normal sağlıklı kişilere çok sayıda gram negatif çomak içeren bir gargara yaptırıldığı zaman bile bir kolonizasyon gelişmez ve bakteriler kolayca temizlenmektedir ⁽⁷⁰⁾.

Öte yandan, alkolik, diyabetik ve yaşlıların boğaz kültürlerinde aerop gram negatif çomaklar saptanır. Yaşlı kişilerdeki kolonizasyon sıklığı, genel sağlık durumuna göre değişir ve örneğin bakımevlerinde kalanlarda %19 iken hastaneye yatırılmış olanlarda %60'ı bulabilir ⁽¹⁴⁷⁾.

Toplumda edinilmiş gram negatif çomak pnömonisi, genellikle aspirasyona eğilimli olan ve düşkün durumdaki yaşlı hastalarda görülür. Hastada çoğu kez yüksek ateş ve takipneyle birlikte altta yatan ağır bir hastalığın olduğu dikkati çeker. Tanı, göğüs röntgenogramında yeni bir infiltratın bulunmasına ve balgamın Gram yöntemi ile boyamasında çok sayıda polimorfonükleer lökositte birlikte gram negatif çomakların görülmesine dayanır. Bu hastaların genel durumları, çoğu kez balgam çıkarmalarına olanak vermeyecek ölçüde kötü olduğundan alt solunum yolu örneği elde edebilmek için invazif bir girişim gerekebilir. Ampirik tedavide genellikle antipsödomonal etkinliği de olan geniş spektrumlu bir antibiyotik seçilir ⁽⁴⁴⁾.

***Staphylococcus aureus* pnömonisi**

S.aureus, grip, kızamık ve benzeri bir viral infeksiyon geçiren hastalarda ya da stafilokoksik endokarditteki embolik olaylar sonucunda pnömoniye neden olabilir. Bunlar dışında toplumda edinilmiş pnömoninin olağan bir etkeni değildir ve birincil bakteriyel pnömonilerin yaklaşık %1'inden sorumludur. Ayrıca hastanede yatan ve eritici hastalığı olan hastalarda ani ya da sinsi bir pnömoni geliştiğinde etken olarak stafilokoklar da anımsanmalıdır ⁽¹²⁴⁾.

İlk olarak 1878'de Koch tarafından irinde görülen ve 1880'de İskoçyalı cerrah Sir Alexander Ogston tarafından tanımlanan stafilokoklar o dönemde çok ağır seyreden, tedavisi güç, ölümcül infeksiyonlara neden olmaktaydı. 1880'de Pasteur tarafından sıvı besiyerinde üretilmiştir. 1884'de Rosenbach stafilokokların pigmentli ve pigmentsiz koloni şekillerini ayırmış ve birincilerin irin sebebi olduğunu bildirmiştir ⁽¹⁴¹⁾.

Mikrobiyoloji

Staphylococcus cinsi *Micrococcus* ve *Planococcus* ile birlikte *Micrococcaceae* ailesinin bir üyesidir. Yeni Bergey sisteminde gram pozitif koklardan aerop ve fakültatif anaeroplara *Micrococcaceae* ve *Streptococcaceae*, zorunlu anaeroplara ise *Peptococcaceae* ailelerinde toplanmıştır. Tıpta çok önemli olan *Staphylococcus* cinsi veya stafilokoklar birer birer veya ikiye ikiye durabildikleri gibi düzensiz kümeler de yapan 0.5-1.5 µm çapında koklardır. Stafilokoklar hareketsizdirler ve gram pozitifler ⁽¹⁴¹⁾.

Tablo 5: *Staphylococcus aureus*'un biyokimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri ⁽¹⁴⁾.

	<i>S.aureus</i>	<i>S.epidermidis</i>	<i>S.saprophyticus</i>
Pigment	zayıf +	-	değişken
Koagülaz	+	-	-
β - Hemoliz	+	- veya zayıf +	-
Aerop üreme	+	+	+
Anaerop üreme	+	+	geç +
%10 NaCl'da üreme	+	zayıf	+
%15 NaCl'da üreme	zayıf	-	değişken
Sükroz	+	+	+
Maltoz	+	+	+
D-Mannitol	+	-	değişken
D-Mannoz	+	geç +	-
D-Trehaloz	+	-	+
α-Laktoz	+	değişken	değişken
Hiyalüronidaz	+	değişken	-
Üreaz	zayıf +	+	+
DNase	+	- veya zayıf +	-

Hücre duvarının %30-50'sini taykoik asit yapmaktadır. Bunun terkinde bir şeker veya aminli şekerle bağı ribitol veya gliserol vardır. Taykoik asit faj reseptöründe esas maddedir.

Stafilokoklar kemoorganotrofturlar, metabolizmaları solunumla veya fermentleme ile. Katalaz yaparlar; bu özellik *Streptococcaceae*'lerden ayıran özelliktir, fakültatif anaeropturlar, havalı ortamda daha iyi çoğalırlar. En iyi 35-40°C'de ve pH 7.0-7.5'de ürerler. Birçok karbonhidratları, özellikle oksijen varken parçalarlar. Glikoz parçalanması sonucu, anaerop ortamda başlıca laktik asit, oksijen varken asetik asit oluşturur. Birçok proteini ve yağları parçalarlar, indol yapmazlar. Stafilokokların çoğu %10-15 tuz veya %40 safralı ortamda çoğalabilirler. Lizozimle (100 µg/mL) erimezler ⁽¹⁴¹⁾. Bir çok besiyerinde üreyebilirler. En tipik üremeleri kanlı agardadır. Kolonileri yuvarlak düzgün, kabarık, mat, S tipinde olup *S.aureus*'un kökenlerinin çoğunluğunda sarı pigment ve β hemoliz görülür. Mannitole etkileri değişken olup özellikle *S.aureus* bu şekerle etkilidir ⁽²⁰⁾.

Stafilokoklarda antijen özelliği gösteren 30 dan çok madde vardır. Bunlardan bazılarının sınırlı pratik önemi vardır. Taykoik asit stafilokokların hücre duvarında bulunan antijenik yapıda bir madde olup *S.aureus*'de ribitol taykoik asit yapısındadır. *S.aureus* yüzeyinde peptidoglikana bağlı olarak bulunan protein A'nın bilinen antijen-antikor ilişkisinden çok, belirli IgG sınıflarının Fc kısımlarına bağlanma özelliği vardır. Bu madde kemotaktik, antikomplemanter ve antifagositik etki gösterir. Grup spesifik bir antijendir. Stafilokok enfeksiyonu geçiren erişkinlerde daha yüksek düzeylerde antipeptidoglikan antikorları oluşur. Bunların opsonizasyon ile koruyucu etkileri vardır. Aynı şekilde *S.aureus*'un kümeleştirici faktörü antijenik özelliktedir. Kapsül polisakkaridleri antijenik yapıda olup bunların antifagositik etkileri bakteri virulansında etkin olur. Özellikle epidemiyolojik amaçlar için sorumlu kökenlerin izlenmesinde faj tiplendirmesinin önemi büyüktür⁽²⁰⁾.

Staphylococcus aureus'un yaptığı önemli enzimler ve toksinler şunlardır:

• **Enzimler:**

- **Katalaz:** *Streptococcus* cinsinden ayıran en önemli kriterlerden biridir. Tüm *Staphylococcus* cinsinde bulunur. Hidrojen peroksidi toksik olmayan su ve oksijene çevirir. *In vivo* ortamında polimorfonükleer lökositler fagosite ettikleri stafilokoklara karşı hidrojen peroksid üretirler, böylece katalaz enzimi sayesinde stafilokoklar H_2O_2 ürünleri olan serbest oksijen radikallerden korunmuş olurlar^(14, 20, 141).
- **Koagulaz** (staphylocoagulase): Plazmayı pıhtılaştıran exoprotein olan enzimdir. Onun sayesinde bakteriler kendi çevrelerinde fibrinden oluşan bir koruyucu tabaka yaparlar. Enzimin etkili olması için bakteri hücresi dışına çıkması gerekiyor (serbest koagulaz). Koagulaz, serumun globülin fraksiyonunda bulunan bir pıhtılaşmağı etkileyen faktörle birleşerek ısıya dirençli trombin gibi bir maddeyi oluşturur ve bu da fibrinojeni fibrine döndürür. Koagulaz zayıf bir antijendir. Antijenik bakımından ayrılıklar gösteren dört alt tip koagulaz vardır: A, B, C ve D. Koagulaz testi tüpte yapılır^(14, 20, 141).
- **Kümeleştirici Faktör:** Hücreye bağlı koagulazı ifade eder. Test lam üzerinde yapılır. Stafilokoagulazdan antijenik yapı olarak farklıdır. Etkisini doğrudan fibrinojen üzerinde gösterir. Bazı stafilokoklarda bu iki enzim birlikte bulunmamaktadır^(14, 20, 141).
- **Hiyalüronidaz:** hiyalüronik asidin depolimerizasyonunu ve bu suretle stafilokokların doku içerisine yayılmasını sağlar. Stafilokokların yayılmasındaki rolü enfeksiyonun erken dönemindedir^(14, 20).
- **Protein A:** *S.aureus* kökenlerinin %90'ından fazlasında, peptidoglikan katmanına kovalan bağlarla bağlanmış olan bir yüzey proteindir. Protein A, IgG'nin Fc parçasına bağlanarak, özgül antikorların bakterilere bağlanmalarını ve dolayısıyla Fc aracılı opsonizasyonu engeller⁽¹⁴⁾.
- **β -laktamaz:** plazmid kontrolü altındadır. Sefazolin, sefaloridin ve nitrosefine karşı aktivitelere göre A, B, C ve D olmak üzere dört grupta toplanmıştır. Stafilokokların β -

laktamazları hücre yüzeyine bağlı bulunmaktadır. Bakteri miktarı artıkça MİK da yükselmektedir ^(14, 57).

- **Lipazlar:** Deri ve deri altı yerleşiminde yağ dokusu üzerinde etkileri var ^(14, 20).
- **Diğer enzimler:** **Stafilokinaz** - fibrinolitik etkisi vardır. **DNase** - DNA'yı parçalar. Bazı koagulaz negatif *S.aureus* kökenlerinde DNase testin olumlu bulunması bu kökenin hastalandırıcı olduğunu gösterir ^(14, 20).

- **Toksinler:**

- **Stafilokoksik Süperantigen Ailesi:** bu süperantijenler diğer medyatörlere bağlı olmadan T hücrelerini uyarır ve IL-2, γ -interferon ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinlerin salgılanması dahil olmak üzere sistemik etkileri de vardır ⁽¹⁴⁾. Bu ailede epidermolitik toksin, enterotoksin ve toksik şok sendromu toksin-1 de bulunmaktadır:

- **Epidermolitik Toksin (ET):** insanlarda veziküler ve eksfoliatif deri lezyonlarından sorumlu toksindir ⁽²⁰⁾.
- **Enterotoksin:** Kusturucu etkileri mide ve bağırsaklardaki reseptör aracılığı ile n.vagus ve sempatik sinirler yolundan kusma merkezine iletilen stimulus ile oluştuğu bilinmektedir. Sürgün oluşturmaları bağırsak lümeninden su absorpsiyonunu engellemesi ve mukozadan bağırsak boşluğuna sıvı boşalmasının artması yoluyla olur. Enterotoksinlerin A'dan F'ye kadar olan tipleri tanımlanmıştır ⁽²⁰⁾.
- **Toksik Şok Sendromu Toksini-1:** bu toksin IL-2 reseptör oluşturulmasını başlatmak ve monositlerce IL-1'in oluşumunu stimüle etmektedir ⁽²⁰⁾.

- **α -toksin** (alfa-hemolizin): damarların düz ve iskeletin çizgili kaslarında, böbrek korteksi dokularında spazm ve felç yapar. **β -toksin** (beta-hemolizin): eritrositleri soğuk ortamda eriten maddedir. **γ -toksin** (gama-hemolizin): özellikle stafilokoksik kemik infeksiyonlardan sonra bu toksine karşı antikor düzeyleri yüksek bulunur. **δ -toksin** (delta-hemolizin): hücre membranını bozar ^(14, 20, 141).

- **Lökositin:** *S.aureus* tarafından oluşturulan lökositinin polimorf nüveli lökositler ve makrofajların üzerinde litik etkisi vardır. Diğer hücreleri etkilemez ^(14, 20).

Nedeni çok iyi anlaşılamamış olmakla birlikte bazı grip mevsimlerinde ikincil olarak ortaya çıkan stafilokoksik pnömoni vakalarında büyük bir artış olmaktadır. İyi incelenmiş bazı salgınlarda, griple ilişkili bakteriyel pnömoni vakalarının yaklaşık dörtte birinin, stafilokoksik olduğu bulunmuştur ⁽¹²⁹⁾.

Klinik Bulgular

Bu hastaların klinik tablolarında önceden kestirilebilecek özellikler söz konusudur. Çoğunlukla tipik bir grip epizodunun 7-12 günlerinde ateş yükselmekte, öksürük başlamakta ve birdenbire plevral bir göğüs ağrısı ortaya çıkmaktadır. Hemoptizi, stafilokoksik pnömoni vakalarının yaklaşık üçte birinde görülen bir bulgudur. Göğüs röntgenogramlarında iki yanlı akciğer infiltratlarıyla birlikte kavitasyon da vardır. Plevral tutulma siktir. Tanı konulması güçlük göstermez. Bol miktarda balgam çıkarılır ve balgamın Gram yöntemiyle boyamasında çok sayıda gram pozitif küme yapmış kok ve polimorfonükleer lökosit görülür. Genellikle

lökositoz vardır. Granülositopeni kötü prognoz işaretidir ve lökosit sayısı $3.000/\text{mm}^3$ altında olduğu zaman mortalite hızı %60'ın üzerindedir ⁽⁴⁴⁾.

Süt çocuklarında ve çocuklardaki birincil stafilokok pnömonisi yüksek ateş ve öksürükle başlar. Röntgenogramda pnömatosel denen çok sayıda olabilen ince duvarlı apseler vardır. Ampiyem oluşumu sıktır. Öksürük nonproduktif olabilir; kan kültürleri de çoğunlukla negatif olduğundan antistafilokoksik tedaviye ampirik olarak başlanır ⁽¹³⁹⁾.

S.aureus, intravenöz ilaç bağımlılarında sağ kalp endokarditinin en sık etkenlerinden biridir. Bu hastalardaki multipl septik akciğer embolileri, ateş, göğüs ağrısı ve hemoptiziye neden olur. Hastaların belirtileri çoğunlukla birkaç haftadan beri sürmektedir. Sık rastlanan bir yakınma, sırt ağrısıdır. Göğüs röntgenogramında bazıları kaviteye de gösteren nodüler, periferik infiltratlar vardır. Triküspid kapağın tutulmasına ilişkin bir üfürüm işitilebilir; ancak dinleme bulgularının normal olduğu vakalar daha çoktur. Tanı için en önemli ipucunu, intravenöz ilaç kullanımı öyküsü oluşturur. Kan kültürleri pozitifdir ve tedavi edilen vakalarda prognoz çok iyidir ⁽⁴⁵⁾.

Antimikrobiklere direnç

Stafilokoklar, β -laktamaz enzimlerinin en sık bulunduğu gram pozitif bakterilerdir. Stafilokokları β -laktamazları plazmid kontrolündedir. Sefazolin, sefaloridin ve nitrosetine karşı aktivitelerine göre A, B, C ve D olmak üzere dört grupta toplanmıştır. Stafilokokların β -laktamazları hücre yüzeyine bağlı bulunmaktadır. Bakteri miktarı arttıkça MİK da yükselmektedir. Stafilokoklardaki tüm enzim tipleri benzilpenisilin, aminopenisilinler (ampisilin ve amoksisilin) ve karboksipenisilinlere (karbenisilin ve tikarsilin) karşı aktiftir. Buna karşın isoksazolil penisilinler (oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve floksasilin), nafsilin ve metisilin bu enzime dayanıklıdır. Ayrıca, β -laktamaz aşırı sentezleniyor ise bunlara karşı da düşük düzeyde direnç gözlenebilir ⁽³⁴⁾.

Tedavi

Stafilokok pnömonisinde metisiline duyarlı köken söz konusu ise sefazolin gibi birinci kuşak sefalosporin seçilebilir. Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonu söz konusu ise vankomisine başvurulmalıdır ⁽⁴²⁾. Vankomisine tolerans bildirilmiştir. Bu gibi durumda kombine tedavi denenebilir (vankomisin+rifampisin). Rifampisin fagositik hücreler içindeki stafilokoklar üzerinde güçlü etkiye sahiptir. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) başlangıçta rifampisine genellikle duyarlıdır fakat direnç gelişimi hızlıdır. Teikoplanin, aktivitesi vankomisine benzeyen yeni bir glikopeptid antibiyotiktir. Vankomisine oranla daha az toksik ve kullanımı daha kolay ⁽³⁴⁾.

Moraxella catarrhalis pnömonisi

Branhamella catarrhalis 1900'li yılların başlarında *Micrococcus catarrhalis* olarak tanımlanmıştır ⁽⁴¹⁾. Bu bakteri başlangıçta çeşitli araştırmacılar tarafından (Ghon ve Pfeiffer 1902, Von Lingelsheim 1906, Elser ve Huntoon 1909, Kutscher 1912) farklı tanımlanmıştır. Ghon ve Pfeiffer tarafından bu bakterinin balgamda çift, tetradlar veya küçük gruplar halinde olduğu ve kahve tanesine benzetmiştir ^(19, 61).

Moraxella catarrhalis'in kültür ve mikroskop özellikleri ve gram negatif kokların karbonhidrat reaksiyonlarına dayanarak ayırımı Von Lingelsheim tarafından 1906'da belirtilmiştir. Aynı yıl Kutscher ve sonra 1907'de Arkwright, *Neisseria* türlerinin bu ayırım sistemini genişletmişlerdir ⁽⁴¹⁾. 1970 yılında Catlin biyokimya ve DNA baz farklılıklarını esas alarak *N.catarrhalis*'e, mikrobiyolog Sera E. Branham'a hükmeten Branhamella olarak yeniden bir cins ismini önermiş. 1974 yılında Bovre fizyoloji ve gen çalışmalarının sonuçlarına dayanarak *Branhamella*'nın *Moraxella*'nın bir alt cinsi olduğunu iddia etmiştir ⁽⁶⁶⁾.

Mikrobiyoloji

Gram negatiftirler, fakat boyaları kolayca vermezler. Bunlar aerop ve kemoorganotrofturlar, adi besiyerlerinde ürerler, fakat üremeyenler de vardır. Karbonhidratları etkilemezler. Ksantofil boya yapmazlar. Katalaz ve sitokrom oksidaz yaparlar. Penisilin, streptomisin, tetrasiklinler ve polimiksin B sülfata duyarlı, vankomisin ve benzerlerine dirençlidir ⁽¹⁴¹⁾.

Kanlı agarda 35-37°C'de iyi üredikleri gibi 22°C'de de üreyebilmektedir. Tüm kökenler butirik asit esterase oluştururlar. Gri-beyaz renkte S tipinde opak koloniler yaparlar. Çıkıntılı opak bir merkez ve çıkıntılı bir kenar ile çevrili dalgalı bir çevreye sahiptir. Yarı şeffaf oluşu kolayca ufalanabilmesi ve kendi kendine aglutine olabilmesi ayırt edici özelliklerdir. DNA'se da oluştururlar. Bu son iki özellik bu bakterileri benzer morfolojideki *Neisseria* cinsinden ayırır ^(19, 61, 66, 105, 141).

Koyun kanı ile zenginleştirilmiş besiyerinde üredikleri gibi aynı zamanda adi besiyerlerinde de üreyebilmektedir. Hareketsiz olup spor şekilleri yoktur. Nitrat ve nitriti genellikle indirger, üreaz, H₂S, indol ve hemoliz yapmazlar. Glikoz, maltoz, sukroz, laktoz ve fruktoz gibi karbonhidratlardan hiçbirini fermente etmezler ^(66, 105, 141).

M.catarrhalis, kültür için özel besiyerine ihtiyaç göstermemekle beraber ⁽¹⁴⁾. solunum yollarının karışık flora örneklerinden diğer bakterilerden ayırt edilebilmek için seçici besiyerleri de yapılmıştır ⁽⁴¹⁾.

M.catarrhalis'in dış membranı (OMP), *Neisseria* kökenlerinden birkaç noktada farklıdır; *Moraxella* 8, oysa *Neisseria* kökenleri 3 major OMP'ye sahiptir ve OMP'yi ayırmak için kullanılan çözücü özelliğe sahip deterjanlar *Neisseria*'lara etkili iken *Moraxella*'ya etkisizdir. *M.catarrhalis*'in OMP'si 21.000'den 98.000 Dalton molekül ağırlığa sıralanan 8 proteinden oluşmuştur. Ayrıca OMP'in epidemiyolojik çalışmalar için uygun olmayacağı belirtilmiştir ⁽¹⁰⁵⁾.

Bilindiği gibi *M.catarrhalis* hücre dışı DNase aktivitesine sahiptir. Bakterinin bu özelliğini ortaya çıkartmak için DNase test agar kullanılmıştır ⁽⁴¹⁾.

Neisseria türleri ve *Moraxella catarrhalis*'in ayırımı ile ilgili biyokimyasal özellikler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: *Neisseria* türleri ve *Moraxella catarrhalis*'in ayrımında kullanılan biyokimyasal testler ⁽¹⁴¹⁾:

	<i>M.catarrhalis</i>	<i>N.gonorrhoeae</i>	<i>N.meningitidis</i>	<i>N.lactamica</i>	<i>N.sicca</i>
Katalaz ^a	+	+	+	+	+
Superoxol ^b	-	+	-	-	-
Glikozdan asit	-	+	+	+	+
Maltozdan asit	-	-	+	+	+
Fruktozdan asit	-	-	-	-	+
Sukrozdan asit	-	-	-	-	+
Laktozdan asit	-	-	-	+	-
İndirgeme NO ₃ - NO ₂ ^c	+ / +	- / -	- / ±	- / ±	- / +
DNAse üretimi	+	-	-	-	-
Tributirin hidrolizi	+	-	-	-	-
NA'da 35°C'de ^d üreme	+	-	-	-	+
MTM, ML, NYC'de üreme ^e	±	+	+	+	-

± pozitif reaksiyon; - negatif reaksiyon; ± değişken reaksiyon;

^a - %3 hidrojen peroksitle yapılan katalaz testi;

^b - %30 hidrojen peroksitle yapılan superoxol testi;

^c - Gösterilen sonuçlar %0.1 nitrit içeren agarın kullanımını gösterir.

^d - Nutrient arar'da (Besleyici agar) üremeyi gösterir.

^e - MTM-Modifiye Thayer-Martin besiyeri, ML-Martin-Levis besiyeri, NYC-New York City besiyerinde üremeyi gösterir.

Patogenez

M.catarrhalis çocuklarda orta kulak iltihabından bronşite kadar ve yetişkinlerde de pnömoni gibi ciddi infeksiyon hastalıklarına sebep olan bir bakteridir. Bu bakteri nadiren de meninjit, septisemi, bakteriyemi, sinüzit, konjunktivit, nefrit ve septik artrit yapabilmektedir. *M.catarrhalis* üst solunum yolunun normal florasının bir parçasıdır ⁽¹⁰⁵⁾. *M.catarrhalis* pnömonisi, *H.influenzae* pnömonisi yönünden de risk altındaki hastalarda, örneğin KOAH'ı olan yaşlılarda ortaya çıkar ⁽¹⁰⁾.

M.catarrhalis'in bazı kökenleri pililere sahiptir. *Moraxella catarrhalis* pilisinin bir *Mycobacterium bovis* pili geni ile alakalı olduğu görülmüştür. Pilinin yapışmayı kolaylaştırabileceği, gen yapısının değişiminde ve plazmidlerin kazanılmasında rol

oynayabileceği düşünülmektedir. Fakat patogenezi bakımından rolleri henüz tam bilinmemektedir. Patojen *Neisseria*'larda olduğu gibi *M.catarrhalis*'de laktoferin ve transferrin bağlayabilen membranla ilgili proteinlere sahiptir. Bu sayede bakteri büyümesi için gerekli demiri elde edebilmektedir ⁽⁶⁶⁾. *M.catarrhalis*'te kapsüle benzer herhangi bir yapıya rastlanılmamıştır ⁽¹⁰⁵⁾.

Klinik Bulgular ve Tanı

Klinik tablo, kronik bronşitin alevlenmesi biçimindedir; ateş, çıkarılan balgam miktarında artma ve dispne vardır. Lökosit sayısının $15.000/\text{mm}^3$ dolaylarında olduğu bir lökositoz saptanır. Göğüs röntgenogramında, vakaların yarısına yakınında lobar ya da segmenter bir konsolidasyon görülür; geri kalanında interstisyel, karma ya da kimi kez yaygın bir patern vardır. Plevral epanşman genellikle olmaz. Balgamın boyamasında bol polimorfonükleer lökositlerle birlikte çok sayıda hücre içinde ve dışında gram negatif diplokokların görülmesi, *M.catarrhalis* pnömonisi tanısını destekler ⁽⁴⁴⁾.

Antimikrobiklere Direnç

M.catarrhalis kökenlerinin %80'inden fazlası β -laktamaz yapmaktadır. *M.catarrhalis* kökenlerinde görülen β -laktamazlar (BRO-1, BRO-2) kromozomal kontrolü altındadır. BRO-1 enzimi BRO-2'ye göre 10 kat daha sık görülmektedir. Penisilin ve amoksisilin β -laktamaz yapımından etkilenmektedir. Sefalekssin ve sefadroksil dışındaki oral sefalosporinler, β -laktamaz inhibitörü antibiyotikler, makrolidler ve tetrasiklinler *M.catarrhalis*'e etkilidir ⁽⁷¹⁾.

Tedavi

M.catarrhalis kökenlerinin pek çoğu β -laktamaz oluşturur ve penisilin, ampisilin ve amoksisiline dirençlidir. Tedavide β -laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler ya da sefuroksim seçilebilir. Eritromisin ve tetrasikline karşı da direnç geliştiği gözlenmektedir. *M.catarrhalis* pnömonisinin mortalite hızının, altta yatan hastalığın şiddetiyle de ilişkili olarak %2'si bulduğu bildirilmiştir ⁽¹⁵⁸⁾.

Chlamydia pneumoniae pnömonisi

Mikrobiyoloji

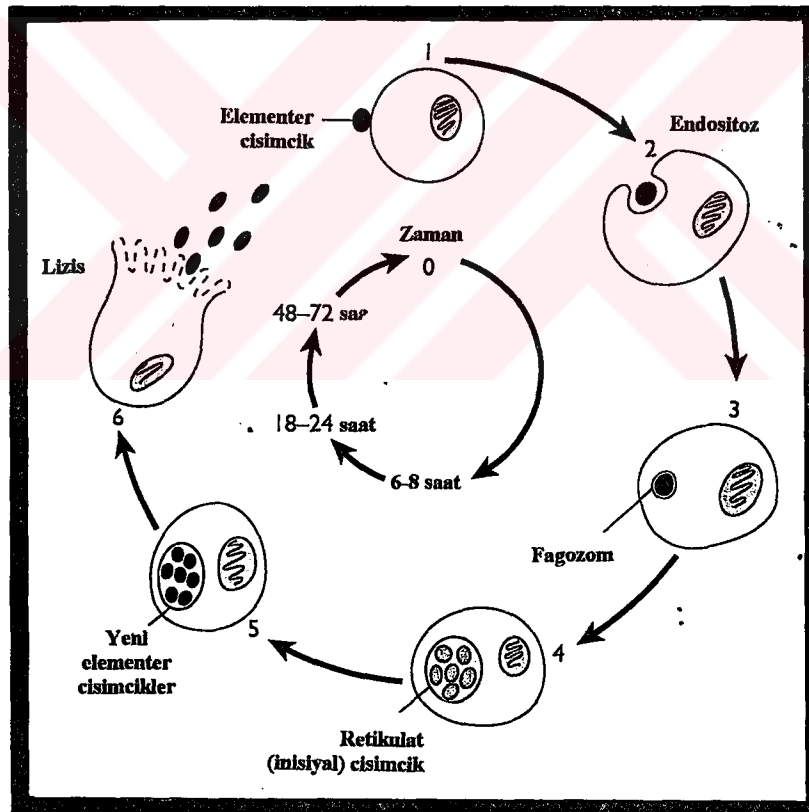
Chlamydia türlerinin neden olduğu hastalıkların spektrumu, ancak 1970'lerden sonra kesinlik kazanmıştır. Bu mikroorganizmalar, *Chlamydiales* takımının *Chlamydiaceae* ailesindeki zorunlu hücre içi paraziti olan gram negatif bakterilerdir ve benzersiz yaşam çevrimleriyle öteki bakterilerden ayrılırlar. *Chlamydia* cinsinde *C.trachomatis*, *C.psittaci* ve *C.pneumoniae* olmak üzere üç ayrı tür yer alır. Bugün *C.pneumoniae* olarak adlandırılan türün, önceleri *C.psittaci*'nin bir varyantı olduğu düşünülmüş ve ilk olarak ayrılan iki kökeninin (TW 183 ve AR-39) adından dolayı "TWAR kökeni" adı önerilmiştir ⁽⁵³⁾.

Chlamydia cinsi bakteriler zorunlu hücre içi parazitlerdir. Bunlar 250-500 nm çapında, ikiye bölünerek çoğalan, metabolik olarak aktif enzimleri olan, proteinleri sentez edebilen ve çeşitli antibiyotiklere duyarlı mikroorganizmalardır. Hücre duvar yapıları gram

negatif bakterilere benzemekle birlikte, peptidoglikan tabakası içermemektedirler. Klamidyalar adenosin triphosfat (ATP) sentez edemediklerinden protein sentezi için konağın ATP'sine gereksinim duyarlar, bu nedenle enerji paraziti olarak isimlendirilmektedirler. Klamidyalar hücre içinde gösterdikleri gelişme dönemlerine göre değişik şekillerde bulunabilmektedirler:

- **Elementer cisimcik:** Bu cisimciğin replikasyon özelliği yoktur, ancak infeksiyözdür. Küçük 300-400 nm çapındadır ve elektronlara karşı yoğundur (electron dense). Yapının ortalarında çekirdek ve bir çok ribozom bulunur. Çevresi üç tabaka ile çevrilidir.
- **Retikulat (inisiyal) cisimcik:** Replike olabilen bu cisimcik infeksiyöz özelliği yoktur. 800-1000 nm çapında, yuvarlak, ince duvarlı, içinde nükleer fibriller ve ribozomlar bulunur.
- **İntermittan (ara) cisimcik:** Mikroorganizmanın yaşam döngüsünde elementer ve retikulat cisimcik arasındaki geçiş şeklidir.

(95). **Şekil 5: *Chlamydia pneumoniae*'nin hücre içinde gösterdiği gelişme dönemleri**



Klamidyaların gelişim döngüsü elementer cisimciğin duyarlı konak hücrelerine tutunarak fagositoza benzer bir yol ile hücre içine girmesiyle başlar. Elementer cisimcik hücre zarının invajinasyonu ile oluşmuş endozom içine gelişim göstererek birkaç saat içinde metabolik olarak aktif retiküler cisimciğe dönüşür. Retikulat cisimcik ikiye bölünerek çoğalır, olgunlaşır ve ara cisimcikten etrafında katlı bir hücre duvarı olan elementer cisimcik oluşur ⁽¹⁴⁾.

Chlamydia türleri, hastaneye yatırılan pnömonili hastalarda %1-9 arasında rastlanan bir etkindir. Ayaktan tedavi edilen pnömoniler arasındaki sıklığı da %10'u bulmaktadır. Hastaneye yatırılmış hastalardaki çalışmaların çoğunda *Chlamydia* infeksiyonu tanısı

serolojik olarak konulmuştur. Bu eski çalışmalarda infeksiyon etkeninin *C.psittaci* olduğu sanılmışsa da birçoğundan *C.pneumoniae*'nin sorumlu olması güçlü bir olasılıktır ⁽⁵⁵⁾. *C.trachomatis* ise bugünkü bilgilerimize göre yalnız 3 haftalık ile 4 aylık sütçocuklarında göz önünde bulundurulması gereken bir pnömoni etkenidir ⁽⁴⁴⁾.

Patogenez

C.pneumoniae infeksiyonları belli bir mevsim dağılımı göstermez. Serolojik çalışmalar infeksiyon salgınlarının her 4-6 yılda bir ortaya çıktığını ve 1-2 yıl sürdüğünü düşündürmektedir ⁽¹²⁰⁾.

C.pneumoniae'nin bulaşma yolu belli değildir. Bulaşmasında öteki solunum yolu patojenleri gibi solunum salgıları ve aerosollerin rolü olduğu sanılmaktadır. Bir hayvan rezervuarının gösterilememiş olması insandan insana bulaştığını düşündürmektedir ⁽¹²⁰⁾. *C.pneumoniae* antikor titreleri ile cinsel partner sayısı arasında bir ilişkinin olmayışı ise infeksiyonun cinsel temasla bulaşmadığını desteklemektedir ⁽¹²¹⁾.

Kuluçka dönemi belli olmamakla birlikte birkaç günle birkaç hafta arasında değişir. Birincil ve ikincil vakalar arasındaki ortalama süre 31 gün olarak bulunmuştur ⁽⁵⁵⁾. İnfeksiyonun yayılması yavaştır; acemi erler arasında 5-8 ayı bulduğu bildirilmiştir. Serolojik çalışmalar 5 yaşın altındaki çocuklarda infeksiyonun seyrek olduğunu ve yaşamın bundan sonraki 10 yılı boyunca hızlı bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur. 5-14 yaşlar arasındaki infeksiyon hızları 100 kişi-yıl başına 10'u bulmaktadır ⁽⁵⁴⁾.

Hastalığın, belirtisiz infeksiyondan, farenjit, sinüzit, bronşiolit ve pnömoniye dek geniş bir spektrumu vardır. Eğitim gören askerlerden *C.pneumoniae* infeksiyonuna yakalananlardaki pnömoni sıklığı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur ⁽¹¹⁾. Reinfeksiyona oranla birincil infeksiyonda pnömoni daha sık ortaya çıkmaktadır ⁽⁴⁸⁾. Uzun süreli bir çalışmada, en yüksek *C.pneumoniae* pnömonisi insidansının yaşlılarda olduğu bildirilmiştir ⁽¹¹⁾. Yaşlılardaki *C.pneumoniae* infeksiyonu daha ağırdır. Konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi altta yatan hastalığı olanlarda ölümcül olabilir ⁽⁵⁴⁾. Ayrıca koroner arter hastalığı ve akut miyokard infarktüsüyle serolojik olarak kanıtlanmış *C.pneumoniae* infeksiyonu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş ve aterom plaklarında bu mikroorganizmaya rastlanmıştır. *C.pneumoniae*, kimi nozokomiyal pnömoni vakalarından da sorumlu tutulmuştur ⁽³⁰⁾.

Klinik Bulgular

C.pneumoniae infeksiyonu, çoğunlukla boğaz ağrısıyla başlar; kimi vakalarda ses kısıklığı da vardır. Hastalık çoğu kez bifazik bir gidiş gösterir. Pnömoni gelişen vakalarda farenjit iyileştikten 1-3 hafta sonra öksürük başlar. Fizik muayenede sık olarak kuru ve yaş raller saptanır. *C.pneumoniae* infeksiyonunda sinüzit ve sinüs duyarlılığı sıktır. Tüm bronşit ve sinüzit vakalarının yaklaşık %5'inden *C.pneumoniae* sorumludur. *C.pneumoniae* infeksiyonunda herhangi bir deri döküntüsü bildirilmemiştir. Miyokardit, perikardit ve endokardit gelişebilir ⁽⁵⁴⁾.

C.pneumoniae infeksiyonundaki radyolojik bulgular, tıpkı *M.pneumoniae* ve *C.psittaci* pnömonisinde olduğu gibi fizik muayene bulgularına göre beklenmeyecek ölçüde çoktur. Segmenter pnömonit, *C.pneumoniae* pnömonisinde sık bir bulgudur. Plevral

epanşmanlar da bildirilmiştir. *C.pneumoniae* pnömonisinin rezolüsyonu, *Mycoplasma* pnömonisinde olduğu gibi hızlıdır⁽³⁰⁾.

Tanı

C.pneumoniae, embriyonlu yumurtanın sarı kesesinde ya da hücre kültürlerinde üretildikten sonra intranükleer inklüzyonların floresan antikorla boyanması kültürlerin pozitif olduğunu gösterir. Oda sıcaklığında 24 saat kaldığında mikroorganizmaların ancak %1'i canlılığını koruyabildiğinden klinik örneklerin çok çabuk ekilmesi gerekir. Antijen belirlemeye yönelik ticari enzim immünoesseyleri ise *Chlamydia* cinsindeki türleri birbirinden ayırt edememektedir⁽⁴⁸⁾.

En erken ortaya çıkan antikorlar, komplemanı bağlayan antikorlardır; ancak hastaların %30'u bu antikorları oluşturmamaktadır. Serolojik tanıda kullanılan başlıca yöntem, mikroimmünofluoresan (MIF) antikorların belirlenmesidir. Bu yöntemde antijen olarak *C.pneumoniae* kullanılır. MIF antikor titresinde dört kat artışa da 1:16 ve üzerindeki tek bir IgM MIF antikor titresi ya da 1:512 ve üzerindeki tek bir IgG MIF antikor titresi yeni enfeksiyon tanısı koydurur. Birincil enfeksiyonda bu antikorlar geç belirir. Hastalık başladıktan sonra tanı koydurucu bir titreye ulaşılması, IgM antikorları için 3-4 hafta; IgG antikorları için ise 6-8 hafta geçmesini gerektirir. Reinfeksiyonda IgM antikorları belirlemeyebilir ve IgG titreleri hızla yükselir^(54, 55).

Antibiyotik direnci

Chlamydia cinsi bakteriler ile yapılan çalışmalarda şu ana kadar antimikrobiklere karşı bir direnç saptanmamıştır.

Tedavi

C.pneumoniae, *C.trachomatis*'in tersine sülfonamidlere duyarlı değildir (Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *C.pneumoniae* enfeksiyonu için en uygun tedavi tetrasiklin ya da eritromisin ile en az 14 gün verilmesidir. Ancak tedavi özellikle eritromisin uygulanan hastalarda başarısız kalabilmektedir. Böyle vakalarda tetrasiklin ya da doksisisiklin tedavisinden olumlu sonuç alınabilir. *C. pneumoniae*'ye *in vitro* etkili makrolid olan klaritromisin ya da günde tek doz uygulama olanağı veren azitromisin de uygun seçeneklerdir⁽⁴⁴⁾.

A grubu β hemolitik Streptokok pnömonisi

Streptokoklar 1877 yılında Billroth ve Ehrlich tarafından keşfedildiklerinden bu yana hem çok sayıda enfeksiyona neden olmaları, hem de akut hastalık tablosu ortadan kalktıktan sonra meydana getirdikleri akut romatizmal ateş (ARA) ve akut glomerülonefrit gibi komplikasyonlar nedeniyle patojenler olarak kabul edilmiştir. İlk kez 1871'de erizipel ve yara enfeksiyonlarından izole edilen streptokokların neden olduğu enfeksiyonların klinik önemi ve epidemiyolojik özellikleri, beta hemolitik streptokokların 1933'de Lancefield tarafından yapılan serolojik sınıflandırılmalarından sonra giderek açıklık kazanmıştır⁽¹⁴¹⁾.

İnvaziv A grubu β hemolitik streptokok (AGBHS) infeksiyonları uzun yıllardan beri bilinmektedir. Antibiyotik öncesi dönemlerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan bu infeksiyonların sıklığı ve şiddeti etkili antibiyotiklerin kullanılmaya başlaması, yaşam koşullarının iyileşmesi ve mikroorganizmanın virülansının azalması nedeniyle giderek azalmıştır. Ancak 1980'li yılların sonlarına doğru ABD ve pek çok Avrupa ülkesinde AGBHS infeksiyonlarının görülme sıklığında artış olduğunu bildiren raporlar yayınlanmaya başlamıştır ⁽⁵⁾.

Streptokoklar doğada yaygın olarak suda, havada, tozlarda, sütte ve süt ürünlerinde, sebzelerde, insan ve hayvanların solunum ve sindirim yollarında bulunurlar; bazıları hastalık yapıcıdır.

Streptococcus cinsi içinde 30'dan fazla tür tanımlanmış olmakla birlikte bunlardan bazıları saprofit, bazıları normal flora üyesi bazıları da insan için önemli patojenler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Streptococcus pyogenes akut tonsilofarenjitin en sık rastlanan bakteriyel etkeni olmasının yanı sıra çok çeşitli deri ve sistemik infeksiyonlara da yol açan önemli bir patojen organizmadır. Ayrıca akut romatizmal ateş ve akut glomerülonefrit gibi postinfeksiyöz komplikasyonlar oluşturabilmesi açısından AGBHS'lerin tıbbi mikrobiyolojide ayrı bir önemi vardır.

Mikrobiyoloji

Streptokoklar, yuvarlak, oval, gram pozitif, zincir oluşturan veya ikişer ikişer dizili, hareketsiz, fakültatif anaerob koklardır. Morfolojik olarak kendilerine çok benzeyen ve insan infeksiyonlarından sıklıkla izole edilen bir diğer cins olan stafilokoklardan ayıran en önemli özellikleri streptokokların katalaz enzimi üretmemeleridir. Üreme sırasında genellikle küme oluşturmaya eğilimli stafilokoklar, bazen tekli, ikili hatta kısa zincirler şeklinde görülebilirler; ancak streptokokların katalaz negatif olmaları ve sıvı besiyerinde uzun zincirler oluşturmaları bu iki bakteri cinsinin ilk adımda ayrılabilmesi açısından önemli kriterler olarak kabul edilebilir ⁽¹⁴¹⁾.

Streptokoklar kemoorganotrof ve fakültatif anaeroblardır; insanda hastalık yapanlar en iyi 37°C'de ürerler; fakat 10°C'de veya 45°C'de üreyenleri de vardır. Üremek için kan veya serumla desteklenmiş zengin içerikli besiyerlerine gereksinim duyarlar. Streptokoklar, kendi içlerinde, koloni özellikleri ve kanlı agarda ürettiklerinde koloni etrafındaki hemolitik aktiviteleri açısından farklılıklar gösterirler. Kanlı agarda koloni etrafında şeffaf zon oluşturacak şekilde hemoliz yapanlar β hemolitik, yeşilimsi bir zonla kendini gösteren tam olmayan hemolize neden olanlar α hemolitik streptokoklar olarak adlandırılırlar. Bazı streptokoklar kanlı agarda herhangi bir hemoliz oluşturmazlar ve γ hemolitik (non-hemolitik) olarak bilinirler. Besiyerlerinde kullanılan kanın kaynağı (at, koyun, insan) streptokokların aktivitelerini etkiler, örneğin beta hemoliz en iyi % 5 koyun kanı içeren agarda oluşur ⁽¹⁴¹⁾.

Streptokokları sınıflandırırken yaptıkları hastalıklar, antijenik benzerlikleri, fizyolojik özellikleri ve hemolizleri göz önüne alınmıştır. 1930'lu yıllara kadar streptokokların sınıflandırılmaları yapmış oldukları klinik tabloya ve izole edildikleri yerlere göre yapıyordu. 1933 yılında Lancefield streptokokları bölümlmek için serolojik tabana

dayanan bir sınıflandırma yaptı. Bu sınıflandırma, streptokokların hücre duvarlarında ekstrakte edilen diye bilinen grup spesifik antijenlerin tavşanlara verilmesi ile elde edilen anti-serumların streptokoklarla karşılaştırılması sonucu oluşan antijen-antikor birleşmesi esasına dayanıyordu. Böylece streptokoklar A dan O ya kadar çeşitli serolojik gruplara ayrılmıştır. A, B, C, D, F ve G gruplarında bulunan streptokoklarla insan infeksiyonları daha sık görülmektedir ⁽¹⁴¹⁾.

İnsanlarda en çok hastalık oluşturan streptokoklar olup tıptaki önemleri büyüktür. Bu grubun tek temsilcisi olan tür *Streptococcus pyogenes* sıvı besiyerlerinde hafif bulanıklık ile birlikte dipte toplanma eğilimindeki flokonlar oluştururlar. Jeloz üzerinde küçük 0.5-1 mm çapında yarı saydam, ortası tanecikli S tipi koloniler oluştururlar. Kapsüllü streptokokların kolonileri M tipine benzer. Kanlı jelozdaki kolonileri küçük grimsi, hafif bulanık görünümde olup etraflarında geniş bir tam hemoliz (β -hemoliz) zonu oluşur. A grubu β -hemolitik streptokoklar her diskte 0.04 ünite bacitracin bulunan disklerle yapılan deneylerle bu antibiyotiğe duyarlılık gösterirler. Bu özellik onları ilk planda diğer β -hemolitik streptokoklardan ayırmada önem taşır.

A grubu streptokokların patojenitesinde bakteri hücrelerine ait bazı yapıların yanı sıra salgıladıkları enzim ve toksinlerin de rolü vardır.

Streptococcus pyogenes'in hücre dışına salınan ve zehirli etki gösterebilen ve sayısı 20'yi geçen maddelerden önemlileri şunlardır ⁽¹⁴⁾:

- **Lipoteykoik Asit (LTA):**
Adhesin niteliğinde bir madde olup bakterinin mukoza epiteline yapışmasını sağlar. M proteini ile sıkı ilişkilidir.
- **M proteini:**
Bakteri hücreye yapıştıktan sonra anti-M antikorların bulunmadığı ortamda bakteri çoğalıp yayılmaya başlar. M proteininin anti-fagositik etkisi vardır.
- **Kapsül polisakkaridi:**
Hyalüronik asit yapısındaki kapsülün M proteini kadar değilse de sınırlı orandaki anti fagositik etkisiyle virülansa yardımcı olduğu kabul edilmektedir.
- **Streptolisinler:**
A grubu streptokokların kanlı plaklar üzerinde tam hemoliz yaptıkları bilinmektedir. Gerek antijen yapısı ve gerekse bir kısım fizyolojik özellikleri bakımından streptokoklar birbirlerinden ayrı iki streptolisin oluştururlar:
 - a) **Streptolisin S:** Kanlı plaklarda yüzeydeki streptokok kolonileri etrafında meydana gelen hemoliz zonunun oluşumunu sağlayan hemolizindir.
 - b) **Streptolisin O:** Streptokokların virülansı üzerine çok büyük etkisi vardır.
- **Streptokinazlar:**
A grubu streptokoklardan başka C ve G grubu streptokoklar da streptokinaz adı verilen maddeler salgırlar. Bu madde aracılığıyla fibrin'in eridiği görülerek başlangıçta bu fibrinolitik etkinin doğrudan doğruya buna ait olduğu sanılmış ve buna fibrinolizin ismi verilmiştir. Bugün fibrini eriten etkinin insan serumunda bulunan plasminogenin bakteri tarafından oluşturulan streptokinaz aracılığıyla aktive edilmesi sonucunda meydana gelen plazmin tarafından yerine getirildiği bilinmektedir.

- **Nukleazlar:**

S.pyogenes antijenik olarak farklı ve A, B, C, D olarak 4 tip nukleaz üretirler. Nukleazların hepsi DNaz aktivitesi gösterirken B ve D' nin aynı zamanda RNaz aktiviteleri de vardır. DNaz-B'ye karşı oluşan antikorların saptanması bu mikroorganizmaların neden olduğu farinks ve deri infeksiyonlarının serolojik tanısında yardımcıdır.

- **Hiyalüronidaz:**

Hiyalüronidaz sayesinde bakteri ve çin mürekkebi gibi parçacıkların kolayca doku içinde yayıldığı görülür.

- **Eritrojenik toksinler:**

A grubu β -hemolitik streptokokların yaklaşık %90'ı tarafından oluşturulan maddelerdir. Kızıl döküntüsünün oluşmasına neden olur.

Bu bakterileri insanda bir çok hastalıkların etkenidir. Bunlardan tonsillit, farenjit, kızıl, stomatit, trakeit, bronşit, bronkopnömoni gibi solunum yolları hastalıkları, sellülit, sepsis ve deri infeksiyonları sayılabilir.

Patogenez

AGBHS infeksiyonları yakın temasla bulaşmaktadır. İnsandan insana bulaş solunum sisteminden damlacık yoluyla ya da deriden direkt temas yoluyla olmaktadır. İnvaziv AGBHS infeksiyonlarında mikroorganizmanın giriş kapısı çoğunlukla deri ve mukozalar gösterilmektedir. Bununla birlikte vakaların %45'inde bakterinin vücuda giriş yeri tespit edilmemiştir.

Aile içinde, hastanelerde ve bakımevlerinde küçük epidemiler yaptığı bilinir. Aile içi yayımda genellikle infeksiyonu aileye genellikle çocuklar solunum yolu ile taşımaktadırlar. Kendileri genellikle infeksiyonu daha hafif geçirdikleri halde erişkin aile fertleri daha şiddetli hastalığa yakalanmaktadır. Hastane ve bakımevlerinde ise deriden bulaş önem kazandığı bilinmektedir. Hastanelerde nozokomiyal infeksiyon şeklinde görülebilmektedir ^(5, 38, 121).

İnvaziv AGBHS infeksiyonları için bilinen risk faktörleri şunlardır ⁽⁵⁾:

- Yaralar ve iskemik dokular.
- Yaşlılık, diyabet, periferik damar hastalığı, varicella infeksiyonu.
- Lösemi, İmmun yetmezlik, damar içi ilaç kullanımı alışkanlığı, alkolizm.
- Puerperium ve yenidoğan dönemi.

Bu mikroorganizma tarafından meydana getirilen akciğer infeksiyonunun patogenezi *S.pneumoniae* pnömonisinin patogenezi ile benzerlik göstermektedir. Viral infeksiyonu takiben üst solunum yollarındaki normal savunma mekanizmalarda değişiklikler meydana gelmektedir ve mikroorganizmanın alt solunum yollarına ulaşmasını kolaylaşmaktadır.

Klinik bulgular

Her ne kadar bu pnömoni etkeni az görülse de bu pnömoninin çok ağır klinik tablosu mevcuttur. A grubu β hemolitik streptokok pnömonisi genellikle salgın halindeki viral

kökenli üst solunum yolları infeksiyonlarından sonra daha sık görülür. Bununla birlikte sporadik vakalar da görülmektedir ^(38, 121).

Bulgu ve semptomların başlangıcı ani ve şiddetli olabilir ve hasta genellikle toksik görünümündedir. AGBHS'ların virülansını artıran hücre dışı ürünleri akciğer infeksiyon tablosunu etkilemektedir. Pnömoni hızlı bir şekilde yayılmakta ve vakaların %50'sinden fazlasında ampiyem gelişmektedir. Hastanın iyileşmesi erken tanı ve penisilin tedavisine bağlıdır. Zamanında başlanılan tedavi vakalarında mortalite genellikle düşüktür ^(5, 38, 121).

Antibiyotik direnci

AGBHS ile yapılan çalışmalarda şu ana kadar β -laktamaz aktivitesi veya penisiline karşı bir direnç saptanmamıştır ve bu bakterinin izolasyonu durumunda antibiyogram sonucu alınmaksızın penisilin tedavisine başlanabileceği bir çok yazar tarafından önerilmektedir ⁽⁵⁾.

Tedavi

AGBHS infeksiyonlarının tedavisinin amacı süpüratif komplikasyonları, ARA gelişmesini ve AGBHS yayılmasını önlemek ile birlikte klinik iyileşmeyi sağlamaktır.

Tedavide ilk seçenek penisilindir. AGBHS'larda penisilin direnci saptanmamıştır. Penisilin alerjisi olanlarda eritromisin kullanılabilir. AGBHS'larda eritromisin direnci %5 dolayındadır. Penisilin alerjisi olanlarda %10 oranında sefalosporinlerde de alerji olabileceği unutulmamalıdır ^(5, 38).

Tedavide alternatif diğer antibiyotikler ampisilin, amoksisilin, sefaklor, sefadroksildir. Birinci kuşak oral sefalosporinler, β -lakam ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu veya yeni makrolidler, eritromisin intoleransı olan veya penisilin tedavisine yanıt alınamayan olgularda kullanılmalıdır. Sulfonamidler, kotrimoksazol ve tetrasiklinler streptokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır ⁽³⁸⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu: Şubat 1998 - Mayıs 1998 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Enfeksiyon Polikliniği, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği, İç Hastalıkları Pnömoni, Genel Dahiliye ve Enfeksiyon Polikliniklerine başvuran 241 hastanın balgam örnekleri incelenmiştir. Örnekler, çapı 90 mm olan steril tek kullanımlık plastik Petri kutularına en kısa sürede Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırılarak incelenmeye alınmıştır.

Ayrıca her hasta için muayene edilen doktor tarafından doldurulan ve hastalıkla ilgili anamnez bilgileri, şikayetler, fizik muayene bulguları, radyolojik ve kısa laboratuvar tetkikleri, var ise tedavide önerilen antibiyotik gibi bilgiler içeren bilgi formu hazırlanmıştır.

Deneylerimizde aşağıda bildirilen:

- A. Besiyerleri
- B. Ayraçlar
- C. Faktörler
- D. Kitler
- E. Antibiyotikli pullar (diskler)
- F. E testi kullanıldı.

A. Besiyerleri:

1.BALIKLI BUYYON BESİYERİ:

(Alkali ortamda balıklı besiyeri hazırlanması)

Hamsi, istavrit, sardalya, lüfer, uskumru, palamut veya herhangi bir balık türü alındı. Bunların küçük, yağsız ve taze olanları tercih edildi. Çeşme suyunda iyice yıkandı. Kıyma makinasından çekildi. Makinadan çekilmeyecek kadar kalın kemikli olanların omurga ve yüzgeçleri çıkarıldıktan sonra, iç organları atılmadı. Elde edilen balık kıyması tartıldı ve bir balona konuldu. Üzerine ağırlığının iki katı %0.6 sodyum karbonatlı (veya %1.6 kristal ve 10 molekül sulu sodyum karbonatlı) ve %7.5 kloroformlu su ilave edildi. 37°C'de 48 saat süreyle arada sırada karıştırılarak hazma uğratıldı. Sindirim sırasında bütün kıymanın sıvı içinde kalması sağlandı. Bu yöntemle elde edilen sıvı önce bez torbadan sonra ısıtılarak süzgeç kağıdından süzüldü. pH'sı 7.4-7.6'a ayarlandı. Buğu kazanında 100°C'de 1 saat ve otoklavda 115°C'de 15 dakika ısıtılarak sterillendirildi. Bu şekilde hazırlanan 1/2 sulandırılmış ana balıklı besiyeri ana balıklı buyyondur. Biz balıklı buyyonu 1/5 sulandırarak kullandık.

1/5 sulandırılmış balıklı buyyon:

1/2 ana balıklı buyyon.....20 ml

% 0.5 tuzlu su.....80 ml

Hazırlanan bu karışımın pH'sı ayarlandı, tüplere ve balonlara bölündü. 100°C'de 1 saat veya otoklavda 115°C'de 15 dakika ısıtılarak sterilendirildi. Serin ve karanlık bir yerde saklandı ^(141, 142).

2. SÜLFİTLİ BALIKLI BUYYON:

1/5 sulandırılmış balıklı buyyon.....	1000 ml
Glikoz.....	6 g
Agar agar.....	25 g
% 0.2 metilen mavisi.....	1 ml
Sodyum sülfid.....	1 g

Bu besiyerini tiyoglikolatlı besiyeri yerine kullanıldı. Buyyon besiyeri içine küçük parçalar halinde agar agar konup, ısıtılarak içine metilen mavisi eritildi. Sodyum sülfid ve glikoz katıldı, eritildi ve tüplere 10'ar ml olarak dağıtıldı. 100°C'de yarım saat ısıtıldı ve karanlıkta saklandı ⁽¹⁴¹⁾. Bu besiyeri bakterilerin genel üretimi için kullanıldı.

3. MUELLER-HINTON BROTH (Difco):

Distile su.....	1000 ml
Mueller-Hinton broth.....	21 g
pH 7.3	

Distile su içine Mueller-Hinton broth konulmuş ve ısıtılarak eritilmiştir. 115°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilmiş, 45°-50°C'ye kadar soğutulunca tüplere 10'ar ml olarak dağıtıldı. Soğuk ve karanlık yerde kullanıncaya kadar saklandı. Bu besiyeri *Legionella pneumophila*'yı balgamdan üretmek için kullanıldı.

4. AGAR BESİYERİ:

1/5 sulandırılmış balıklı buyyon.....	1000 ml
Agar agar.....	25 g

Agar besiyeri buyyona %1.5-3 agar agar ilave ederek hazırlandı. Toz veya küçük parçalar halinde kesilen agar agar sıcak balıklı buyyon içine konulup, ısıtılarak erimesi sağlandı, pH'sı 7.4 ile 7.6'ya ayarlandı. Agarın saydam olmasını sağlamak için sıcaklığı 60°C'ye gelince içine 50 ml suya karıştırılmış yumurta akı konuldu. Otoklavda 115°C'de 15 dakika ısıtılarak sterilendirildi, sıcakken süzgeç kağıdından süzüldü. Tüplere eğri jelöz besiyeri yapmak için 5'er ml olarak dağıtıldı. 115°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra 5 ml'lik tüpler eğik olarak donduruldu ve buzdolabında saklandı ⁽¹⁴¹⁾. Bu şekilde hazırlanan besiyeri gram negatif çomakçıkların ayrımı sırasında kullanıldı.

5. KANLI AGAR:

1/5 sulandırılmış balıklı buyyon.....	1000 ml
Agar agar.....	25 g
Defibrine koyun kanı.....	50 ml

pH 7.2-7.4 arasında ayarlandı. Buyyon besiyeri içine küçük parçalar halinde agar agar konup, ısıtılarak eritildi. Tüplere 15'er ml olarak dağıtıldı. 115°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. 45°-50°C'ye kadar soğutulunca defibrine koyun kanı (%5) ilave edildi. Petri kutularına dökülerek koyun kanlı agar plakları hazırlanmış oldu ⁽¹⁴¹⁾. Bu besiyeri bakterilerin ayrımı için kullanıldı.

6. ÇUKULATAMSI AGAR BESİYERİ:

1/5 sulandırılmış balıklı buyyon.....	1000 ml
Agar agar.....	25 g
Defibrine koyun kanı.....	50 ml
pH 7.2-7.4 arasında	

Buyyon besiyeri içine küçük parçalar halinde agar agar konup, ısıtılarak eritildi. Tüplere 15'er ml olarak dağıtıldı. 115°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. 15'er ml'lik tüplere 0.75 ml defibrine koyun kanı (%5) ilave edildi ve kaynar suda 1 dakika tutuldu. Petri kutularına dökülerek çukulatamsı agar plakları hazırlanmış oldu ⁽¹⁴¹⁾. Bu besiyeri bakterilerin ayırımı için kullanıldı.

7. MUELLER-HINTON AGAR (Difco):

Distile su.....	1000 ml
Mueller-Hinton agar.....	38 g
pH 7.3	

Distile su içine Mueller-Hinton agar ilave edildi ve ısıtılarak eritildi. 115°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi, 45°-50°C'ye kadar soğutulunca Petri kutularına besiyerinin kalınlığı ortalama 4 mm olacak şekilde döküldü. Bu besiyeri antibiyotiklere duyarlılığı tayin etmek için kullanıldı.

8. KANLI MUELLER-HINTON AGAR:

Distile su.....	1000 ml
Mueller-Hinton agar.....	38 g
Defibrine koyun kanı.....	50 ml
pH 7.3	

Otoklavlanarak steril edilen Mueller-Hinton agar besiyerini 45°-50°C'ye kadar soğutulunca %5 olacak şekilde defibrine koyun kanı ilave edildi ve steril Petri kutularına döküldü. Bu besiyeri Mueller-Hinton agarda üremeyen bazı bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığı tayin etmek için kullanıldı ⁽¹⁹⁾.

9. PAİ BESİYERİ:

Yumurta akı ve sarısı.....	75 ml
% 0.85 tuzlu steril su.....	25 ml

İçine cam boncuklar konmuş ağzı pamukla kapalı temiz bir ölçeğe temizlenmiş ve kabuğun kırılacak yeri % 2 iyotlu alkolle silinmiş yumurtalarının akı ve sarısı akıtıldı. İçine % 0.85 tuzlu su konuldu. İyice çalkalanarak homojen bir hale getirildi. Steril tüplere 5-6 ml olarak dağıtıldı ve eğri olarak pıhtılaşma aletinde 85°C'de 1 saat ısıtılarak pıhtılaştırıldı. Steril etmek için katılaştıran besiyeri, tüpün ağzı buğu kaçırmayacak tarzda kapandıktan sonra otoklavda 120°C de 15 - 20 dakika ısıtıldı. Bakterilerin laboratuarda saklanması ve difteri etkeninin tanımı ve *Staphylococcus aureus*'un altın sarısı pigment oluşturması için kullanıldı ⁽¹⁴¹⁾.

10. TRYPTICASE SOYA BROTH (Oxoid):

Distile su.....	200 ml
Trypticase soya broth.....	12 g

Hazırlanan bu karışım kaynar suda eritildikten sonra pH 6.8-7'ye ayarlanmış ve 121°C'de 15 dakika süre ile steril edilmiştir ve stok besiyeri olarak +4°C'de saklanmıştır.

Bu besiyeri *Mycoplasma pneumoniae* için taşıyıcı buyyonu hazırlamak için kullanılmıştır.

11. MYCOPLASMA PNEUMONIAE İÇİN TAŞIYICI BUYYON:

At serumu.....	10 ml
Penisilin solüsyonu.....	0.3 ml
Trypticase soya broth.....	139.7 ml

Steril koşullarda ilave edildikten sonra tüplere dağıtılmış ve buzdolabında +4°C'de uzun süre saklanmıştır ⁽²⁹⁾. Bu besiyeri *Mycoplasma pneumoniae* şüphesi olan balgamların laboratuvara getirilmesi için kullanılmıştır.

• MYCOPLASMA AGAR:

PPLO agar.....	12 g
Fenol kırmızısı (%0.4).....	2 ml
Distile su.....	200 ml

Bu karışım kaynar suda eritildikten sonra 100 ml'lik uygun şişelere 70 ml olarak dağıtılmış ve 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Soğuduktan sonra +4°C'lik buzdolabına kaldırılmış ve stok besiyeri olarak saklanmıştır ⁽²⁹⁾.

12. DİFAZİK GLİKOZ MEDİUM:

Daha önceden hazırlanan 70 ml'lik *Mycoplasma* agar stoku su banyosunda kaynatılarak eritilmiştir ve 50°C'ye kadar soğuduktan sonra önceden hazırlanan 30 ml'lik maya özü ile at serumu karışımı eklenmiştir. Daha sonra aşağıda sıralan maddeler konmuştur:

Metilen mavisi solüsyonu (%1).....	0.1 ml
Fenol kırmızısı (%0.4).....	0.5 ml
Glikoz solüsyonu (%50).....	2 ml
Talyum asetat solüsyonu (%10).....	0.25 ml
Penisilin solüsyonu (100.000 ünite/ml).....	3 ml

Steril 1 N NaOH ile pH 7.8'e getirilmiştir. Steril vidalı kapaklı tüplere 1 ml olarak dağıtılmıştır ⁽²⁹⁾.

140 ml Mycoplasma broth ile 60 ml yeast ekstrakt ve at serumu karıştırılır. Bu karışıma:

Metilen mavisi solüsyonu (%1).....	0.2 ml
Fenol kırmızısı (%0.4).....	1.0 ml
Glikoz solüsyonu (%50).....	4 ml
Talyum asetat solüsyonu (%10).....	6 ml
Penisilin solüsyonu (100.000 ünite/ml).....	0.5 ml

Steril 1 N NaOH ile pH 7.8'e getirilmiştir. Daha önceden steril vidalı kapaklı tüplere 1 ml eğik olarak dağıtılmış olan besiyerlerinin 2'er ml olarak dağıtılır. ⁽²⁹⁾. Bu besiyeri balgamdan *Mycoplasma pneumoniae*'yi üretmek için kullanılmıştır.

13. GLİKOZ AGAR MEDIUM:

Önceden hazırlanan 70 ml'lik *Mycoplasma* agar stoku su banyosunda kaynatılarak eritilmiştir. 50°C'ye kadar soğuduğunda daha önceden hazırlanan 30 ml'lik maya özü ile at serumu karışımı eklenmiştir. Daha sonra aşağıda sıralan maddeler konmuştur:

Glikoz solüsyonu (%50).....	2 ml
Talyum asetat solüsyonu (%10).....	0.25 ml
Penisilin solüsyonu (100.000 ünite/ml).....	3.0 ml

Steril 1 N NaOH ile pH 7.8'e getirilmiş ve özel çapta (15 x 60 mm) steril Petri kutularına dağıtıldıktan sonra +4°C'de yaklaşık 2 hafta saklanmıştır ⁽²⁹⁾. Bu besiyeri difazik glikoz medium besiyerinde *Mycoplasma pneumoniae* ürettiği şüphesi gösteren renk değişimi olan besiyerlerinden pasaj alınarak *Mycoplasma pneumoniae* kolonilerinin görülmesi için kullanılmıştır.

14. ENDO BESİYERİ:

Laktoz.....	10 g
Bazik fuksin (alkoldeki doyum eriyiği).....	5 ml
Sodyum sülfid (sudaki %10 eriyiği).....	25 ml
Agar agar.....	25 g
1/5 sulandırılmış balıklı buyyon.....	1000 ml
pH 7.2	

1000 ml sıvı haldeki agara, laktozun sudaki %10 eriyiğinden 100 ml ve bazik fuksinin alkoldeki doymuş eriyiğinden 5 ml katıldı ve sonra bunlara sodyumlu sülfidin sudaki %10 eriyiğinden 25 ml konup, iyice karıştırıldı, tüplere 15 ml olarak dağıtıldı ve 100°C'de 20 dakika ısıtılarak sterillendirildi. Karanlıkta ve soğukta saklandı ⁽¹⁴¹⁾.

Besiyerleri gerektiğinde kaynayan suya konup sıvı hale geldikten sonra 45°C'ye kadar soğutuldu ve Petri kutularına döküldü. Bu besiyeri *Enterobacteriaceae* ailesine ait bakterileri ayırmak için kullanıldı. Endo besiyeri üzerine *Escherichia coli* gibi laktozu parçalayan bakteriler kırmızımsı madenimsi parlak koloniler yaptığı halde, laktozu parçalamayanlar (*Pseudomonas aeruginosa* gibi) besiyerinin rengini kızartmazlar.

15. BASİTRASİNLİ BALIKLI ÇUKULATAMSI AGAR:

1/5 sulandırılmış balıklı buyyon.....	1000 ml
Agar agar.....	25 g
Defibrine koyun kanı.....	50 ml
Bacitracin (Zinc).....	19.8 U/mL
pH 7.2-7.4	

Buyyon besiyeri içine küçük parçalar halinde agar agar konup, ısıtılarak eritildi. 115°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Sonra içine defibrine koyun kanı (%5) ilave edilerek çukulatamsı agar hazırlandı. 45°-50°C'ye kadar soğutulmuş besiyeri içine basitrisin ilave edilerek karıştırıldı ve Petri kutularına dökülerek dondurulduktan sonra kullanıldı ⁽¹⁴¹⁾. Bu besiyeri çalışılan balgamlardan *Haemophilus* cinsi bakterilerin ilk ayrımı için kullanıldı.

16. VANKOMİSİNLİ - TRİMETOPRİMLİ BALIKLI ÇUKULATAMSI AGAR:

1/5 sulandırılmış balıklı buyyon.....	1000 ml
Agar agar.....	25 g
Defibrine koyun kanı.....	50 ml
Vankomisin.....	10 mg/mL
Trimetoprim.....	8 mg/mL
pH 7.2-7.4	

Buyyon besiyeri içine küçük parçalar halinde agar agar konup, ısıtılarak eritildi. 115°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Sonra içine defibrine koyun kanı (%5) ilave edilerek çukulatamsı agar hazırlandı. 45°-50°C'ye kadar soğutulmuş besiyeri içine vankomisin ve trimetoprim ilave edilerek karıştırıldı ve Petri kutularına dökülerek kullanıldı. Bu besiyeri balgamlarda bulunabilen *Moraxella catarrhalis*'i ayırmak için kullanıldı ⁽¹⁴²⁾.

17. MUELLER-HINTON AGAR + %4 NaCl + 6 µm/mL OKSASİLİNLİ BESİYERİ:

Distile su.....	1000 ml
Mueller-Hinton agar.....	38 g
NaCl.....	40 g
Oksasilin.....	6 mg
pH 7.3	

Distile su içine Mueller-Hinton agar konulmuş ve ısıtılarak eritilmiştir. 1000 ml'ye 40 g NaCl toz halinde ilave edildikten sonra 115°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir. Mueller-Hinton besiyerini 45°-50°C'ye kadar soğutulunca antibiyotik supplementi ilave edilir ve steril Petri kutularına dökülür. Bu besiyeri Mueller-Hinton agarda üremeyen bazı bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığı tayin etmek için kullanılmaktadır.

18. HAEMOPHILUS TEST MEDIUM:**• Hematin stok solüsyonu:**

Hematin toz.....	15 g
1 N NaOH.....	30 ml

Toz hematin NaOH ile ısıtılarak karıştırılmış ve iyice eritilmiştir.

• NAD stok solüsyonu:

NAD.....	50 mg
Distile su.....	10 ml

Her iki madde aseptik şartlarda karıştırılmıştır. Hazırlanan stok maddelere aşağıdaki ilaveler yapılmıştır:

Maya özü.....	5 g
Hematin stok solüsyonu.....	30 ml
Mueller-Hinton agar.....	1000 ml
NAD stok solüsyonu.....	3 ml

Otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edildikten sonra soğutulmuş ve sonra NAD stok solüsyonundan steril şartlarda ilave edilmiştir. Bu besiyeri *Haemophilus* cinsi bakterilerinin antibiyogram deneylerine kullanılmak üzere hazırlanmıştır.

19. BCYE AGAR (Legionella Agar Base)(Acumedia):

BCYE agar.....37 g

Distile su.....1000 ml

Hazırlanan bu karışım ısıtılmadan eritilmiş pH 7.4'e ayarlanmış ve 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilmiştir.

L-Cysteine (%4).....10ml

Ferric Pyrophosphate (%2.5).....10 ml

Otoklavdan çıkarılan BCYE agarın sıcaklığı 45°-50°C'ye kadar soğuduğunda içine L-Cysteine ve Ferric Pyrophosphate ilave edilmiştir. Bu şekilde hazırlanan besiyeri 100 ml'lik şişelere dağıtılmış ve kullanıncaya kadar +4°C'lik buzdolabında saklanmıştır. Bu besiyeri *Legionella pneumophila*'yı balgamdan üretmek için kullanılmıştır.

20. POLİMİKSİN, ANİZOMİSİN VE SEFAMANDOL KATILMIŞ BCYE AGAR (PAC):

Daha önceden hazırlana stok BCYE agardan 90 ml içeren bir şişesi alınmış ve kaynar suda eritilmiştir.

Legionella BMPA - α Selective Supplement (*Oxoid*)'den 1 flakon alınmış ve 50°C'ye kadar ısıtılmış 10 ml steril distile su ile karıştırılmıştır.

BCYE agar besiyeri 45°-50°C'ye kadar soğuduğunda, Legionella BMPA - α Selective Supplement ile 100 ml'ye tamamlanmıştır. Daha sonra bu besiyeri steril Petri kutularına dökülmüştür. Bu şekilde hazırlanan besiyeri *Legionella pneumophila*'yı balgamdan üretmek için kullanılmıştır.

21. GLİSİN, VANKOMİSİN, BROMTİMOL MORU VE BROMTİMOL MAVİSİ KATILMIŞ BCYE AGAR (DGVP):

Daha önceden hazırlana stok BCYE agardan 90 ml içeren bir şişesi alınmış ve kaynar suda eritilmiştir.

Legionella BCYE Growth Supplement without L-cystein (*Oxoid*)'den 1 flakon alınmış ve 50°C'ye kadar ısıtılmış 10 ml steril distile su ile karıştırılmıştır.

BCYE agar besiyeri 45°-50°C'ye kadar soğuduğunda, Legionella BCYE Growth Supplement without L-cystein ile 100 ml'ye tamamlanmıştır. Daha sonra bu besiyeri steril Petri kutularına dökülmüştür. Bu şekilde hazırlanan besiyeri *Legionella pneumophila*'yı balgamdan üretmek için kullanılmıştır.

22. DNase TEST AGAR (Bio Merieux):

Distile su.....1000 ml

DNase test agar.....38 g

pH 7.3

Distile su içine DNase test agar konuldu ve ısıtılarak eritildi. 115°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi, 45°-50°C'ye kadar soğutulunca Petri kutularına döküldü. Bu besiyeri *M.catarrhalis*'in hücre dışı DNase etkinliğini ortaya çıkarmak için kullanıldı.

23. D (Dekstroz) BESİYERİ:

1/5 Ana balıklı besiyeri.....	100 ml
Agar agar.....	2 g
Dekstroz.....	2 g
Bromtimol mavisi eriyiği (% 0.4).....	1 ml

İlk 3 madde karıştırılarak 100°C de 1 saat ısıtıldı ve sonra bunun içine 2 gram dekstroz katılarak eritildi, tüplere 5'er ml olarak bölündü. Buğu kazanında 100°C de ½ saat ısıtılıp, dik olarak donduruldu. Bu besiyeri dekstroza oksitleyici veya fermentleyici etkiyi, asit, gaz ve asetoin yapımını ortaya çıkarmak için kullanıldı ⁽¹⁴¹⁾.

24. C (Cerrahpaşa) BESİYERİ:

1/5 Ana balıklı besiyeri.....	100 ml
Agar agar.....	0.8 g
Bromtimol mavisi eriyiği (% 0.4).....	1 ml
Laktoz.....	1 g
Sukroz.....	1 g
Mannit.....	0.1 g
% 0.5 iki sodyumlu fosfat (Na ₂ HPO ₄ .12H ₂ O).....	80 ml
Sodyum tiosulfat (suda 1/10).....	2 ml

Ana balıklı besiyerinden 20 ml ile % 0.5 tuzlu sudan 100 ml ve % 0.5 (Na₂HPO₄.12H₂O)'lu sudan 80 ml bir balona konup, içine 0.8 g agar agar ve % 0.4 bromtimol mavisi eriyiğinden 1 ml eklendi, 100°C'de 1 saat ısıtıldı. Sıcakken içine 1 g laktoz, 1 g sukroz ve 0.1 g mannit katıldı, ayrıca sodyum tiyosülfatın 1/10 eriyiğinden 2 ml konup, tüplere 5 ml olarak dağıtıldı ve buğu kazanında 100°C'de 30 dakika sterilize edildi. Buz dolabında saklandı. Bu yarı katı besiyerine ekim yapılarak bakterinin hareketli olup olmadığı, laktoz, mannitol, sakkaroz olan etkisi ve H₂S yapımı incelendi ⁽¹⁴¹⁾.

B. Ayıraçlar:

1. İndol ayıracı:

Para-dimetil aminobenzaldehid.....	5 g
Metanol.....	50 ml
Fosforik asit.....	10 ml

H. Braun ve W. Silberstein'in değiştirdiği Ehrlich-Pringsheim çözeltisidir. Maddeler karıştırılarak 5 x 0.5 cm boyutlarındaki süzgeç kağıtlarına emdirildi. Kurutulduktan sonra saklandı. Bu deney için bakterilerin 24 saatlik ürünü triptofandan zengin bir besiyeri olan eğri jelöz besiyerine ekildi. Tüpün üst kısmına Ehrlich-Pringsheim çözeltisi emdirilmiş indol kağıtları asıldı. Besiyerleri 37°C'de 24 saat üremeye bırakıldı. Üreme sırasında bu kağıdın renginin kızarması uçan indolün varlığını gösterdiğinden pozitif olarak kabul edildi ⁽¹⁴¹⁾.

2. H₂S teşkilini göstermek için çözelti:

Kurşun asetat.....	10 g
Distile su.....	100 ml

Çözelti hazırlanarak 5x0.5 boyutlarındaki süzgeç kağıtlarına emdirildi. Kurutulduktan sonra kullanıldı. Deney sırasında kükürt kaynağı bulunan uygun besiyerlerine bakteri ekildi ve sonra pamuk tıkaç ile tüp arasına kurşun asetatlı kağıt asıldı. Kağıdın kararması H₂S yapımını gösterdiğinden pozitif olarak kabul edildi ⁽¹⁴¹⁾.

3. Oksidaz ayıracı (Kovacs ayıracı):

Tetramethyl-para-phenyldiamine dihydrochloride.....0.1 g
Distile su.....100 ml

Bu solüsyon oksidaz göstergesi olarak kullanıldı. Yukarıdaki maddeler karıştırılarak hazırlandı. Bu ayıraç az zehirli, çok duyarlıdır. Fakat dayanıklı değildir. Bu sebeple hazırlanır hazırlanmaz hemen kullanıldı.

Deneylerimiz sırasında bir Petri kutusu içine süzgeç kağıdı konuldu. Ortasına 2 - 3 damla Kovacs ayıracı damlatıldı. Eğri jeloz besiyerindeki 24 saatlik saf bakteri kültüründen pipet ucu ile alınarak kağıt üzerine sürüldü. Koyu mor renk meydana geldiğinde pozitif olarak kabul edildi ⁽¹⁴¹⁾.

4. Voges-Proskauer deneyi için ayıraç (Coblentz ayıracı):

A çözeltisi:

%95'lik alkol.....100 ml
a-naftol.....5 g

B çözeltisi:

KOH.....40 g
Kreatin.....0.3 g
Distile su.....100 ml

Bu çözeltiler ayrı ayrı hazırlandı. Biz çalışmamızda glikozdan gaz yapan C ve D besiyerlerindeki karbonhidratları (glikoz, laktoz, mannitol, sakkaroz) parçalayarak asit oluşturan ve H₂S yapmayan kültürün asetoin geliştirip geliştirmediğini göstermek üzere Voges Proskauer deneyi yaptık. D besiyerindeki kültür üzerine doğrudan 0.6 ml A ve 0.2 ml B çözeltisinden olmak üzere Coblentz ayıracı ilave ettik. 15 dakika içinde meydana gelen kırmızı-menekşe renkli halka oluşumu asetoin yapımını kanıtı olarak değerlendirildi ⁽¹⁴⁴⁾.

5. 1 N HCl:

83 ml derişik HCl 1000 ml'ye kadar distile su ile tamamlandıktan sonra 1 N HCl elde edildi. Bu ayıraç BCYE Agar'ın pH'sını ayarlamak ve *Legionella pneumophila*'yı balgamdan üretmek için, ayrıca *Moraxella catarrhalis*'in hücre dışı DNase etkinliğini göstermek için kullanıldı.

6. %20 HCl:

200 ml derişik HCl 1000 ml'ye kadar distile su ile tamamlandı ve %20 HCl elde edildi. Bu ayıraç tebeşir tozu ile birlikte etüvde özel kaplarda %5-10 CO₂ ortamı elde etmek için kullanıldı.

7. 1 N KOH:

56 g KOH tartıldıktan sonra 1000 ml'ye kadar distile su ile tamamlandı ve 1 N KOH elde edildi. Bu ayıraç BCYE Agar'ın pH'sını ayarlamak ve *Legionella pneumophila*'yı balgamdan üretmek için kullanıldı.

8. 0.2 N KCl:

15 g KCl tartıldıktan sonra 1000 ml'ye kadar distile su ile tamamlandı ve 0.2 N KCl elde edildi. Bu ayıraç yıkama solüsyonunu hazırlamak için ve daha sonra *Legionella pneumophila*'yı balgamdan üretmek için kullanıldı.

9. 1 N NaOH:

40 g NaOH tartıldıktan sonra 1000 ml'ye kadar distile su ile tamamlandı ve 1 N NaOH elde edildi.

Bu ayıraç Difazik Glikoz Medium besiyerinde pH ayarlamak için kullanıldı.

10. Yıkama solüsyonu:

0.2 N HCl.....	5.3 ml
0.2 N KCl.....	25 ml
Distile su.....	100 ml

Bu sıvıdan 2 ml alındı ve 8 ml distile su ile sulandırdıktan sonra istenilen 0.2 N HCl elde edildi. 0.2 N KCl çözeltisinin pH 2.2 olacak şekilde ayarlandı. Yıkama solüsyonu balgamdan *Legionella pneumophila*'yı üretme sırasında diğer mikroorganizmaların kontaminasyonunu engellemek ve duyarlılığı arttırmak için kullanıldı ^(29, 66).

11. Maya Özü Solüsyonu (%25) (Yeast Extract) (Bio Merieux):

Yeast extract.....	250 g
Distile su.....	1000 ml

Ticari satılan maya özünü distile suda kaynatarak eritildi, soğutuldu ve filtre edilerek partiküller çıkarıldı. PH 8.0'e ayarlandı ve filtre edilerek steril edildi. Bu şekilde hazırlanan maya özü (20 ml) ve inaktif at serumu (10 ml) ile 2:1 oranında karıştırdıktan sonra -20°C'de kullanıncaya kadar saklandı. Bu besiyeri balgamdan *Mycoplasma pneumoniae*'yi üretmek için kullanıldı.

12. Fenol Kırmızısı Solüsyonu (%0.04):

Fenol kırmızısı.....	1 g
1 N NaOH.....	3 ml
Distile su.....	247 ml

Bu ayıraç steril olması için filtre edildikten sonra 4°C-8°C'de kullanıncaya kadar saklandı. Bu besiyeri balgamdan *Mycoplasma pneumoniae*'yi üretmek için kullanıldı.

13. Metilen Mavisi Solüsyonu (%1):

Metilen mavisi.....	1 g
Distile su.....	100 ml

Otoklavda 115°C'de 15 dakika steril edildi. Bu ayıraç balgamdan *Mycoplasma pneumoniae*'yi üretmek için kullanıldı.

14. Talyum Asetat Solüsyonu (%10):

Talyum asetat.....	10 g
Distile su.....	100 ml

Bu ayıraç steril olması için filtre edildi. Bu ayıraç balgamdan *Mycoplasma pneumoniae*'yi üretmek için kullanıldı.

15. Glikoz Solüsyonu (%50):

Glikoz.....	50 g
Distile su.....	100 ml

Solüsyonun steril olması için filtre edildi. Bu ayıraç balgamdan *Mycoplasma pneumoniae*'yi üretmek için kullanıldı.

16. Penisilin Solüsyonu (100.000 ünite/ml):

Kristalize Penisilin G Potasyum.....1.000.000 Ü

Distile su.....10 ml

Ticari olarak satılan kristalize penisilin G potasyum (1.000.000 ünite) flakonları 10 ml steril distile su ile sulandırdıktan sonra istenilen 100.000 Ü/mL konsantrasyonu elde edildi. Bu ayıraç balgamdan *Mycoplasma pneumoniae*'yi üretmek için kullanıldı.

17. Katalaz ayıracı:

18-24 saatlik saf kültürlerden bir ekim halkası lama konarak üzerine %3 H₂O₂'den bir damla damlatılır. Gaz kabarcıklarının oluşumu pozitif sonucu göstermiştir.

18. Koagulaz deneyi için 0 grubu insan plazması:

0 grubu insan plazması 1/5 oranında sulandırıldı. Lam aglütinasyon ile kümeleşme olup olmadığı araştırıldı. Negatif çıkanlara tüp aglütinasyon deneyi yapıldı.

19. Sodium deoxycholate (%2) (safra tuzu):

Sodium deoxycholate.....200 mg

Distile su.....10 ml

Tartılan miktarda safra tuzu distile su ile karıştırıldıktan sonra steril tüplere 1 ml olarak dağıtıldı ve kullanılıncaya kadar soğuk ve karanlık yerde saklandı ⁽¹⁹⁾. Bu ayıraç *Streptococcus pneumoniae*'yi diğer α hemolitik streptokoklardan ayırmak için kullanıldı.

C. Faktörler:

Haemophilus cinsindeki bakterilerin X, V ve X+V faktörlerine olan ihtiyaçları (X factor DD₃, V factor DD₄, X+V factor DD₅ Oxoid'den sağlanan pulcuklarla ve ayrıca aşağıda bildirildiği şekilde tarafımızdan hazırlanan pulcuklarla tespit edildi ⁽¹⁴¹⁾.

1. X faktörü (Hemin):

Hemin (Sigma).....0.5 g

1 N NaOH.....10 ml

Distile su.....90 ml

121°C'de 15 dakika sterilize edilip ve böylece 5 mg/mL stok solüsyon hazırlandı.

Bu solüsyon süzgeç kağıdından hazırlanmış steril pulcuklara yeterli miktarda emdirildi ⁽¹⁴¹⁾.

2. V faktörü (NAD):

M/5 KH₂PO₄.....50 ml

Bira mayası.....25 g

Bira mayası M/5 KH₂PO₄ eriyiğinde suspansiyon haline getirildi. 70°C'de 20 dakika ısıtılıp santrifüjlendi. Üstteki sıvı süzülerek sterilize edildi. Bu solüsyon süzgeç kağıdından hazırlanmış steril pulcuklara yeterli miktarda emdirildi ⁽¹⁴¹⁾.

3. X+V faktörü:

Yukarıda bahsettiğimiz X ve V faktörü solüsyonları eşit miktarda karıştırıldı. Bu solüsyon süzgeç kağıdından hazırlanmış steril pulcuklara yeterli miktarda emdirildi ⁽¹⁴¹⁾.

D. Kitler:

1. API E (*Bio Merieux*):

API E üretici firmanın talimatları doğrultusunda ve *Enterobacteriaceae* ailesinden olan fakültatif anaerop gram negatif çomakların identifikasyonunda kullanıldı.

2. API NE (*Bio Merieux*):

API NE üretici firmanın talimatları doğrultusunda ve *Enterobacteriaceae* ailesinden olmayan zorunlu aerop ve fakültatif anaerop gram negatif çomakların identifikasyonunda kullanıldı.

E. Antibiyotikli pulcuklar (diskler) (*Oxoid, Difco*):

Penisilin (10 IU), ampisilin (10 µg), optokin (5 µg) ampisilin-sulbaktam (10/10 µg), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), oksasilin (1 µg), sefazolin (30 µg), sefuroksim (30 µg), sefoksitin (30 µg), seftazidim (30 µg), sefoperazon (75 µg), sefotaksim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefepim (30 µg), piperasilin (100 µg), aztreonam (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), eritromisin (15 µg), azitromisin (15 µg), rifampisin (5 µg), gentamisin (10 µg), amikasin (30 µg), netilmisin (30 µg), tobramisin (10 µg), ofloksasin (5 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), klindamisin (2 µg) ve vankomisin (30 µg) içeren diskler kullanıldı.

F. Epsilometer test (E test) (*PDM epsilometer, AB Biodisk N.A., Piscataway NJ İsveç*):

Penisilin E test (100 şerit) kullanıldı.

E test, MİK değerlerinin belirlemesine yönelik bir tekniktir. Antibiyotik farklı konsantrasyonlarda antibiyotik emdirilmiş test şeritleri, ekilmiş Mueller-Hinton agar besiyerinin yüzeyine konur. İnkübasyon sonunda, elips şeklinde bir üreme inhibisyon zonu oluşur ve MİK değeri, elipsin şeritle kesişme noktası ölçülerek belirlenir. E testi üretici firmanın talimatları doğrultusunda kullanıldı.

DENEYLER

Deneyler üç grupta yapıldı:

- I. Muayene maddelerinden etken olan mikroorganizmaların izolasyonu ve idantifikasyonu.
- II. *Chlamydia pneumoniae*'nin floressenz antikor tekniği ile saptanması.
- III. İzole edilen patojenlerin in vitro olarak çeşitli antimikrobiklere duyarlılıklarının saptanması.

I. Muayene maddelerinden etken olan mikroorganizmaların izolasyonu ve idantifikasyonu:

Balgam örneklerinden hazırlanan preparasyonlar Gram yöntemi ile boyanarak incelendi. Aranan patojenlerin izolasyonuna uygun besiyerlerine ekimler yapıldıktan sonra üreyen bakterilerin idantifikasyonları standart klinik laboratuvar yöntemleri ile yapıldı.

Aşağıda patojen mikroorganizmaların izolasyonu ve idantifikasyonu ile ilgili ayrıntılı bilgiler verilecektir.

1. *Streptococcus pneumoniae*

Streptokokların soyutlanmasında ilk seçilecek besiyerleri kanlı agar besiyerleridir. %5 koyun kanlı ve çukulatamsı agar içeren Petri kutularına azaltma yöntemi ile ekilen balgam örneklerinde aerob koşullarda 37°C'de 18-24 saatlik üremenin sonunda α hemoliz yapan koloniler hedef seçildi.

Hazırlanan gram preparatında tipik görünümü (lanset veya mum alevi şeklinde) birbirine bakan yüzleri düz veya hafif yuvarlak, diğer uçları sivri, boyları enlerinden uzun gram pozitif diplokoklardır. Streptokokları *Micrococcaceae* ailesinden ayıran temel test katalaz deneyidir. Katalaz deneyi için saf kültür örneğinden %3 H₂O₂ ile lamda katalaz deneyi yapıldı. Gaz çıkması olumlu sonucu gösterdi. *Streptococcaceae* ailesinde bu test olumsuzdur.

Kanlı plak besiyerinde aerob koşullarda α hemoliz oluşturarak diğer α hemolitik streptokok kolonilerine benzerler. Değer α hemolitik streptokoklardan ayırt edici başlıca özellikleri şunlardır:

1. 6 mm çapında ve 5 µg optokin içeren standart optokin diski *S.pneumoniae* remelerini durdurur. Kanlı plakta üretilmiş kuşkulu bakteri koloniden ekim iğnesi ile alındı ve yeni bir kanlı plak'ın yarısının yüzeyine yaygın ekim yapıldı. 35°C'de ve %5 CO₂'li ortamda 24 saat bekletildi. 6 mm çapında disk kullanmak koşulu ile ürememe zon çapı 14 mm ve daha büyük ise duyarlı, 6 mm'den daha küçük çapta ise dirençli kabul edildi. 6-14 mm çapındaki ürememe zonu olan bakterilerin *Streptococcus pneumoniae* oldukları konusunda karara varmak için ek olarak safrada erime deneyi yapıldı.

2. Safrada erime deneyi: pH 7'ye ayarlanmış (0.1 N NaOH ve fenol kırmızısı ile) yoğun *S.pneumoniae* süspansiyonu ile yapıldı. İki deney tüpü alındı ve bunlar aşağıdaki izelge uyarınca gerekli maddeler konuldu:

Tablo 7: Safrada erime deneyi ⁽¹⁴⁾:

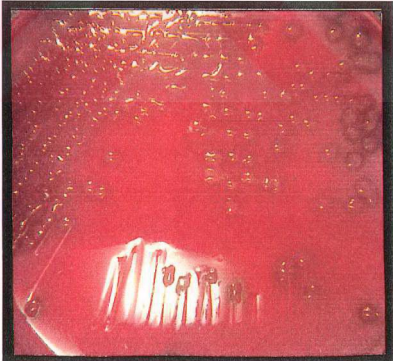
Tp No:	Bakteri süspansiyonu	%10 Sodium deoxycholate	Fizyolojik tuzlu su
1 (deney)	1 ml	1 ml	-
2 (kontrol)	1 ml	-	1 ml

35°C'de 3 saat süre ile etüvde tutuldu. Bu süre sonunda 1 (deney) No'lu tüpte bakterilerin erimesi sonucunda berraklaşma görülüp 2 (kontrol) No'lu tüpte bulanıklık kalmış ise bakteri safra karşısında eriyen nitelikteki bir bakteridir ⁽¹⁴⁾. Ayrıca 1 ve 2 No'lu tüplerden ve %5 koyun kanlı besiyerine ekim yapıldı. 37°C'de 18-24 saatlik üremenin sonunda sadece 2 No'lu tüpte α hemoliz var, fakat 1 No'lu tüpte üreme yok ise şüphelenen bakteri *S.pneumoniae* olarak kabul edildi.

3. Fındık fareler için çok patojendirler.



Fotoğraf 4: Gram yöntemi boyanan balgamda çok sayıda zincirler halinde gram pozitif diplokoklar ve polimorfonükleer lökositler grlmektedir ⁽¹⁴⁾.



Fotoğraf 5: *Streptococcus pneumoniae* cinsi bakterilerin %5 koyun kanlı agar besiyerinde koloni görünüşü ⁽¹⁴⁾.

Katalaz deneyi olumsuz, kanlı agar besiyerinde α hemoliz yapan, optokine duyarlı olan ve safra tuzların etkisi ile eriyen gram pozitif lanset veya mum alevi şeklinde bakterilere *Streptococcus pneumoniae* olarak tanımlandı.

2. A grubu β hemolitik streptokoklar

Streptokokların soyutlanmasında ilk seçilecek besiyerleri kanlı agar besiyerleridir. %5 koyun kanlı ve çukulatamsı agar içeren Petri kutularına azaltma yöntemiyle ve ekim çizgilerinin üzerinden besiyerine dik olarak batırmak suretiyle ekilen balgam örneklerinde %5-10 CO₂'li atmosfer ortamında 35°- 37°C'de 18-24 saatlik üremenin sonunda β hemoliz yapan koloniler hedef seçildi.

Hazırlanan Gram preparatında (özellikle sıvı besiyerinde) zincirler oluşturmuş gram pozitif koklar görüldü. Kanlı plaklarda oluşan küçük, kabarık, grimsi renkte, hafif bulanık ve etrafında geniş bir β hemoliz bulunan koloniler seçildi.

Saf kültür elde etmek için tek bir koloniye değidirilen ekim iğnesiyle %5 koyun kanlı agar besiyerine pasaj alındı. Saf kültürden tekrar kanlı besiyerine yoğun ekim yapıldı ve 0.04 ünite bacitracin ve trimetoprim-sulfametoksazol (SXT) içeren standart diskler yerleştirildi. A grubu β hemolitik streptokoklar (*S.pyogenes*) bacitracin'e duyarlı, SXT'ye dirençlidir ⁽¹⁴⁾.

3. *Haemophilus influenzae*:

Balgam örneklerinden *Haemophilus* cinsi bakterilerin kolaylıkla ayrılmasını sağlayan basitrasinli balıklı çukulatamsı agar içeren Petri kutularına azaltma yöntemi ile ekildi. 37°C'de 24-48 saatlik üremenin sonunda besiyerinde görülen küçük, homojen, şebnem tanelerine benzeyen kolonilerin *Haemophilus* cinsi ile ilgili olup olmadıkları incelendi. Bu amaçla sözü geçen kolonilerden Gram yöntemiyle boyamak üzere bir preparat hazırlandıktan sonra tek bir koloniye değidirilen ekim iğnesiyle birbiri ardından üç eğri jelöz agar (1, 2 ve 3 No'lu tüpler) ve son olarak bir tane de eğri çukulatamsı agara (4 No'lu tüp) ekimler yapıldı.

Hazırlanan Gram preparatında ufak, çok kez uçları yuvarlak kokobasil şeklinde, bazen uzun iplikçikler halinde, bazen kapsüllü ve gram negatif görüldü. Uçtan boyanma özelliği gösteren ve 24 saat 37°C'de tutulduktan sonra 1, 2 ve 3 No'lu tüplerde üremenin görülmediği halde eğri çukulatamsı agarda üremenin olması *Haemophilus* cinsi olasılığı bulunan bakterilerin varlığını göstermektedir.

Çukulatamsı agarda saf kültürü elde edilen bu bakterilerin X, V ve X+V faktörlerine olan ihtiyaçlarını belirlemek üzere bu maddeleri içeren diskler kullanıldı. Saf kültür halinde elde edilen bakterilerin 5 ml balıklı buyyonda ezilip sulandırılarak besiyerinden geçmiş olabilecek X ve V faktörlerinin etkileri kaldırılır. Buradan üç öze alınarak balıklı jelöz agar besiyerine ekilir ve yavrulu tüple yayılarak bakterilerin bütün besiyeri yüzeyine eşit şekilde dağılması sağlanır. Daha sonra X, V ve X+V faktörlerini içeren diskler Petri kutusundaki besiyeri üzerine birbirinden en az 2 cm kadar uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilir ve 37°C'de 48 saatlik süre için etüve kaldırılır. Yalnız X faktörün içeren diskin etrafındaki üreme bu faktörüne olan ihtiyacı: *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus aphrophilus*, yalnız V faktörün içeren diskin etrafında üreme mevcut ise: *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus parahaemolyticus* ve *Haemophilus paraphrophilus*, yalnız X+V faktörün içeren diskin

etrafında üremenin olması bu faktörüne olan ihtiyacı olan: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus haemolyticus* ve *Haemophilus aegyptus* bulunmaktadır.

Tüm *Haemophilus* cinsi bakterilerin katalaz etkinliğini göstermek için %3 H₂O₂ ile lamda katalaz deneyi yapıldı. Gaz çıkması olumlu sonucu gösterdi. Oksidaz etkinliğini Kovacs ayırıcı ile gösterildi. Bir Petri kutusu içine süzgeç kağıdı konarak ortasına taze hazırlanmış sözü geçen ayıraçtan 2-3 damla damlatıldı. Cam çubukla saf kültürden alınıp ayıraçlı kağıt üzerine sürüldü. Olumlu sonuçta koyu mor-menekşe bir renk oluştu.

Hem X hem de V faktörüne aynı anda ihtiyacı olan, katalaz ve oksidaz etkinlikleri pozitif olarak belirlenen bakteriler *Haemophilus influenzae* olarak adlandırıldı. *Haemophilus influenzae* olarak adlandırılan bakterilerin serotipleri lam aglütinasyonu yöntemi ile hazır satılan tavşan kanından elde edilen serumlarla (*Wellcome*) yapıldı. Negatif kontroller tuzlu su ile yapıldı. Tuzlu suda aglütinasyon olmayıp 2 dakika içerisinde denenen serumla aglütinasyon olması olumlu sonuç olarak değerlendirildi. Tüm serumlarla (a, b, c, d, e ve f) denendikten sonra elde edilen kökenin serotipine karar verildi.

4. *Moraxella catarrhalis*

Balgam örneklerinden *Moraxella catarrhalis*'i kolaylıkla izole edilmesini sağlayan vankomisinli-trimetoprimli balıklı çukulatamsı agar içeren Petri kutularına azaltma yöntemi ile ekildi. 37°C'de 24-48 saatlik üremenin sonunda besiyerinde görülen krem-beyaz renginde, kolay ezilebilen koloniler incelendi. Bu amaçla sözü geçen kolonilerden Gram yöntemiyle boyanmış ve gram negatif diplokoklar şeklinde nadiren de gram pozitif boyanabilme özelliğine sahip kültürler ileri incelemeye alındı.

Moraxella catarrhalis'in katalaz etkinliğini göstermek için %3 H₂O₂ ile lamda katalaz deneyi yapıldı. Gaz çıkması olumlu sonucu gösterdi. Oksidaz etkinliğini Kovacs ayırıcı ile gösterildi. Bir Petri kutusu içine süzgeç kağıdı konarak ortasına taze hazırlanmış sözü geçen ayıraçtan 2-3 damla damlatıldı. Cam çubukla saf kültürden alınıp ayıraçlı kağıt üzerine sürüldü. Olumlu sonuçta koyu mor-menekşe bir renk oluştu.

Moraxella catarrhalis'in hücre dışı DNase etkinliğini göstermek için DNase test agar besiyeri kullanıldı. Şüpheli kolonilerin saf kültürlerinden DNase test agar içeren Petri kutularına yoğun bir şekilde çizgi ekimi yapıldı. 37°C'de 18-24 saatlik üremenin sonunda bütün üremiş bakterileri örtecek şekilde bol miktarda 1 N HCl ayırıcı döküldü. Bozulmamış DNA HCl ile birleşerek hücre dışında presipite olma özelliğine sahiptir. DNase enzimine sahip olan bakteriler ise besiyerinde bulunan DNA'yı oligonükleotidlere parçalanmaktadır. Buna bağlı olarak ortama ilave edilen HCl ile oligonükleotidler presipite olmamaktadır. Böylece eğer bakterinin hücre dışı aktif olan DNase enzimi varsa ekim çizgisinin etrafında saydam bir bölge, ekim çizgisinin dışındaki bölgelerde ise opak bir görünüm olmaktadır.

Vankomisinli-trimetoprimli balıklı çukulatamsı agardan yapılan ilk ayrımlarında gram negatif ya da yer yer de gram pozitif boyanma özellikleri gösteren, katalaz ve oksidaz etkinlikleri pozitif, karbonhidratlara etki göstermeyen, nitrati parçalayan fakat en önemlisi *Neisseria* ailesinde DNase üreten tek bakteri olmalarından dolayı bu diplokoklar *Moraxella catarrhalis* olarak adlandırıldı.

5. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus'un balgam örneklerinden kolaylıkla izole edilmesi için öncelikle %5 koyun kanlı agar besiyeri kullanıldı. 37°C'de 18-24 saatlik üremenin sonunda besiyerinde düzgün, yuvarlak, opak, nemli, parlak ve kubbeli koloniler görülür. Hazırlanan Gram preparatında birer veya ikişer ya da düzensiz kümeler şeklinde duran gram pozitif koklar görülür.

Stafilokokları *Streptococcaceae* ailesinden ayıran temel test katalaz deneyidir. *Staphylococcus* cinsinde katalaz etkinliğini göstermek için kan içermeyen bir besiyerinden alınan saf kültür örneğinden %3 H₂O₂ ile lamda katalaz deneyi yapıldı. Gaz çıkması olumlu sonucu gösterdi. *Streptococcaceae* ailesinde bu test olumsuzdur.

Stafilokokların %5 koyun kanlı agar besiyerinde β hemoliz ve pai besiyerinde altın sarısı pigment yapıp yapmadıkları araştırıldı. *S.aureus*'un diğer stafilokoklardan ayıran en önemli deney koagülaz testidir. Test lam üzerinde yapıldı (kümeleştirici faktör). Negatif bulunan kökenlere koagülaz testi tüpte tekrar edildi (staphylocoagulase). Buna göre saf kültürleri elde edilen gram pozitif kokların katalaz deneyi olumlu olması, %5 koyun kanlı agar besiyerinde β hemoliz yapması, pai besiyerinde altın sarısı pigment oluşturması (bazı kökenler oluşturmayabilir), mannitolü parçalaması ve koagülaz olumlu olması *Staphylococcus aureus* olarak adlandırılması için yeterli oldu.

6. *Legionella pneumophila*

Solunum yolları infeksiyonlarında (Lejyoner hastalığı) incelenen materyal balgam yanı sıra trakeobronşiyal aspirasyon sıvısı, plevral sıvısı veya post mortem otopsi materyalidir. *Legionella pneumophila*'yı üretmek zordur, zira genel üretim için kullanılan besiyerlerinde üremez ve sadece *Legionella* için hazırlanan özel besiyerlerine ihtiyaç vardır (19).

İncelenen balgam örneği Yıkama Solüsyonu ile 1:10 oranında olacak şekilde sulandırılmıştır. Oluşan süspansiyon 5 saniye kadar vortekslenmiş ve 0.1 ml alındıktan sonra 0.9 ml (1:10) Mueller-Hinton Broth ile karıştırılmıştır. Oda ısısında en az 4-5 dakika bekletilmiştir. Steril tek kullanımlık pipet ya da steril enjektör ile aşağıdaki besiyerlerine belirtilen miktarlarda azaltma yöntemi ile ekim yapıldı (154):

Tablo 8: *Legionella pneumophila* yönünden değerlendirilecek olan balgam örneklerinin besiyerlerine ekimi (154):

Besiyeri	Petri kutusu sayısı	Ekilecek miktar	Ortam - 35°C
%5 koyun kanlı agar	1 adet	1 damla (0.03 ml)	%5-10 CO ₂
BCYE agar	2 adet	3 damla (0.1 ml)	%5-10 O ₂
PAG agar	2 adet	3 damla (0.1 ml)	%5-10 O ₂
DGYB agar	2 adet	3 damla (0.1 ml)	%5-10 O ₂

Besiyerlerinin değerlendirilmesi şu şekilde yapıldı: 48-72 saat sonra ilk değerlendirilmiş besiyeri %5 koyun kanlı agar ve BCYE agar besiyerleridir. Sadece %5 koyun kanlı agarda üreme var, BCYE agarda üreme yok ise bu koloni *Legionella* değildir.

Eğer üreme sadece BCYE agarda ise ve %5 koyun kanlı agarda üreme yok ise bu koloni *Legionella* olabileceğinden, Gram yöntemi ile boyama yapılır.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, üremiş BCYE agarda iki çeşit koloni tespit edilmiştir; bunlardan birincisi mavi veya koyu yeşilimsi renkte olan genç koloniler, ikincisi ise merkezlerinde opak, periferde ise daha parlak görünümünde olan yaşlı koloniler idi. Üreme DGVP agarda tespit edildiğinde ise şu yorum yapılır: Kolonilerin rengi yeşil/beyaz ise *Legionella pneumophila*, kolonilerin rengi mavi/gri parlak ise *Legionella micdadei* ve kolonilerin rengi parlak yeşil ise *Legionella bozemanii*, *Legionella dumoffii*, *Legionella gormanii* olarak kabul edilir. UV ışığında *Legionella bozemanii*, *Legionella dumoffii*, *Legionella gormanii* ve bazı *Legionella anisa* kökenleri flouresans verebilmektedir ⁽¹⁵⁴⁾.

7. *Mycoplasma pneumoniae*

Mycoplasma'lar kuruluğa çok duyarlı olduklarından alınan balgam örneklerinin hemen sıvı bir ortama konulmaları gerekmektedir. Bu yüzden balgam *Mycoplasma pneumoniae* için taşıyıcı buyyon (Transport Medium) ile 1:10 olacak şekilde sulandırıldıktan sonra bir solüsyon elde edilir. Solüsyondan 0.3 ml alındı ve Difazik Glikoz Medyuma ekilir. Etüvde 36°-37°C'de en fazla 48 saat bekletilir. Balgam katılmamış Difazik Glikoz Medium'un rengi mavidir (metilen mavisinden dolayı). Bu inkübasyondan sonra *Mycoplasma pneumoniae* yönünden pozitif olan örneklerde ilk aranan özellik renk değişimidir: Maviden yeşil/sarı. Pozitif kabul edilen örneklerden 0.1 ml alınır ve Glikoz Agar Besiyerine ekim yapılır. Kültürler aerop şartlarda 36°-37°C'de 2, 5, 10, 15 ve 21'i günlerde incelenir. Katı olan Glikoz Agar Besiyerinde koloni oluşumu normal mikroskobun en küçük büyütmesi ile araştırılır ^(19, 29).

Sferul (kürecikler) oluşturan, yavaş üreme gösteren, glikozu fermente eden mikroorganizmalar için *M.pneumoniae* ön tanısı konmuş olur. Koloniler *M.pneumoniae*'ye ait olduğuna dair β hemoliz deneyi yapılır. Yeterince koloni oluşmuş bir plak üzerine koyun kanlı eritrositleri içeren süspansiyon dökülür. Bir gece etüvde bekledikten sonra *M.pneumoniae* tarafından üretilen hidrojen peroksitten dolayı kolonilerin etrafında β hemoliz zonu oluşur ^(19, 29).

8. Aerop gram negatif çomaklar

Endo besiyerlerinden saf kültürleri elde edilen gram negatif çomakçıkların glikoz, laktoz, mannitol ve sakkaroz olan etkileri, H₂S, indol, asetoin yapımı, oksidaz aktiviteleri, sitrat, üre ve fenilalanin kullanma özellikleri ve pigment oluşumları incelenerek tür tanımına gidilmiştir.

Balgam örneklerinden izole edilen aerop gram negatif çomakların β -laktamaz üretimi çift disk sinerji yöntemi ile araştırılmıştır. Bu yöntemle göre geniş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) ve/veya indüklenebilen β -laktamaz (IBL) varlığı tespit edilmiştir.

En sık görülen *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya ait bu tanıtıcı özellikler tablo 9'da topluca verilmiştir:

Tablo 9: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya ait tanıtıcı özellikler ⁽¹⁴⁾:

	<i>K.pneumoniae</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>
%1 Glikozdan asit oluşumu	+	+	+
Laktozdan asit oluşumu	+	+	-
Mannitoldan asit oluşumu	+	+	+/-
Sakkarozdan asit oluşumu	+	+	-
H ₂ S yapımı	-	-	-
İndol yapımı	-	+	-
Asetoin (Voges-Proskauer) 37°C	+/-	-	
İndophenol oxydase	-	-	+
Sitrattan yararlanma	+	-	
Üreyi parçalama	+	-	+/-
Fenilalanini aminsizleştirme	-	-	-

Biyokimyasal testlere göre izole edilen bakterinin ismi konulmamışsa API E veya API NE hızlı idantifikasyon testlerine başvurulmuştur. Deneyler üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapılmıştır.

II. *Chlamydia pneumoniae*'nin floressenz antikor tekniği ile saptanması:

Floressenz belirli bir dalga uzunluğundaki ışın enerjisini başka dalga uzunluğundaki bir ışığa çevirme olayıdır. Bu madde, söz gelimi dalga uzunluğu 360 nanometre olan ultraviyole ışınını absorbe ettikten sonra bunu dalga uzunluğu 490 nanometre olan görünen bir ışık olarak yayarsa bu olay floressenzdir. Floressenz vermeyen bazı cisimleri, floressenz verici maddelerle muamele ederek floressenz verici kılmak mümkündür. Bunlardan biri olan “fluoresceine iso-thiocyanate” antikorlarla birleştirebilmekte ve bu gibi antikorlar ışına tutulursa floressenz vermektedirler. Bu ilkeden faydalanılarak floressenzli antikorların çeşitli tarzda uygulanması ortaya çıkmıştır ve yenileri bildirilmektedir ⁽¹⁴²⁾.

Düz yöntem:

Burada floressenz verici hale getirilen antikorların yardımı ile antijenler veya mikroplar bulunabilir. İncelenen maddenin kesiti veya yayma preparasyonu işaretli özgül antikorla muamele edildikten sonra yıkanır, kurutulur ve floressenz mikroskobunda incelenir. Eğer antikorun birleştiği antijen varsa burası ışık verir ⁽¹⁴²⁾.

Dolaylı yöntem:

Bu yöntemde insan gamaglobülinin veya IgG, IgM veya IgA'sına karşı hazırlanan özgül antikorlar fluoresceine iso-thiocyanate, lissamine-rhodamine-B 200 sulfochlorid, physoerythrin, Texas kırmızısı, allophycocyanin gibi fluorokromlarla birleştirilerek floressenz verici hale getirilir. Böylece her antijene karşı ayrı ayrı fluorokromlu antikor hazırlanması zorluğu ortadan kalkmış olur. Bu yöntemle antijen ve antikor aranabilmekte ve niceliği tayin edilebilmektedir. Antikor aranması: Antikor aranacak doku veya sıvı yapıstırılmış ve alkolle tespit edilmiş madde üzerine bilinen antijen konur, biraz bekletildikten sonra iyice yıkanır, antijene özgül antikor konur, sonra yıkanır; daha sonra

fluorokromlu anti-IgM ve anti IgG veya IgM yahut IgA ile muamele edilir, bir süre sonra yıkanır, preparat kuruyunca floressenz mikroskopunda incelenir. Bu yöntem sandviç yöntemi de denir.

Deneylerimizde *Chlamydia pneumoniae* IgM ve *Chlamydia pneumoniae* IgG tayini için dolaylı yöntemin uygulandığı floressenz işaretli ticari bir kit (*Euroimmun, GmbH, D-23510 Lübeck Sonnenberg, Germany*) kullanıldı. Titerplane tekniğinin uygulandığı bu deneyde ilk olarak reagent's support temizlendi. Slaytların paketleri oda sıcaklığında bir süre bekletildikten sonra açıldı. Daha sonra serumlar fosfat tamponunda (PBS); IgG tayini için 1/100, IgM tayini için 1/10 oranında sulandırılarak reagent's support üzerindeki reaksiyon bölgelerine 20 µl olarak ilave edildi. Otuz dakika oda ısısında bekletildi. Bu sürenin sonunda bir dakika süreyle PBS ile yıkandı. Kurumasına izin vermeden reagent's support üzerine PBS ile 1/5 sulandırılmış FITC ile işaretli anti-human IgM ve IgG antikorlarından 20'er µl pipetlendi. Karanlıkta otuz dakika oda ısısında bekledikten sonra yıkama işlemi tekrarlandı. Slayt reagent's support üzerine yerleştirilerek, her reaksiyon bölgesine birer damla gliserol ilave edildi. Sonuçlar; pozitif ve negatif kontrollerin görünümüne uygun olarak floressenz mikroskopunda değerlendirildi.

III. İzole edilen patojenlerin in vitro olarak çeşitli antimikrobiklere duyarlılıklarının saptanması:

Bakterilerinin antimikrobik maddelere olan dirençlerini ölçmek için Bauer-Kirby Disk Yöntemi kullanıldı. Besiyeri olarak 90 mm iç çaplı Petri kutularına yaklaşık 4 mm kalınlıkta Mueller-Hinton agar besiyeri döküldü (yaklaşık 25 ml). Bu besiyerine aerob gram negatif çomaklar, *Staphylococcus aureus* ve *Moraxella catarrhalis* antibiyogram deneyleri yapıldı. *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* için %5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar besiyeri kullanıldı. *Haemophilus influenzae* için Haemophilus Test Medium (HTM) besiyeri kullanıldı. Bakterilerinin besiyerine standart miktarda ekilmesi gerektiğinden, standart baryum klorür bulanıklık tüpü (0.5 No'lu McFarland tüpü) hazırlandı. 0.5 ml %1.175 W/v BaCl₂.2H₂O üzerine 99.5 ml %1'lik H₂SO₄ eklendi ⁽¹⁴⁾.

Ekimi yapılacak bakterinin bulanıklığı bu karışımın bulanıklığına ayarlandı. Hazırlanan bakteri süspansiyonundan 3 ekim halkası alındı ve besiyerinin üzerine damlatıldı. Bakteriyi besiyerinin üzerine eşit miktarda ve agarın yüzeyine fazla zarar vermeden yayabilmek için steril yavrulu tüp kullanıldı. Antibiyotik diskleri plak kenarından yaklaşık 15 mm ve birbirinden 25-30 mm uzaklıkta dizildi. Bu şekilde 90 mm'lik Petri kutusuna 8'si kenarda, biri ortada olmak üzere 9 disk yerleştirildi. Bu işlem için standart 8'li disk dağıtıcıları kullanıldı (Disc Dispencer). Disklerin dizilmesinden itibaren en geç 30 dakika içinde ekim yapıldı plaklar 35°-36°C'lik etüve ve %5-10 CO₂ ortamda üremeye bırakıldı. Bir gecelik inkübasyondan sonra disklerin etrafında oluşan ürememe zonlarının çapları mm olarak ölçüldü ve not edildi. Alınan sonuçlar NCCLS (M7-A4, Volume:18, Number:1)'in önerdiği sınırlar çerçevesinde incelendi ve "dirençli", "duyarlı" ve "orta duyarlı" olarak değerlendirildi ⁽¹⁴⁾.

Bauer-Kirby Disk Yöntemi ile saptanan penisiline dirençli (1 µg oksasilin diski ile birlikte) *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinin MİK değerlerini öğrenebilmek için Epsilometer testi (E test) yapıldı. Besiyeri Bauer-Kirby Disk Yöntemindeki gibi hazırlandı. E testinde antibiyotik gradiyenti emdirilmiş, ayarlanmış test şeritleri, ekilmiş plak agar besiyerinin yüzeyine konuldu. Bir gecelik inkübasyon sonunda, elips şeklinde bir ürememe zonu oluşur ve MİK değeri, elipsin şeritle kesişme noktası ölçülerek belirlendi.

BULGULAR

Bulgular iki bölüm halinde sunulacaktır.

I. Balgam örneklerinde tespit edilen patojenler.

II. Balgam örneklerinden izole edilen patojenlerin antimikrobiklere duyarlılıkları.

I. Balgam örneklerinde tespit edilen patojenler:

İncelenen 241 balgam örneğinden 153'ünde (%63.5) normal flora bakterileri, 88'inde (%36.5) patojen bakteriler üretilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Balgam örneklerinin genel inceleme sonuçları:

İncelenen örnek sayısı	241
Patojen bakteri tespit edilen örnek sayısı (%)	88 (%36.5)
Normal flora bakterileri üreyen örnek sayısı (%)	153 (%63.5)

İncelenen örneklerin 36'sında (%40.9) *Streptococcus pneumoniae*, 19'unda (%21.6) *Moraxella catarrhalis*, 6'sında (%37.5) tip b, 10'unda (%62.5) tiplendirilemeyen kökenler olmak üzere toplam 16'sında (%18.2) *Haemophilus influenzae*, 14'ünde (%15.9) aerop gram negatif çomaklar, 10'unda (%11.4) *Staphylococcus aureus*, 3'ünde (%3.4) *Haemophilus parainfluenzae*, 2'sinde (%2.3) *Haemophilus parahaemolyticus* üretilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: 88 Balgam örneğinden izole edilen bakteriler:

Bakteri adı	İzole edilen köken sayısı (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	36 (%40.9)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	19 (%21.6)
<i>Haemophilus influenzae</i>	16 (%18.2)
Aerop gram negatif çomaklar	14 (%15.9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (%11.4)
<i>H. parainfluenzae</i>	3 (%3.4)
<i>H. parahaemolyticus</i>	2 (%2.3)

Atipik pnömoni ön tanısı bulunan 18 hastanın serum örnekleri dolaylı floressenz antikor tekniği ile incelenmiş ve 6 hastada (%33.3) anti - *Chlamydia pneumoniae* IgM antikorları tespit edilmiştir (Tablo 12):

Tablo 12: Serum örneklerinden floressenz antikor tekniği ile tespit edilen Anti - *Chlamydia pneumoniae* IgM antikorları:

İncelenen örnek sayısı	18
Anti - <i>Chlamydia pneumoniae</i> IgM pozitif tespit edilen örnek sayısı	6 (%33.3)

Örneklerin 70'inde (%79.5) tek bakteri cinsi, 18'inde (%20.5) iki farklı bakteri cinsi etken olarak tespit edilmiştir (Tablo 13 ve 14).

Tablo 13: Balgam örneğinde tek veya iki ayrı cinsi patojenin bulunma durumu:

Patojen bakteri üretilen örnek sayısı	88
Tek etken üretilen örnek sayısı (%)	70 (%79.5)
İki etken üretilen örnek sayısı (%)	18 (%20.5)

Tablo 14: İki ayrı cins patojenin izole edildiği 18 balgam örneğinde bakterilerin dağılımı:

Etkenler	Hasta sayısı (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ve <i>Haemophilus influenzae</i>	6 (%33.3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ve <i>Moraxella catarrhalis</i>	5 (%27.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ve <i>Staphylococcus aureus</i>	2 (%11.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ve <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1 (%5.5)
<i>Haemophilus influenzae</i> ve <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1 (%5.5)
<i>Moraxella catarrhalis</i> ve <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1 (%5.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (%5.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> ve <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (%5.5)

Örneklerin hiç birinde *Mycoplasma pneumoniae* ve *Legionella pneumophila* saptanmamıştır.

II. Balgam örneklerinden izole edilen patojenlerin antimikrobiklere duyarlılıkları:

1. *Streptococcus pneumoniae*:

Balgam örneklerinden izole edilen 36 (%40.9) *Streptococcus pneumoniae* kökeninin penisilin direnci ile birlikte diğer antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4, Vol.18, No.1) standartlarına uygun olarak %5 koyun kanlı Mueller-Hinton agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 15'te gösterilmiştir:

Tablo 15: İzole edilen 36 *Streptococcus pneumoniae* kökeninin antimikrobik maddelere *in-vitro* duyarlılıkları:

Hasta No:	Penisilin	Oksasilin	Amoksisilin/Klavulonat	Seftriakson	Vankomisin	Tetrasiklin	Ofloksasin	Kloramfenikol	Rifampisin	Eritromisin	Kotrimoksazol	Meropenem	Klindamisin
1	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du
2	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Dir	Du	Du
3	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du
4	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du
5	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du
6	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
7	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du
8	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du
9	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Dir	Du	Du	Du
10	Dir	Dir	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
11	Dir	Dir	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du
12	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du
13	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
14	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du
15	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du
16	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Dir	Du	Dir	Du	Du	Du
17	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
18	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
19	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du	Du
20	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
21	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Dir	Du	Du
22	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du
23	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
24	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du
25	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
26	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Dir	Du	Du
27	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du
28	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
29	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Dir	Du	Du
30	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
31	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du
32	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
33	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
34	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du
35	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
36	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du

Penisilin (10 IU), oksasilin (1 µg), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), seftriakson (30 µg), vankomisin (30 µg), tetrasiklin (30 µg), ofloksasin (5 µg), kloramfenikol (30 µg), rifampisin (5 µg), eritromisin (15 µg), trimetoprim-sulfometoksazol (1.25/23.75 mg) meropenem (10 µg) ve klindamisin (2 µg) içeren diskler kullanılmıştır.

Agarda disk difüzyon deneyinde 32 (%88.9) köken penisiline duyarlı, 4 (%11.1) köken dirençli olarak bulunmuştur. Penisiline dirençli oldukları tespit edilen 4 kökenin E testi (*PDM epsilometer*, *AB Biodisk N.A.*, *Piscataway NJ İsveç*) ile penisilinin minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) tespit edilmiştir. MİK değerleri 2 kökende 0.75 µg/mL'de, 1'inde 3 µg/mL'de ve diğerinde 6 µg/mL tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre 2 *Streptococcus pneumoniae* kökeninde penisiline orta düzeyde direnç, 2'sinde de yüksek düzeyde direnç bulunmaktadır (Tablo 16).

Tablo 16: İzole edilen 36 *Streptococcus pneumoniae* kökeninin penisiline direnç durumu:

Penisiline duyarlı köken sayısı (MİK ≤ 0.06 µg/mL)	32 (%88.8)
Penisiline orta düzeyde dirençli köken sayısı (MİK 0.1-1 µg/mL)	2 (%5.6)
Penisiline yüksek düzeyde dirençli köken sayısı (MİK ≥ 2 µg/mL)	2 (%5.6)

Streptococcus pneumoniae kökenlerinin penisilin dışındaki diğer antimikrobiklere *in-vitro* direnç durumları tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17: *Streptococcus pneumoniae* kökenlerine karşı antimikrobiklerin *in-vitro* direnç durumu:

Antimikrobik madde	Dirençli %	Antimikrobik madde	Dirençli %
Amoksisilin - Klavulonat	3	Kotrimoksazol	31
Seftriakson	6	Tetrasiklin	11
Vankomisin	0	Meropenem	0
Eritromisin	19	Klindamisin	0
Ofloksasin	11	Rifampisin	8

2. *Moraxella catarrhalis*:

Balgam örneklerinden izole edilen 19 (%21.6) *Moraxella catarrhalis* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4, Vol.18, No.1) standartlarına uygun olarak agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 18'de gösterilmiştir:

Tablo 18: İzole edilen 19 *Moraxella catarrhalis* kökeninin çeşitli antimikrobiklere *in-vitro* duyarlılıkları:

Hasta No:	Ampisilin	Amoksisilin/Klavulonat	Azitromisin	Sefksim	Sefuroksim	Seftazidim	Seftriakson	Tetrasiklin	İmipenem	Kotrimoksazol	Siprofloksasin	Kloramfenikol
1	Dir	Du	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du	Du
2	Dir	Du	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du	Du
3	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
4	Dir	Du	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du	Dir
5	Dir	Du	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du	Du
6	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
7	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
8	Dir	Du	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du	Du
9	Dir	Du	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Du	Dir	Du
10	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
11	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
12	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
13	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
14	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du
15	Dir	Du	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du	Du
16	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du
17	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du
18	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
19	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du

Ampisilin (10 µg), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), sefuroksim (30 µg), seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), imipenem (10 µg), azitromisin (15 µg), rifampisin (5 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg) ve kotrimoksazol (1.25/23.75 µg) içeren diskler kullanılmıştır.

19 *Moraxella catarrhalis* kökeninin β-laktamaz üretimi nitrosefin (*Oxoid*) testi ile araştırılmış. Kökenlerin 15 (%79)'inde β-laktamaz varlığı tespit edilmiştir (Tablo 19).

Tablo 19: *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin β-laktamaz üretimi:

β-laktamaz üreten köken sayısı	15 (%79)
β-laktamaz üretmeyen köken sayısı	4 (%21)
Toplam köken sayısı	19

β-laktamaz üreten ve üretmeyen *Moraxella catarrhalis* kökenlerinin antimikrobiklere karşı *in-vitro* direnç durumları tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20: *Moraxella catarrhalis* kökenlerine karşı antimikrobiklerin *in-vitro* direnç durumu:

Antimikrobik madde	β -laktamaz üreten	β -laktamaz üretmeyen
	Dirençli %	Dirençli %
Ampisilin	100	0
Amoksisilin - Klavulonat	0	0
Seftazidim	63	0
Seftriakson	63	0
Kloramfenikol	0	0
Siprofloksasin	13	0
Tetrasiklin	0	0
İmipenem	0	0
Azitromisin	0	0
Sefiksim	0	0
Kotrimoksazol	13	25

3. *Haemophilus* cinsi bakteriler:

a) *Haemophilus influenzae*

Balgam örneklerinden izole edilen 16 (%18.2) *Haemophilus influenzae* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4, Vol.18, No.1) önerileri doğrultusunda *Haemophilus* Test Medyum kullanılarak agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 21’de gösterilmiştir:

Tablo 21: İzole edilen 16 *Haemophilus influenzae* kökeninin çeşitli antimikrobik maddelere *in-vitro* duyarlılıkları:

Hasta No:	Ampisilin	Amoksisilin/Klavulonat	Azitromisin	Sefiksim	Sefuroksim	Seftazidim	Kloramfenikol	Tetrasiklin	Aztreonam	İmipenem	Kotrimoksazol	Siprofloksasin	Rifampisin	Seftriakson
1	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du
2	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
3	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
4	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
5	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du
6	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
7	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
8	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
9	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
10	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du
11	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
12	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
13	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
14	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du
15	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
16	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du

Ampisilin (10 µg), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), sefuroksim (30 µg), seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), imipenem (10 µg), azitromisin (15 µg), rifampisin (5 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), sefiksim (5 µg),

aztreonam (30 µg) ve kotrimoksazol (1.25/23.75 µg) içeren diskler kullanılmıştır.

16 *Haemophilus influenzae* kökeninin β-laktamaz üretimi nitrosefin (*Oxoid*) testi ile araştırılmıştır. 2 tanesi (%12.5) *Haemophilus influenzae* tip b, 1 tanesi (%6.3) tiplendirilmeyen *Haemophilus influenzae* olmak üzere toplam 3 kökende (%18.8) β-laktamaz varlığı tespit edilmiştir (Tablo 22).

Tablo 22: *Haemophilus influenzae* kökenlerinin β-laktamaz üretimi:

	Köken sayısı	β-laktamaz üreten köken sayısı (%) n:16	β-laktamaz üretmeyen köken sayısı (%) n:16
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b	6	2 (%12.5)	4 (%25)
Tiplendirilemeyen <i>Haemophilus influenzae</i>	10	1 (%6.3)	9 (%56.3)
Toplam	16	3 (%18.8)	13 (%81.2)

β-laktamaz üreten ve üretmeyen *H.influenzae* kökenlerine karşı antimikrobiklerin *in-vitro* direnç durumları tablo 23'te özetlenmiştir.

Tablo 23: *Haemophilus influenzae* kökenlerine karşı antimikrobiklerin *in-vitro* direnç durumları:

Antimikrobik madde	β-laktamaz üreten	β-laktamaz üretmeyen
	Dirençli %	Dirençli %
Ampisilin	12.5	6.3
Amoksisilin - Klavulonat	0	0
Kotrimoksazol	6.3	12.5
Azitromisin	0	0
Sefuroksim	6.3	0
Sefksim	6.3	0
Seftazidim	0	0
Kloramfenikol	6.3	12.5
Tetrasiklin	0	6.3
Aztreonam	0	0
Seftriakson	0	0
İmipenem	0	0
Siprofloksasin	0	0
Rifampisin	0	0

b) *Haemophilus parainfluenzae*

Balgam örneklerinden izole edilen 3 (%3.4) *Haemophilus parainfluenzae* kökeninin

antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4,Vol.18,No.1) önerileri doğrultusunda *Haemophilus* Test Medyum kullanılarak agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 24'te gösterilmiştir:

Tablo 24: İzole edilen 3 *Haemophilus parainfluenzae* kökeninin çeşitli antimikrobik maddelere *in-vitro* duyarlılıkları:

Hasta No:	Ampisilin	Amoksisilin/Klavulonat	Azitromisin	Sefksim	Sefuroksim	Seftazidim	Kloramfenikol	Tetrasiklin	Aztreonam	İmipenem	Kotrimoksazol	Siprofloksasin	Rifampisin	Seftriakson
1	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
2	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
3	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du

Ampisilin (10 µg), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), sefuroksim (30 µg), seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), imipenem (10 µg), azitromisin (15 µg), rifampisin (5 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), sefksim (5 µg), aztreonam (30 µg) ve kotrimoksazol (1.25/23.75 µg) içeren diskler kullanılmıştır.

3 *Haemophilus parainfluenzae* kökeninin β-laktamaz üretimi nitrosefin (*Oxoid*) testi ile araştırılmıştır. Hiç birinde β-laktamaz varlığı tespit edilmemiştir. Diğer antimikrobik maddelere karşı direnç durumu araştırılmış ve sadece 1 kökende (%33.3) ampisiline karşı direnç tespit edilmiştir.

c) *Haemophilus parahaemolyticus*

Balgam örneklerinden izole edilen 2 (%2.3) *Haemophilus parahaemolyticus* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4,Vol.18, No.1) önerileri doğrultusunda *Haemophilus* Test Medyum kullanılarak agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 25'te gösterilmiştir:

Tablo 25: İzole edilen 2 *Haemophilus parahaemolyticus* kökeninin çeşitli antimikrobik maddelere *in-vitro* duyarlılıkları:

Hasta No:	Ampisilin	Amoksisilin/Klavulonat	Azitromisin	Sefksim	Sefuroksim	Seftazidim	Kloramfenikol	Tetrasiklin	Aztreonam	İmipenem	Kotrimoksazol	Siprofloksasin	Rifampisin	Seftriakson
1	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
2	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du

Ampisilin (10 µg), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), sefuroksim (30 µg), seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), imipenem (10 µg), azitromisin (15 µg), rifampisin (5 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), sefksim (5 µg), aztreonam (30 µg) ve kotrimoksazol (1.25/23.75 µg) içeren diskler kullanılmıştır.

2 *Haemophilus parahaemolyticus* kökeninin β -laktamaz üretimi nitrosefin (*Oxoid*) testi ile araştırılmıştır. Hiç birinde β -laktamaz varlığı tespit edilmemiştir. Diğer antimikrobik maddelere karşı direnç durumu araştırılmış ve hiç birinde direnç durumu tespit edilmemiştir.

4. Aerop gram negatif çomaklar:

a) *Klebsiella pneumoniae*

Balgam örneklerinden izole edilen 4 (%4.5) *Klebsiella pneumoniae* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4, Vol.18, No.1) standartlarına uygun olarak agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 26'da gösterilmiştir:

Tablo 26: İzole edilen 4 *Klebsiella pneumoniae* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılıkları:

Hasta No:	Ampisilin	Amoksisilin/Klavulonat	Gentamisin	Piperasilin	Sefazolin	Sefepim	Sefoperazon	Sefotroksim	Sefotaksim	İmipenem	Amikasin	Siprofloksasin	Kotrimoksazol	Sefazidim	Netilmisin	Tobramisin	Tetrasiklin
1	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Dir
2	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Dir
3	Dir	Dir	Dir	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir
4	Dir	Dir	Dir	Du	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Du	Dir	Du	Dir	Dir	Du	Du	Dir

Ampisilin (10 μ g), amoksisilin-klavulonat (20/10 μ g), sefazolin (30 μ g), sefuroksim (30 μ g), seftazidim (30 μ g), sefooperazon (75 μ g), seftriakson (30 μ g), sefepim (30 μ g), piperasilin (100 μ g), aztreonam (30 μ g), imipenem (10 μ g), gentamisin (10 μ g), amikasin (30 μ g), netilmisin (30 μ g), tobramisin (10 μ g), siprofloksasin (5 μ g), tetrasiklin (30 μ g), kloramfenikol (30 μ g), ve trimetoprim-sulfometoksazol (1.25/23.75 μ g) içeren diskler kullanıldı.

Balgam örneklerinden izole edilen 4 *Klebsiella pneumoniae* kökeninin β -laktamaz üretimi çift disk sinerji yöntemi ile araştırılmıştır. 4 *Klebsiella pneumoniae* kökeninden 1 tanesinde (%25) geniş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) varlığı tespit edilmiştir. İnduklenebilen β -laktamaz (İBL) varlığı tespit edilmemiştir (Tablo 27).

Tablo 27: *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinin β -laktamaz üretimi:

ESBL üreten köken sayısı	1 (%25)
ESBL üretmeyen köken sayısı	3 (%75)
Toplam köken sayısı	4

ESBL üreten ve üretmeyen *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinin antimikrobiklere karşı direnç durumları tablo 28'de özetlenmiştir.

Tablo 28: İzole edilen 4 *Klebsiella pneumoniae* kökeninin çeşitli antimikrobik maddelere *in-vitro* direnç durumları:

Antimikrobik madde	ESBL üreten kökenler Dirençli %	ESBL üretmeyen kökenler Dirençli %
Ampisilin	25	75
Amoksisilin-Klavulonat	25	75
Sefazolin	25	75
Sefuroksim	25	75
Sefoperazon	25	0
Seftazidim	25	75
Seftriakson	25	0
Piperasilin	0	0
Aztreonam	25	25
İmipenem	0	0
Gentamisin	25	50
Amikasin	0	25
Netilmisin	0	50
Siprofloksasin	25	0
Tetrasiklin	25	75
Kloramfenikol	25	75
Kotrimoksazol	25	50

b) *Pseudomonas aeruginosa*

Balgam örneklerinden izole edilen 4 (%4.5) *Pseudomonas aeruginosa* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4, Vol.18, No.1) standartlarına uygun olarak agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 29'da gösterilmiştir:

Tablo 29: İzole edilen 4 *Pseudomonas aeruginosa* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılıkları:

Hasta No:	Ampisilin	Amoksisilin/Klavulonat	Gentamisin	Piperasilin	Sefazolin	Sefepim	Sefoperazon	Sefuroksim	Sefotaksim	İmipenem	Amikasin	Siprofloksasin	Kotrimoksazol	Seftazidim	Netilmisin	Tobramisin	Tetrasiklin	Kloramfenikol
1	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Dir
2	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Dir	Dir
3	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir
4	Dir	Dir	Dir	Du	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir

Ampisilin (10 µg), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), sefazolin (30 µg), sefuroksim (30 µg), seftazidim (30 µg), sefoperazon (75 µg), seftriakson (30 µg), sefepim (30 µg), piperasilin (100 µg), aztreonam (30 µg), imipenem (10 µg), gentamisin (10 µg), amikasin (30 µg), netilmisin (30 µg), tobramisin (10 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), ve trimetoprim-sulfometoksazol (1.25/23.75 µg) içeren diskler kullanıldı.

Balgam örneklerinden izole edilen 4 *Pseudomonas aeruginosa* kökeninin β -laktamaz üretimi çift disk sinerji yöntemi ile araştırılmıştır. 4 *Pseudomonas aeruginosa* kökeninden 1 tanesinde (%25) ESBL varlığı tespit edilmiştir. İBL varlığı tespit edilmemiştir (Tablo 30).

Tablo 30: *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin β -laktamaz üretimi:

ESBL üreten köken sayısı	1 (%25)
ESBL üretmeyen köken sayısı	3 (%75)
Toplam köken sayısı	4

ESBL üreten ve üretmeyen *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antimikrobiklere karşı direnç durumları tablo 31’de özetlenmiştir.

Tablo 31: İzole edilen 4 *Pseudomonas aeruginosa* kökeninin çeşitli antimikrobik maddelere *in-vitro* direnç durumları:

Antimikrobik madde	ESBL üreten kökenler Dirençli %	ESBL üretmeyen kökenler Dirençli %
Ampisilin	25	75
Amoksisilin-Klavulonat	25	75
Sefazolin	25	75
Sefuroksim	25	75
Sefoperazon	25	0
Seftazidim	25	50
Seftriakson	25	50
Piperasilin	0	0
Aztreonam	25	50
İmipenem	0	0
Gentamisin	0	25
Amikasin	0	25
Netilmisin	0	50
Siprofloksasin	25	25
Tetrasiklin	25	75
Kloramfenikol	25	75
Kotrimoksazol	25	75

c) *Escherichia coli*

Balgam örneklerinden izole edilen 3 (%3.4) *Escherichia coli* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4, Vol.18, No.1) standartlarına uygun olarak agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 32’de gösterilmiştir:

Tablo 32: İzole edilen 3 *Escherichia coli* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılıkları:

Hasta No:	Ampisilin	Amoksisilin/Klavulonat	Gentamisin	Piperasilin	Sefazolin	Sefepim	Sefoperazon	Sefuroksim	Sefotaksim	İmipenem	Amikasin	Siprofloksasin	Kotrimoksazol	Seftazidim	Netilmisin	Tobramisin	Tetrasiklin	Kloramfenikol
1	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Dir
2	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Dir
3	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Dir	Du	Dir	Dir	Dir	Dir

Ampisilin (10 µg), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), sefazolin (30 µg), sefuroksim (30 µg), seftazidim (30 µg), sefoperazon (75 µg), seftriakson (30 µg), sefepim (30 µg), piperasilin (100 µg), aztreonam (30 µg), imipenem (10 µg), gentamisin (10 µg), amikasin (30 µg), netilmisin (30 µg), tobramisin (10 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), ve trimetoprim-sulfometoksazol (1.25/23.75 µg) içeren diskler kullanıldı.

Balgam örneklerinden izole edilen 3 *Escherichia coli* kökeninin β-laktamaz üretimi çift disk sinerji yöntemi ile araştırılmıştır. 3 *Escherichia coli* kökeninde ESBL veya İBL varlığı tespit edilmemiştir.

Escherichia coli kökenlerinin antimikrobiklere karşı direnç durumları tablo 33'te özetlenmiştir.

Tablo 33: İzole edilen 3 *Escherichia coli* kökeninin çeşitli antimikrobik maddelere *in-vitro* direnç durumları:

Antimikrobik madde	Dirençli kökenler %
Ampisilin	33
Amoksisilin-Klavulonat	33
Sefazolin	33
Sefuroksim	33
Sefoperazon	0
Seftazidim	0
Seftriakson	33
Piperasilin	0
Aztreonam	33
İmipenem	0
Gentamisin	33
Amikasin	33
Netilmisin	33
Siprofloksasin	0
Tetrasiklin	100
Kloramfenikol	100
Kotrimoksazol	67

d) *Enterobacter aerogenes*

Balgam örneklerinden izole edilen 2 (%2.3) *Enterobacter aerogenes* kökeninin

antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4,Vol.18,No.1) standartlarına uygun olarak agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 34'te gösterilmiştir:

Tablo 34: İzole edilen 2 *Enterobacter aerogenes* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılıkları:

Hasta No:	Ampisilin	Amoksisilin/Klavulonat	Gentamisin	Piperasilin	Sefazolin	Sefepim	Sefoperazon	Sefuroksim	Sefotaksim	Imipenem	Amikasin	Siprofloksasin	Kloramfenikol	Seftazidim	Netilmisin	Tobramisin	Tetrasiklin
1	Dir	Dir	Dir	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir
2	Dir	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du	Dir	Du	Dir	Dir	Dir

Ampisilin (10 µg), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), sefazolin (30 µg), sefuroksim (30 µg), seftazidim (30 µg), sefoperazon (75 µg), seftriakson (30 µg), sefepim (30 µg), piperasilin (100 µg), aztreonam (30 µg), imipenem (10 µg), gentamisin (10 µg), amikasin (30 µg), netilmisin (30 µg), tobramisin (10 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), ve trimetoprim-sulfometoksazol (1.25/23.75 µg) içeren diskler kullanıldı.

Balgam örneklerinden izole edilen 2 *Enterobacter aerogenes* kökeninin β-laktamaz üretimi çift disk sinerji ile araştırılmıştır. 2 *Enterobacter aerogenes* kökeninden 1 tanesinde (%25) ESBL varlığı tespit edilmiştir. İBL varlığı tespit edilmemiştir (Tablo 35).

Tablo 35: *Enterobacter aerogenes* kökenlerinin β-laktamaz üretimi:

ESBL üreten köken sayısı	1 (%50)
ESBL üretmeyen köken sayısı	1 (%50)
Toplam köken sayısı	2

ESBL üreten ve üretmeyen *Enterobacter aerogenes* kökenlerinin antimikrobiklere karşı duyarlılık durumları şu şekilde özetlenmiştir:

- **ESBL üreten köken:** Ampisilin, amoksisilin-klavulonat, sefazolin, sefuroksim, seftazidim, aztreonam, tetrasiklin ve kloramfenikole karşı dirençli, sefoperazon, seftriakson, sefepim, piperasilin, imipenem, gentamisin, amikasin, netilmisin, tobramisin, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfometoksazole karşı duyarlı bulunmuştur.
- **ESBL üretmeyen köken:** Ampisilin, amoksisilin-klavulonat, sefazolin, gentamisin, amikasin, netilmisin, tetrasiklin ve kloramfenikole karşı dirençli, sefuroksim, seftazidim, sefoperazon, seftriakson, sefepim, piperasilin, aztreonam, imipenem, tobramisin, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfometoksazole karşı duyarlı bulunmuştur.

e) *Acinetobacter baumannii*

Balgam örneklerinden izole edilen 1 (%1.1) *Acinetobacter baumannii* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4, Vol.18, No.1) standartlarına uygun olarak agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 36'da gösterilmiştir:

Tablo 36: İzole edilen 1 *Acinetobacter baumannii* kökeninin antimikrobik maddelere duyarlılıkları:

Hasta No:	Ampisilin	Amoksisilin/Klavulonat	Gentamisin	Piperasilin	Sefazolin	Sefepim	Sefoperazon	Sefuroksim	Sefotaksim	İmipenem	Amikasin	Siprofloksasin	Korimoksazol	Seftazidim	Netilmisin	Tobramisin	Tetrasiklin	Kloramfenikol
1	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Dir	Dir

Ampisilin (10 µg), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), sefazolin (30 µg), sefuroksim (30 µg), seftazidim (30 µg), sefoperazon (75 µg), seftriakson (30 µg), sefepim (30 µg), piperasilin (100 µg), aztreonam (30 µg), imipenem (10 µg), gentamisin (10 µg), amikasin (30 µg), netilmisin (30 µg), tobramisin (10 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), ve trimetoprim-sulfometoksazol (1.25/23.75 µg) içeren diskler kullanıldı.

Balgam örneklerinden izole edilen 1 *Acinetobacter baumannii* kökeninin β-laktamaz üretimi çift disk sinerji ile araştırılmıştır. İzole edilen 1 *Acinetobacter baumannii* kökeninde ESBL veya İBL varlığı tespit edilmemiştir.

İzole edilen 1 *Acinetobacter baumannii* kökeni, ampisilin, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfometoksazole dirençli, amoksisilin-klavulonat, sefazolin, sefuroksim, seftazidim, sefoperazon, seftriakson, sefepim, piperasilin, aztreonam, imipenem, gentamisin, amikasin, netilmisin, tobramisin ve siprofloksasine duyarlı bulunmuştur.

5. *Staphylococcus aureus*:

Balgam örneklerinden izole edilen 10 (%11.4) *Staphylococcus aureus* kökeninin metisilin direnci agar tarama testi ile, diğer antimikrobik maddelere direnç durumu agarda disk difüzyon testi ile araştırılmıştır. Kökenlerin 4 (%40)'ünde metisilin direnci tespit edilmiştir (Tablo 37).

Tablo 37: *Staphylococcus aureus* kökenlerinde metisilin direnç durumu:

Metisiline dirençli <i>S.aureus</i> (MRSA) sayısı	4 (%40)
Metisiline duyarlı <i>S.aureus</i> (MSSA) sayısı	6 (%60)
Toplam köken sayısı	10

10 *Staphylococcus aureus* kökeninin diğer antimikrobik maddelere duyarlılık durumu NCCLS (M7-A4, Vol.18, No.1) standartlarına uygun olarak agarda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar tablo 38'de gösterilmiştir:

Tablo 38: İzole edilen *Staphylococcus aureus* kökenlerinin antimikrobik maddelere duyarlılıkları:

Hasta No:	Penisilin	Vankomisin	Klindamisin	Amoksisilin/Klavulonat	Kotrimoksazol	Gentamisin	Siprofloksasin	Kloramfenikol	Rifampisin	Tetrasiklin	Sefazolin	Sefuroksim	Eritromisin
1	Dir	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Dir	Du	Dir	Du
2	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Du	Du
3	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du	Dir
4	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Du	Du
5	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Du	Dir	Du
6	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
7	Dir	Du	Dir	Du	Du	Du	Dir	Du	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir
8	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Du	Dir	Du	Du	Dir	Dir	Dir	Du
9	Dir	Du	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Dir	Dir	Du
10	Dir	Du	Du	Du	Du	Dir	Du	Dir	Dir	Du	Du	Du	Du

Penisilin (10 IU), amoksisilin-klavulonat (20/10 µg), sefazolin (30 µg), sefuroksim (30 µg), eritromisin (15 µg), rifampisin (5 µg), gentamisin (10 µg), siprofloksasin (5 µg), tetrasiklin (30 µg), kloramfenikol (30 µg), klindamisin (2 µg), trimetoprim-sulfometoksazol (1.25/23.75 µg) ve vankomisin (30 µg) içeren diskler kullanılmıştır.

Metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* kökenlerinin antimikrobiklere karşı *in-vitro* direnç durumları tablo 39'da özetlenmiştir.

Tablo 39: *S.aureus* kökenlerinde çeşitli antimikrobiklere *in-vitro* direnç durumu:

Antimikrobik madde	MSSA n: 6	MRSA n:4
	Dirençli %	Dirençli %
Penisilin	67	100
Amoksisilin - Klavulonat	17	50
Vankomisin	0	0
Klindamisin	17	50
Eritromisin	17	25
Kotrimoksazol	17	25
Gentamisin	17	25
Siprofloksasin	17	50
Kloramfenikol	17	25
Rifampisin	33	50
Tetrasiklin	33	50
Sefazolin	17	75
Sefuroksim	33	75

TARTIŞMA

Pnömoniler içinde bulunduğumuz yüzyılda önemli iniş çıkışlar göstermişlerdir. Yüzyılın başlangıcında pnömoni, bir çok infeksiyon etkeninin adı konulmuş, ancak etkili tedavisi olmayan, mortalitesi yüksek, tanının ölüm anlamında algılandığı bir hastalıktır. Yüzyılın ortalarında penisilin ve diğer antibiyotiklerin keşfi ile giderek kolayca tedavi edilebilen, önemsenmeyen, korunulması bile gerekmeyen, ders kitaplarında kısa anlatımlarla geçirtilen bir hastalık olarak görülmüştür. Yüzyılın sonuna doğru geline nokta ise immünitesi baskılanmış hasta grubunun ortaya çıkışı, hastane infeksiyonları ve çok dirençli kökenler, toplumdan edinilen pnömonilerde bile yüksek mortalite ile adeta yüzyılın başlarına, penisilin öncesi döneme dönüştür ⁽¹⁴⁰⁾.

Dünyada pnömoni insidansı 1911 yılından beri düşmektedir. Bu düşüş sulfonamidlerin kullanılmaya başlandığı 1935 yılından beri daha hızlıdır. 1930'lu yıllarda toplumdan edinilen pnömonili hastaların hemen hepsinde etken *Streptococcus pneumoniae* olmasına rağmen ne yazık ki etkin bir tedavi yoktu ⁽⁴⁰⁾. 1990'larda ise durum tersine dönmüştür. Pnömoninin bilinen her etkenine karşı etkin antibiyotikler geliştirilmesine karşın tanı koymada güçlükler ortaya çıkmıştır. Bugün toplumdan edinilen pnömonili hastaların %30-40'ında etken izolasyonu yapılamamaktadır.

Eskiye oranla günümüzde pnömoniye yakalanma riski taşıyan toplum kesimleri farklılaşmıştır. Birçok ülkede 60 yaş ve üzerindeki insanlar daha büyük risk altındadırlar. Yaş faktörün yanısıra son 10-15 yıldır HIV infeksiyonunun ortaya çıkışı ve yayılması, başarılı organ nakilleri sonrasında yapılan immünosüpresyon tedavileri de pnömoni oluşumuna zemin hazırlayan faktörlerdir ⁽⁴⁰⁾. O nedenle TEP'li bir hastanın tanı ve tedavisinde hekimin yaklaşımı bilinçli olmalıdır.

Pnömoni, ABD de ölüm nedenleri arasında altıncı, infeksiyondan ölüm nedenleri arasında ise birinci sırayı almaktadır ⁽²³⁾. 1960-1970'li yıllarda ABD de 180.000 kişiyi kapsayan bir çalışmada hastalığın yıllık insidansı %0.12 bulunmuştur ⁽⁵⁰⁾. Mortalite oranı da düşüktür (<%5). Ancak hastaneye yatırılması gerekenlerde bu oran yaklaşık %25'dir. 65 yaş üzeri ise en yüksek düzeye çıkar. 1950-60'larda sabit olan, 1970'lerde azalan mortalite oranı günümüzde ise artma eğilimindedir. Yeni kuşak geniş spektrumlu antibiyotiklere, aşılar ve maliyeti yüksek destekleyici tedavilere karşın özellikle yaşlılarda mortalitenin hala yüksek oluşunun nedenleri tam belirlenememiştir.

Tedavinin iyi planlanmasında erken etyolojik tanı önemlidir. Ancak kapsamlı tanısal incelemelere karşın sorumlu patojen, olguların %50'sinde saptanamaz. Halen bütün potansiyel patojenleri saptayan tek bir test olmadığı gibi, kullanılan her yöntemin de bazı kısıtlayıcı yönleri vardır. Örneğin balgamın Gram yöntemi ile boyanması ve kültürü *S.pneumoniae* varlığı için çelişkili sonuçlar verebilir ⁽⁴⁰⁾.

Toplumdan edinilen pnömoni etkenleri hastanın yaşına ve sağlık durumuna göre değişmektedir. İki ile beş yaş arasında RSV, adenovirüs, influenza, parainfluenza gibi virüsler en sık izole edilen patojenlerdir. Çocuklarda daha nadir görülen bakteriyel pnömoni etkenleri arasında ise *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *S.aureus* gelmektedir. 30 yaş altında *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, influenza virüsleri en sık saptanan etkenlerdir, ayrıca *H.influenzae* ve *Legionella* türleri toplumdan edinilen pnömoninin diğer nedenleri arasındadır. Daha ileri yaşlarda *S.pneumoniae* ön sıraya geçmekte ve bu yaş grubunda

toplumdan edinilen pnömonilerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır ⁽⁶⁹⁾. Yaşlılarda pnömoni sıklığı genç erişkinlere göre 3-5 kat fazla olmaktadır ve pnömonili yaşlı hastaların yaklaşık %90'ında hastanede yatırılarak tedavi gerekmektedir ⁽¹²⁾.

Alt solunum yolları infeksiyonlarında balgamın incelenmesi ile alınan sonuçlar sınırlıdır. Bunun nedeni, balgamın çıkarılması esnasında büyük çapta nazofarinks ve ağız florası ile karışmasıdır. Bununla birlikte belirli yönere yönelmek ve klinikle bağlantılı olarak incelemede bulunmak koşulu ile değerli sonuçlar alınabilir. Özellikle etken mikroorganizmaların antibiyotik direnç özelliklerini bilmek tedavi seçimi için çok önemli bir aşama haline gelmiştir ve bu yüzden TEP'li her hastanın balgamından kültür ve etkene yönelik antibiyogram yapılmalıdır.

Marrie ve arkadaşları 717 balgam örneği incelemişler ve bunların %47'sinde normal flora bakterileri, %53'ünde patojen mikroorganizma tespit etmişlerdir. Patojen mikroorganizma üretilen örneklerin %89.7'sinde tek etken, %10.3'ünde birden fazla etken tespit etmişlerdir ⁽⁹⁶⁾.

Sullivan ve arkadaşları toplumdan edinilen pnömonili 292 hastanın balgam örneklerinden %43'ünde normal flora bakterileri, %57'sinde etken mikroorganizmalar ⁽¹³⁵⁾, Riquelme ve arkadaşları 101 balgam örneğinden %57.4'ünde normal flora bakterileri, %42.6'sında patojen mikroorganizmalar ⁽¹²⁵⁾, Koyama ve arkadaşları 188 balgam örneğinden %43.6'sında normal flora bakterileri, %56.4'ünde patojen mikroorganizmalar ⁽⁶⁷⁾, Andreeva ve arkadaşları 617 balgam örneğinden %59.6'sında normal flora bakterileri, %40.4'ünde ise etken olan mikroorganizmalar tespit etmişlerdir ⁽⁸⁾.

Çetin ve arkadaşları 1960-1970 yılları arasında İstanbul'da 3448 balgam örneğinden %55.2 normal flora bakterileri, %44.8 etken olan mikroorganizmalar izole etmişlerdir ⁽³³⁾.

Ağaçfıdan ve arkadaşları İstanbul'da 1987 ile 1990 yılları arasında 7403 balgam örneği incelemişler ve bunların %68.4'ünde normal flora bakterileri, %31.3'ünde patojen mikroorganizma tespit etmişlerdir. Patojen mikroorganizma üretilen örneklerin %91.7'sinde tek etken, %8.2'sinde iki etken tespit etmişlerdir ⁽¹⁾.

Güriz ve arkadaşları 1993-1994 yılları arasında Eskişehir'de 325 balgam örneğinden %77.5 normal flora bakterileri, %22.5 oranında etken mikroorganizmalar izole etmişlerdir ⁽⁵⁸⁾.

Öneş ve arkadaşları 1995'de İstanbul'da çocuk yaş grubunda toplumdan edinilen pnömonili 30 hastanın balgam örneklerinde %33 oranında normal flora bakterileri, %67 oranında etken mikroorganizmalar izole etmişlerdir ⁽¹¹⁵⁾.

Çalışmamızda toplumdan edinilen pnömoni ön tanısı almış 241 hastanın balgam örnekleri Gram boyaması ve kültür yöntemi ile incelenmiştir. Kültürlerin 153 (%63.5)'ünde normal flora bakterileri izole edilmiş, 88 (%36.5)'inde patojen bakteriler tespit edilmiştir. Örneklerin 70 (%79.5)'inde tek etken üretilirken, 18 (%20.5)'inde iki etken üretilmiştir.

Bildirilen çalışmalarda da görüldüğü gibi balgam örneklerinin kültür sonuçları ve etkeni tespit etme oranları %22.5 ile %67 arasında değişmektedir. Oranların bu kadar değişik olmasında bir çok faktörün etken olabileceği olasıdır; hastaların kültürden evvel

herhangi bir antimikrobik madde kullanmaları, kaliteli olmayan balgam örneği ile çalışılması, balgamın klinikten mikrobiyoloji laboratuvarına geç ulaşması veya laboratuvarında bekletilmesi gibi. Çalışmamızda 241 hastanın balgam örneklerinden %36.5 oranında patojen bakteri tespit edildi. Bu oran diğer çalışmaların oranları ile uyumlu bulunmuştur.

Pnömonokok pnömoni, tüm pnömonilerin %10-35'inden sorumludur ⁽⁴³⁾. Toplumdan edinilen pnömonilerin en sık izole edilen etkenidir. Erişkinlerin %5-10'unda nazofaringeal florada bulunabilir, kapalı toplumlarda bu oran %60'a kadar yükselmektedir ^(14, 38).

Sullivan ve arkadaşları patojen bakteri tespit ettikleri 167 balgam örneğinden %29.9 oranında ⁽¹³⁵⁾, Porath ve arkadaşları 346 balgam örneğinden %42.8 oranında ⁽¹¹⁹⁾, Marrie ve arkadaşları 377 balgam örneğinden %16.2 oranında *Streptococcus pneumoniae* izole etmişlerdir ⁽⁹⁶⁾.

Riquelme ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada incelenen ve patojen bakteri tespit ettikleri balgam örneklerinin %44'ünde ⁽¹²⁵⁾, Koyama ve arkadaşlarının inceledikleri balgam örneklerinde %25.5'inde ⁽⁶⁷⁾, Andreeva ve arkadaşları %33'ünde ⁽⁸⁾, Fang ve arkadaşları ise %15.3'ünde ⁽⁴⁶⁾ *Streptococcus pneumoniae* izole edilmiştir.

Öztürk ve arkadaşları 1991'de İstanbul'da 20 toplumdan edinilen alt solunum yolları infeksiyonu olan erişkin hastaların balgam örneklerinde %20 oranında *Streptococcus pneumoniae* izole etmişlerdir ⁽¹¹⁷⁾.

Öneş ve arkadaşları 1995'te İstanbul'da çocuk yaş grubunda toplumdan edinilen pnömonili 30 hastanın balgam örneklerinde %33 oranında *Streptococcus pneumoniae* izole etmişlerdir ⁽¹¹⁵⁾.

Yılmaz ve arkadaşları 1995'te İstanbul'da 26 erişkin alt solunum yolları infeksiyonu olan hastanın balgam örneklerinde %34.6 oranında *Streptococcus pneumoniae* izole etmişlerdir ⁽¹⁵¹⁾.

Çalışmamızda patojen bakteri tespit edilen 88 balgam örneğinden 36 (%40.9)'sında *Streptococcus pneumoniae* izole edilmiştir.

Son 5 yıl içinde, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*'nin insidansı tehlikeli bir boyutta artmaya başlamıştır. Penisiline dirençli pnömokoklar her kıtada izole edilmekle birlikte, en yüksek direnç insidansları Güney Afrika, Güney Amerika, İspanya, Doğu Avrupa, Yeni Gine ve Kore'den bildirilmektedir. 1980'lerin başlarında Fransa, İspanya, Yeni Gine, Şili, Brezilya, Güney Afrika, Meksika ve Alaska'nın bazı bölgelerinde pnömokokların %10'undan fazlası penisiline karşı direnç geliştirmiş durumdaydı. Bu oranların son on yıl boyunca artmaya devam etmiş olması, şu anda bazı ülkelerde pnömokokların %50'ye varan oranlarının penisiline dirençli olmaları şaşırtıcı değildir. Penisiline dirençli pnömokokların ülkeden ülkeye, kıtadan kıtaya yayılması bu sorunu daha da alevlendirmiştir ^(9, 32, 57, 85, 116, 138).

Şu anda dünya çapında en yüksek penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* insidansı Kore'dedir. Bu ülkede izolatların %70'e varan oranları orta ya da yüksek düzeyde penisilin direnci geliştirmişlerdir ⁽⁹⁾. Avrupa'da penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* oranları en yüksek İspanya, Macaristan ve Romanya'dan bildirilmiştir. İspanya'da 1973'te

%3 olan direnç oranının 1987'de %45'lere ulaştığı, bu kökenlerinin de %10-20'sinin yüksek dirençli kökenler olduğu bildirilmektedir. Macaristan'da izolatların %58'i; çocuk hasta izolatların da %70'inin dirençli olduğu bildirilmiştir. Bazı ülkelerde *S.pneumoniae*'nin penisilin direnci fazla görülmekte, ayrıca çocuk hastalarda bu direnç daha fazla bulunmaktadır. Araştırmacılar, *Streptococcus pneumoniae* kökenlerindeki direnç sıklığını bu ülkelerde ve çocuk yaş grubunda penisilinin yaygın kullanımına bağlamakta, bunu da dirençli mutantların seleksiyonu ile açıklamaktadırlar ⁽¹³⁶⁾.

Sonuçta tüm dünyada penisiline dirençli *S.pneumoniae* prevalansı artmakta olduğundan, özellikle de toplumdan edinilen pnömoni hastalarda antibiyotik seçiminden önce mutlaka antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir.

Slovakya'da Pnömonok Çalışma Grubu 1997 yılında çok merkezli çalışma sonucunda genel hasta örneklerinden 4018 *Streptococcus pneumoniae* kökenini izole etmiştir. Bunların, bölgelere değişiklikler göstermekle birlikte penisiline dirençli olanları %3.4 ile %8.5 olarak tespit edilmiştir ⁽¹²²⁾.

Ülkemizde ise bu konuyla ilgili çalışma sayısı pek fazla değildir. Tunçkanat ve arkadaşları 1992'de Ankara'da orta düzeyde penicilin direncini %26, yüksek düzeyde penicilin direncini ise %7 oranlarında bildirmişlerdir ⁽¹³⁸⁾.

Öngen ve arkadaşları 1992 yılında İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen 35 *S.pneumoniae* kökeninde %23 oranında penisiline orta düzeyde direnç bulmuşlar ⁽¹¹⁶⁾.

1994 ve 1995 tarihleri arasında yapılan çalışmada Çavuşoğlu İzmir'de *S.pneumoniae* kökenlerinin penisiline direnç oranını %32 ⁽³²⁾, Gür ve arkadaşları ise %47 olarak bulmuşlardır ⁽⁵⁷⁾.

Çalışmamızda izole edilen 36 *Streptococcus pneumoniae* kökeninden 32'si (%88.8) penisiline duyarlı, 2'si (%5.6) orta düzeyde dirençli, 2'si (%5.6) ise yüksek düzeyde dirençli olarak bulunmuştur.

Balgamdan *Streptococcus pneumoniae*'nin izole etme ve TEP'de etken olarak gösterebilme oranları çok değişkendir. Örnek olarak gösterilen çalışmalarda da görüldüğü gibi bu oran %15.3 ile %44 arasında değişmektedir. Dünyada gittikçe yükselen oranda penisiline dirençli kökenler bildirilmektedir. Türkiye'de bu konuda az sayıda çalışma olduğundan dolayı penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* kökenleri hakkında fikir edinmek zordur. Ulaşabildiğimiz çalışmaların sonuçlarından da görüldüğü gibi penisiline orta düzeyde dirençli kökenlerinin oranları %23 ile %47 arasında değişmektedir. Yüksek düzeyde penisilin direnci ise %7 dolayında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda *Streptococcus pneumoniae*'nin balgamdan izole etme oranı %40.9 olarak bulunmuş ve diğer çalışmaların oranları ile uyumludur. Yaptığımız incelemede %5.6 oranında orta düzeyde penisilin direnci ve yine %5.6 oranında yüksek düzeyde penisilin direnci bulunmuştur. Özellikle orta düzey direncinde bulduğumuz oran Türkiye'de bulunan oranlarla kıyaslandığında daha düşüktür. Bu düşük oran ülkemizde toplumdan edinilen pnömoni erişkin yaş grubunda penisilinin yaygın kullanılmaması ve bundan dolayı dirençli mutantların seleksiyonu daha az olması ile izah edilebilir.

M.catarrhalis çocuklarda orta kulak iltihabından bronşite kadar ve yetişkinlerde de pnömoni gibi ciddi infeksiyon hastalıklarına sebep olan bir bakteridir. Bu bakteri nadiren de

meninjit, sepsisemi, bakteriyemi, sinüzit, konjunktivit, nefrit ve septik artrit yapabilmektedir. *M.catarrhalis* üst solunum yolunun normal florasının bir parçasıdır ⁽¹⁰⁵⁾.

Ferrer Marcellies ve arkadaşları toplumdan edinilen pnömonili ve patojen bakteri tespit ettikleri 60 hastanın balgam örneklerinden %46.6 oranında *Moraxella catarrhalis* izole etmişlerdir. Kökenlerin %86.6'sında β -laktamaz varlığı bulunmuş. Hastaların %23'de *Moraxella catarrhalis* ile birlikte *Streptococcus pneumoniae*, %21'de de *Haemophilus influenzae* ile birlikte izole edilmiştir ⁽⁴⁷⁾.

Chong ve arkadaşları toplumdan edinilen pnömonili ve patojen bakteri tespit ettikleri 397 hastanın balgam örneklerinden %11.4 oranında *Moraxella catarrhalis* izole etmişlerdir. Bunların %83'ünde β -laktamaz üretimi tespit edilmiştir ⁽²⁵⁾.

Güriz ve arkadaşları 1993-1994 yılları arasında Eskişehir'de toplumdan edinilen pnömonili ve patojen bakteri tespit ettikleri 73 hastanın balgam örneklerinden %20.6 oranında ⁽⁵⁸⁾, Mehr ve arkadaşları 1995 yılında İzmir'de 8 hastanın balgam örneklerinden %12.5 oranında ⁽⁹⁵⁾, Öneş ve arkadaşları 1995 yılında İstanbul'da çocuk yaş grubunda 30 hastanın balgam örneklerinden %6 oranında ⁽¹¹⁵⁾, Yılmaz ve arkadaşları 1995 yılında İstanbul'da 26 hastanın balgam örneklerinden %3.8 oranında *Moraxella catarrhalis* izole etmişlerdir ⁽¹⁵¹⁾.

Mamal Torun ve arkadaşları 1998'de İstanbul'da alt solunum yolları infeksiyonu olan hastaların balgam örneklerinden izole edilen 25 *Moraxella catarrhalis* kökeninde %64 oranında β -laktamaz varlığı tespit etmişlerdir ⁽⁸⁴⁾.

Çalışmamızda 19 (%21.6) *Moraxella catarrhalis* kökeni izole edilmiştir. Bunların 15'inde (%79) β -laktamaz varlığı tespit edilmiştir.

Moraxella catarrhalis'in balgam örneklerinden izole edilme oranı gösterilen çalışmalarda %3.8 ile %46 arasında değişmektedir. *M.catarrhalis* kökenlerinde araştırılan β -laktamaz varlığı da değişik araştırmacılara göre %64 ile %86.6 arasındadır. Bizim çalışmamızda *Moraxella catarrhalis*'in balgamdan izole edilme oranı %21.6 olarak bulunmuş, ayrıca bu kökenlerde %79 oranında β -laktamaz varlığı tespit edilmiştir ve diğer çalışmaların oranları ile uyumludur.

H.influenzae, dünya ve ülkemiz için önemli patojenlerden birini oluşturmaktadır. Başta nazofarinks olmak üzere insanın üst solunum yollarının mukoza yüzeylerine yerleşen *H.influenzae*'nin bu bölgede kolonileşmesi; bu bölgeye komşu bölgeler (örneğin akciğer) ve olası bir sistem hastalığı ve ayrıca duyarlı insanlar için infeksiyon kaynağı oluşturması açısından önemlidir ^(81, 102, 132).

Sullivan ve arkadaşları patojen bakteri tespit ettikleri ve toplumdan edinilen pnömonili 167 hastanın balgam örneğinden %8.4 oranında ⁽¹³⁵⁾, başka bir çalışmada Marrie ve arkadaşları %10.9 oranında *Haemophilus influenzae* izole etmişlerdir ⁽⁹⁶⁾.

Riquelme ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada incelenen ve patojen bakteri tespit ettikleri balgam örneklerinin %18.5'inde ⁽¹²⁵⁾, Koyama ve arkadaşlarının inceledikleri balgam örneklerinde %16'sında ⁽⁶⁷⁾, Andreeva ve arkadaşları %21'inde ⁽⁸⁾, Fang ve arkadaşları ise %10.9'unda ⁽⁴⁶⁾ *Haemophilus influenzae* izole edilmiştir.

Yurdumuzda bu bakterinin üretilmesi konusunda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan çalışmalar ve özellikle de Müzeyyen Mamal Torun tarafından yapılan çeşitli yayınlardan sonra *Haemophilus influenzae* ülkemizde de ilgi ile üzerinde çalışılan bir konu olmuştur ^(2, 76, 77, 78, 79, 80, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 149, 150).

Mamal Torun ve arkadaşları 1985-1991 yılları arasında İstanbul'da yaptıkları incelemede alt solunum yolları infeksiyonu ön tanısı olan çocuk hastalardan 9 (5'i serotip b), erişkin hastalarda 71 (33'ü serotip b), 1992-1994 yılları arasında erişkin yaş grubu hastalarda 236 (97'si serotip b), 1995-1997 yılları arasında yine çocuklarda 42, erişkinlerde ise 272 (106'sı serotip b) *Haemophilus influenzae* izole etmişlerdir ^(86, 87, 89).

Öztürk ve arkadaşları 1991'de İstanbul'da toplumdan edinilen alt solunum yolları infeksiyonu olan 20 erişkin hastaların balgam örneklerinde %20 oranında *Haemophilus* cinsi bakterileri izole etmişlerdir ⁽¹¹⁷⁾.

Ekici ve arkadaşları 1995'te Bursa'da gelen balgam örneklerinden %0.76 oranında *Haemophilus influenzae*, %4.6 *Haemophilus parainfluenzae*, %0.59 *Haemophilus haemolyticus*, %0.59 *Haemophilus aphrophilus* ve %0.25 *Haemophilus segnis* izole etmişlerdir ⁽³⁹⁾.

Öneş ve arkadaşları 1995'te İstanbul'da çocuk yaş grubunda toplumdan edinilen pnömonili 30 hastanın balgam örneklerinden %3 oranında *Haemophilus influenzae* izole etmişlerdir ⁽¹¹⁵⁾.

Yılmaz ve arkadaşları 1995'te İstanbul'da 26 erişkin alt solunum yolları infeksiyonu olan hastanın balgam örneklerinde %3.8 oranında *Haemophilus influenzae* izole etmişlerdir ⁽¹⁵¹⁾.

Mamal Torun ve arkadaşları 1998'de İstanbul'da alt solunum yolları infeksiyonu olan hastaların balgam örneklerinden 110 *Haemophilus influenzae* kökeni izole etmişlerdir. Kökenlerin %53.6'sı serotip b olarak tanımlanmış ve bunlarda %13.5 oranında β-laktamaz varlığı tespit edilmiştir. Tiplendirilemeyen kökenlerde β-laktamaz varlığı %7.8 olarak bulunmuştur ⁽⁹¹⁾.

Çalışmamızda 16 (%18.2) *Haemophilus influenzae* kökeni izole edilmiştir. Bunların 6'si (%37.5) tip b, 10'u (%62.5) tiplendirilemeyen kökenlerden ibarettir. İzole edilen kökenlerden 2 tanesi (%12.5) *Haemophilus influenzae* tip b, 1 tanesi (%6.3) tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* olmak üzere toplam 3 kökende (%18.8) β-laktamaz varlığı tespit edilmiştir.

Yaptığımız incelemelerde 3 (%3.4) *Haemophilus parainfluenzae* ve 2 (%2.3) *Haemophilus parahaemolyticus* kökeni izole edilmiştir. Kökenlerin hiç birinde β-laktamaz varlığı tespit edilmemiştir.

Haemophilus influenzae'in balgam örneklerinden izole edilme oranı gösterilen çalışmalarda da görüldüğü gibi %0.76 ile %21 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda *Haemophilus influenzae*'in balgamdan izole edilme oranı %18.2 olarak bulunmuş (%37.5'i tip b, %62.5'i ise tiplendirilemeyen kökenlerdir). Ayrıca tip b kökenlerde %12.5 ve

tiplendirilemeyen kökenlerde %6.3 oranında β -laktamaz varlığı tespit edilmiştir ve diğer çalışmaların oranları ile uyumlu bulunmuştur.

Haemophilus parainfluenzae ve *Haemophilus parahaemolyticus* kökenleri alt solunum yolları infeksiyon etkenleri arasında genellikle kabul edilmemektedir. Yaptığımız çalışmada %3.4 (3 köken) oranında *Haemophilus parainfluenzae* ve %2.3 (2 köken) oranında *Haemophilus parahaemolyticus* izole edilmiştir. Çalışma sırasında bu hastalara ait balgam örneklerinin Gram boyamalarında çok sayıda (baskın denilebilecek kadar) gram negatif kokobasil veya ince kısa çomaklar şeklinde bakteriler görülmüştür. Kültürde de diğer sıklıkla kabul edilen bakteriyel etkenlerin olmaması ve bu kökenlerin çukulatamsı agar besiyerinde baskın üremelerinden dolayı o hastalarda muayene eden hekim ile görüşüldükten sonra etken olarak kabul edilmelerine neden olmuştur.

Gram negatif çomak pnömonileri konak savunması zayıflamış hastalarda ortaya çıkar. Hastanede edinilmiş pnömonilerin büyük bir bölümünü bu bakteriler oluşturur; toplumda edinilmiş pnömonilerde de arasıra etken olurlar. En çok risk altında olanlar, alkolikler, diyabetikler ve yaşlılardır. Konak savunması normal olanlar için bir risk söz konusu değildir⁽⁷³⁾.

Kolonize hastalarda genellikle tek bir bakteri türü bulunur. Antibiyotik tedavisi, gram negatif enterik çomakların farinkste kolonizasyonunu kolaylaştıran önemli bir etmendir. En sık karşılaşılan türler, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır⁽⁶²⁾.

Riquelme ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada incelenen ve patojen bakteri tespit ettikleri balgam örneklerinin %5'inde⁽¹²⁵⁾, Marrie ve arkadaşları %13.5'inde⁽⁹⁶⁾, Andreeva ve arkadaşları %15'inde⁽⁸⁾, Fang ve arkadaşları ise %4.9'unda⁽⁴⁶⁾ aerop gram negatif çomaklar izole edilmiştir.

Öztürk ve arkadaşları 1991'de İstanbul'da toplumdan edinilen alt solunum yolları infeksiyonu olan 20 erişkin hastanın balgam örneklerinden %15 oranında aerop gram negatif çomaklar izole etmişlerdir. Olguların %66.7'si *Pseudomonas aeruginosa*, %33.3'ü *Klebsiella pneumoniae* olarak tespit edilmiştir⁽¹¹⁷⁾.

Öneş ve arkadaşları 1995'te İstanbul'da çocuk yaş grubunda toplumdan edinilen pnömonili 30 hastanın balgam örneklerinden %3 oranında aerop gram negatif çomaklar izole etmişlerdir⁽¹¹⁵⁾.

Çınar ve arkadaşları 1995'te İstanbul'da alt solunum yolları infeksiyonu olan 150 erişkin hastanın balgam örneklerinden %2 oranında aerop gram negatif çomaklar izole etmişlerdir. Olguların %66.7'si *Pseudomonas aeruginosa*, %33.3'ü *Escherichia coli* olarak tespit edilmiştir⁽⁶²⁾.

Çalışmamızda 14 (%15.9) aerop gram negatif çomaklar izole edilmiştir. Bunların 4'ü (%4.5) *Klebsiella pneumoniae*, 4'ü (%4.5) *Pseudomonas aeruginosa*, 3'ü (%3.4) *Escherichia coli*, 2'si (%2.3) *Enterobacter aerogenes* ve 1'i (%1.1) *Acinetobacter baumannii* olarak bulunmuştur. 4 *K.pneumoniae* kökeninden 1'inde (%25), 4 *P.aeruginosa* kökeninden 1'inde (%25), 2 *E.aerogenes* kökeninden 1'inde (%50) β -laktamaz varlığı

(ESBL) tespit edilmiştir. *Escherichia coli* ve *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde β -laktamaz varlığı tespit edilmemiştir.

Aerop gram negatif çomakların balgam örneklerinden izole edilme oranı bildirilen çalışmalarda da görüldüğü gibi %2 ile %15 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda aerop gram negatif çomakların balgamdan izole etme oranı %15.9 olarak bulunmuştur ve diğer çalışmalarla üst sınırına yakın da olsa uyumludur.

Aerop gram negatif çomak kökenlerinin dünyada ve Türkiye’de araştırılan β -laktamaz varlığı (ESBL ve İBL) da hızla yükselmektedir. Antibiyotik kullanımı olduğu sürece bir yandan β -laktamaz sentezleyen kökenlerde artış olacak, bir yandan da karşımıza yeni β -laktamazlar çıkacaktır. Antibiyotiklerin kısıtlı kullanımı, infeksiyon kontrol önlemlerinin her hastanede uygulanması, direnç ile ilgili antibiyotik surveyans çalışmalarının her mikrobiyolojik merkezde devamlı yapılması bu enzimlere bağlı β -laktam direncinin azaltacak önlemlerden bazılarıdır. Çalışmamızda aerop gram negatif çomak kökenlerinde değişik oranlarda genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) varlığı tespit edilmiştir. *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde %25, *Pseudomonas aeruginosa*’da %25, *Enterobacter aerogenes*’de ise %50 oranında tespit edilmiştir. Oranların nispeten düşük olması çalışılan az sayıda kökenden ve ayrıca incelenen hasta grubunun hastanede tedavi görmeyen (toplumdan edinilen) sınıftan olmaları ile izah edilmiştir.

S.aureus, grip, kızamık ve benzeri bir viral infeksiyon geçiren hastalarda ya da stafilokoksik endokarditteki embolik olaylar sonucunda pnömoniye neden olabilir. Bunlar dışında toplumda edinilmiş pnömoninin olağan bir etkeni değildir ve birincil bakteriyel pnömonilerin yaklaşık %1’inden sorumludur. Ayrıca hastanede yatan ve eritici hastalığı olan hastalarda ani ya da sinsi bir pnömoni geliştiğinde etken olarak stafilokokklar da anımsanmalıdır ⁽¹²⁴⁾.

Marrie ve arkadaşları toplumdan edinilen pnömonili hastaların balgam örneklerinde %13.2 oranında *Staphylococcus aureus* izole etmişlerdir ⁽⁹⁶⁾.

Çınar ve arkadaşları 1995’te İstanbul’da alt solunum yolları infeksiyonu olan 150 erişkin hastaların balgam örneklerinde %0.7 oranında ⁽⁶²⁾. Yılmaz ve arkadaşları 1995’te İstanbul’da alt solunum yolları infeksiyonu olan 26 erişkin hastanın balgam örneklerinde %3.8 oranında *Staphylococcus aureus* izole etmişlerdir ⁽¹⁵¹⁾.

Mamal Torun ve arkadaşları 1998’de İstanbul’da alt solunum yolları infeksiyonu olan hastaların balgam örneklerinden 100 *Staphylococcus aureus* kökeni izole etmişlerdir. Kökenlerin %57’si metisiline dirençli (MRSA) olarak tanımlanmıştır ⁽⁹²⁾.

Çalışmamızda 241 balgam örneğinden 10 (%11.4) *Staphylococcus aureus* kökeni izole edilmiştir. *Staphylococcus aureus*’un balgam örneklerinden izole edilme oranı gösterilen çalışmalarda %0.7 ile %13.2 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda *Staphylococcus aureus*’un balgamdan izole etme oranı %11.4 olarak bulunmuştur ve diğer çalışmalarla uyumludur.

1970’li yıllardan itibaren metisiline dirençli kökenlerin yaygın olarak kullanılan bir çok antibiyotige karşı dirençli hale gelmeye başlamıştır. Multipl antibiyotik direncinin beraberinde getirdiği tedavi güçlüğü ve nozokomiyal epidemilere yol açabilen bir patojen

olması nedeniyle MRSA tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Avrupa ülkelerinde MRSA sıklığı değişik oranlarda seyretmektedir (en fazla İtalya, Fransa ve İspanya'da sırası ile %34.4, %33.6 ve %30.3). Türkiye'de 1987 ile 1995 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde MRSA sıklığı %25 ile %48 arasında bulunmuştur. Ankara Üniversitesi Hastanesinde de yaklaşık aynı dönem içinde MRSA sıklığı %23 ile 45 olarak tespit edilmiştir ⁽³⁴⁾.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde 1996-1998 yılları arasında yapılan araştırmalarda stafilokokların metisiline dirençli kökenlerinin sıklığı %38 ile %71 arasında bulunmuştur ^(92, 93, 94, 117).

Bizim çalışmamızda 4 (%40) MRSA, 6 (%60) MSSA olarak tespit edilmiştir. Ortaya çıkan %40 oranında MRSA sıklığı az sayıda köken ile yapılmış olmasına rağmen tüm bu çalışmalarla uyum içindedir.

Günümüzde *Legionella pneumophila* toplumdan edinilen pnömoni etkenleri arasında en sık rastlanan ilk üç mikroorganizma arasında sayılmaktadır ⁽¹⁵⁷⁾.

Özellikle sigara içimi, kronik akciğer hastalığı, ileri yaş, alkol kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, organ transplantasyonu ve diğer nedenlerle ortaya çıkan immünoşüpresyon hastalığının gelişimi açısından en önemli risk faktörleridir. Ülkemizdeki veriler lejyoner hastalığının tüm pnömoniler arasında %5-10 arası sıklıkta olduğuna işaret etmektedir ⁽¹⁴⁶⁾.

Marrie ve arkadaşları toplumdan edinilen pnömonili hastaların balgam örneklerinde %10.9 oranında *Legionella pneumophila* izole etmişlerdir ⁽⁹⁶⁾.

Çalışmamızda toplumdan edinilmiş pnömoni ön tanısı olan 241 hastanın balgam örnekleri incelenmiştir. Örneklerin hiç birinde *Legionella* cinsi bakterileri üretilmemiştir. *Legionella* infeksiyonunu tanısında kesin yöntem, organizmanın solunum salgılarından izolasyonudur. Kültür *Legionella pneumophila* araştırılmasında kullanılabilecek en duyarlı yöntemdir. Balgam örneklerinin zengin besiyerlerinde uzun süre inkübe edilmesi ile bağlantılı kontaminasyon ve bakterinin L-sistein, taze maya özü ve bir çok boya maddelerinin katılması ayrıca bunların miktarlarındaki en ufak farklılıklardan dahi etkileniyor olması *Legionella pneumophila* kültürünün rutin tanıda sık kullanılmamasına yol açmaktadır. Kültür dışında genellikle bakteriye ait nükleik asit probe kullanımı, idrar ve vücut sıvılarında antijen araştırılması, serumda indirekt floresan antikor testi, direkt floresan antikor testi kullanılmaktadır.

M.pneumoniae pnömonisi tüm yaş gruplarında endemik olarak ortaya çıkar; 3-4 yılda bir de salgınlara neden olur. *M.pneumoniae* 'ye bağlı bronşit, larenjit, faranjit ve otitis media, pnömoniden daha sık görülür. Pnömoni, *M.pneumoniae* ile infekte olan kişilerin %3-10'unda gelişir. Bu da tüm pnömonilerin yaklaşık %5-15'ini oluştur. Yüksek risk gruplarında bu hız iki üç kat daha fazladır. Hastaneye yatırmayı gerektirenlerin oranı, tüm mikoplazma pnömonisi vakalarının %5'inden daha azdır. Mikoplazma pnömonisi daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkar ve bu yaş gruplarında karşılaşılan pnömonilerin üçte birini oluşturur ^(44, 107).

Günümüzde, serolojik yöntemler, *M.pneumoniae* infeksiyonunun rutin tanısında yaygın olarak kullanılmakta, buna nadiren kültür çalışmaları eklenmektedir. Güç üreyen bir

bakteri olan *M.pneumoniae*'nin kültürü, üç-dört haftaya kadar beklemeyi gerektirmesi ve duyarlılığın düşük olması nedeniyle yaygın olarak uygulanmamaktadır ⁽¹³⁾.

Lieberman ve arkadaşları toplumdan edinilen pnömonili hastaların balgam örneklerinde %29.2 oranında *Mycoplasma pneumoniae* izole etmişlerdir ⁽⁷⁴⁾.

Marrie ve arkadaşları toplumdan edinilen pnömonili hastaların balgam örneklerinde %22.8 oranında *Mycoplasma pneumoniae* izole etmişlerdir. Bu çalışmada *Mycoplasma pneumoniae* ile birlikte serolojik olarak *Chlamydia pneumoniae* antikorları da incelenmiş ve bu iki etkenin birlikte bulunma oranı %3.4 olarak tespit edilmiş ⁽⁹⁶⁾.

Koyama ve arkadaşları toplumdan edinilen pnömonili hastaların balgam örneklerinde %25.5 oranında *Mycoplasma pneumoniae* izole etmişlerdir ⁽⁶⁷⁾.

Aydın ve arkadaşları atipik pnömoni ön tanısı konulmuş çocuk ve yetişkin 121 hastanın alt solunum yolları örneklerinde biri çocuk, ikisi yetişkin grupta olmak üzere toplam 3 (%2.5) *M.pneumoniae* kökeni üretmiştir ⁽¹³⁾.

M.pneumoniae kültüründe karşılaşılan sorunlar çeşitli araştırmacılarca bildirilmiştir. Scakni ve arkadaşları polimerize zincir reaksiyonu (PZR) ile pozitif buldukları 20 hastanın ancak birinde *M.pneumoniae* üretebilirken, Lüneberg ve arkadaşları kültür-negatif, antikor-pozitif 19 hastanın 14'ünde PZR ile bakteriyi saptamışlardır ⁽¹³⁾. Çalışmamızda toplumdan edinilmiş pnömoni ön tanısı olan 241 hastanın balgam örnekleri incelenmiş, fakat örneklerin hiç birinde *Mycoplasma* cinsi bakterileri üretilenmemiştir. Duyarlılık düşüklüğünün nedeniyle pratikte florada sık karşılaşılan, zengin besiyerinin uzun süre inkübe edilmesi ile bağlantılı kontaminasyon ve bakterinin at serumu, taze maya özü ve pürifiye agar gibi maddelerin miktarlarındaki en ufak farklılıklardan dahi etkileniyor olması *M.pneumoniae* enfeksiyonunun rutin tanısı için kullanılan yöntemler arasından kültürün çıkarılmasına neden olmuştur. Kültürdeki bu mevcut sorunlar *M.pneumoniae* enfeksiyonlarının tanısında serolojiyi ön plana çıkarır.

İnvaziv A grubu β hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonları uzun yıllardan beri bilinmektedir. Antibiyotik öncesi dönemlerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan bu enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti etkili antibiyotiklerin kullanılmaya başlaması, yaşam koşullarının iyileşmesi ve mikroorganizmanın virülansının azalması nedeniyle giderek azalmıştır. Ancak 1980'li yılların sonlarına doğru ABD ve pek çok Avrupa ülkesinde AGBHS enfeksiyonlarının görülme sıklığında artış olduğunu bildiren raporlar yayınlanmaya başlamıştır ⁽⁵⁾.

Streptococcus pyogenes akut tonsilofarenjitin en sık rastlanan bakteriyel etkeni olmasının yanı sıra çok çeşitli deri ve sistemik enfeksiyonlara da yol açan önemli bir patojen organizmadır. Ayrıca akut romatizmal ateş ve akut glomerülonefrit gibi postenfeksiyöz komplikasyonlar oluşturabilmesi açısından AGBHS'lerin tıbbi mikrobiyolojide ayrı bir önemi vardır. Alt solunum yolları enfeksiyonlarının yeni tarif edilen etkenleri arasında bulunmaktadır ve bu konuda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır ⁽¹²¹⁾. Ayrıca bu bakterinin zaman zaman nazofarinkste bulunmasından dolayı balgam örneklerinde üretilmesi sırasında "etken nazofarinksten geçiş sırasında mı, yoksa balgamdan mı izole edildi" sorusunu gündeme getirmektedir.

Öztürk ve arkadaşları 1991'de İstanbul'da toplumdan edinilen alt solunum yolları infeksiyonu olan 20 erişkin hastanın balgam örneklerinden %20 oranında β hemolitik streptokok izole etmişlerdir ⁽¹¹⁷⁾.

Yılmaz ve arkadaşları 1995'te İstanbul'da alt solunum yolları infeksiyonu olan 26 erişkin hastanın balgam örneklerinden %3.8 oranında β hemolitik streptokok izole etmişlerdir ⁽¹⁵¹⁾.

Çalışmamızda toplumdan edinilmiş pnömoni ön tanısı olan 241 hastanın balgam örnekleri incelenmiştir. Örneklerin hiç birinde β hemolitik streptokok cinsi bakterileri etken olarak gösterilmemiştir.

Chlamydia türleri, hastaneye yatırılan pnömonili hastalarda %1-9 arasında rastlanan bir etkindir. Ayaktan tedavi edilen pnömoniler arasındaki sıklığı da %10'u bulmaktadır. Hastaneye yatırılmış hastalardaki çalışmaların çoğunda *Chlamydia* infeksiyonu tanısı serolojik olarak konulmuştur. Bu eski çalışmalarda infeksiyon etkeninin *C.psittaci* olduğu sanılmışsa da birçoğundan *C.pneumoniae*'nin sorumlu olması güçlü bir olasılıktır ⁽⁵⁵⁾.

Marrie ve arkadaşları toplumdan edinilen pnömonili hastaların serum örneklerinde serolojik olarak %10.7 oranında *Chlamydia pneumoniae* tespit etmişlerdir. Bu çalışmada *Chlamydia pneumoniae* ile birlikte serolojik olarak *Mycoplasma pneumoniae* antikorları da incelenmiş ve bu iki etkenin birlikte bulunma oranı %3.4 olarak tespit edilmiş ⁽⁹⁶⁾.

Çalışmamızda toplumdan edinilmiş pnömoni ön tanısı olan hastaların balgam örnekleri incelenmiştir. 18 hastada muayene eden hekim tarafından anamnez ve klinik bulgulara dayanarak pnömoninin atipik etkenleri ve özellikle *Chlamydia pneumoniae* yönünden şüphelenmesi ile balgamın yanı sıra serum örnekleri de alınmıştır. Bu hastaların serum örnekleri dolaylı floressenz antikor tekniği ile incelenmiş ve 6 hastada (%33.3) anti - *Chlamydia pneumoniae* IgM antikorları tespit edilmiştir.

Chlamydia antijenlerine karşı oluşan antikorların serolojik testlerle saptanması için çeşitli serolojik testler tarif edilmiştir. Halen mikro-immuno-floresan antikorlar (MİF) testi en duyarlı ve özgüdür. Bu yöntemde antijen olarak *C.pneumoniae* kullanılır. MİF antikor titresinde dört kat artışa da 1:16 ve üzerindeki tek bir IgM MİF antikor titresine ya da 1:512 ve üzerindeki tek bir IgG MİF antikor titresine yeni infeksiyon tanısı koydurur. Birincil infeksiyonda bu antikorlar geç belirir. Hastalık başladıktan sonra tanı koydurucu bir titreye ulaşılması, IgM antikorları için 3-4 hafta; IgG antikorları için ise 6-8 hafta geçmesini gerektirir. Reinfeksiyonda IgM antikorları belirmeyebilir ve IgG titreleri hızla yükselir.

Bir çok mikroorganizmanın yaptığı klinik tabloların tanısı ancak serolojik çalışmalar ile konulabilmektedir. Serokonverziyon dönemin başında alınan ilk kan örneği ile yaklaşık 3-4 hafta sonra alınan ikinci kan örneğinin antikor miktarı açısından büyük anlam taşımaktadır. Aradaki antikor titre farkı özellikle 3-4 katı fazla ise bu tablodan sorumlu etken bulunmuştur anlamına gelmektedir. Çalışmamızda seçilen hasta grubundan tüm gayretimize rağmen ancak tek serum örneği alınabilmiştir, bundan dolayı sadece IgM sınıfındaki antikorlar ile araştırılmıştır. Deneylerimizde *Chlamydia pneumoniae* IgM ve *Chlamydia pneumoniae* IgG tayini için dolaylı yöntemin uygulandığı floressenz işaretli ticari bir kit (*Euroimmun, GmbH, D-23510 Lübeck Sonnenberg, Germany*) kullanılmıştır. Hastaların serumları ticari kitin kullanma kılavuzuna göre muamele edilmiş ve sonuçlar üretici firmanın talimatlarına göre değerlendirilmiştir.

SONUÇ

Toplumda edinilmiş pnömoni ciddi bir hastalıktır ve önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Pnömoni, tıbbi bir antite olarak önem taşımaya karşın bildirimi zorunlu bir hastalık değildir ve sonuç olarak pnömoni ile ilgili varolan istatistikler ülkemizde ve dünyada da yetersizdir.

En önemli patojen hâlâ *Streptococcus pneumoniae*'dir. Bunu *Haemophilus influenzae*, aerop gram negatif çomaklar ve *Moraxella catarrhalis* izlemektedir. Son yıllarda özellikle genç hastalarda *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Chlamydia pneumoniae* oranları da gittikçe artmaktadır.

Şubat 1998 - Mayıs 1998 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin çeşitli polikliniklerine başvuran ve toplumdan edinilen pnömoni ön tanısı almış 241 hastanın balgam örnekleri Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında incelenmiştir.

Kültürlerin 153 (%63.5)'ünde normal flora bakterileri izole edilmiş, 88 (%36.5)'inde patojen bakteriler tespit edilmiştir. Örneklerin 70 (%79.5)'inde tek etken üretilirken, 18 (%20.5)'inde iki etken üretilmiştir.

Toplumdan edinilen pnömonili hastaların balgam örneklerinden halen *Streptococcus pneumoniae* üst sıradadır. Yaptığımız çalışmada patojen bakteri tespit edilen 88 balgam örneğinden 36 (%40.9)'sında *Streptococcus pneumoniae* izole edilmiştir. 6 hastada (%33.3) *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* ile, 5 hastada (%27.7) *Moraxella catarrhalis* ile, 2 hastada (%11.1) *Staphylococcus aureus* ile, 1 hastada (%5.5) *Haemophilus parainfluenzae* ile birlikte etken olarak gösterilmiştir. 36 *Streptococcus pneumoniae* kökeninden 32'si (%88.8) penisiline duyarlı, 2'si (%5.6) orta düzeyde dirençli, 2'si (%5.6) ise yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur.

İncelediğimiz balgam örneklerinden 19 (%21.6)'unda *Moraxella catarrhalis* kökeni izole edilmiştir. 5 hastada (%27.7) *Streptococcus pneumoniae* ile birlikte, 1 hastada (%5.5) *Haemophilus parainfluenzae* ile birlikte etken olarak gösterilmiştir. 15 (%79) *Moraxella catarrhalis* kökeninde β -laktamaz varlığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 16 (%18.2) *Haemophilus influenzae* kökeni izole edilmiştir. Bunların 6'si (%37.5) tip b, 10'u (%62.5) tiplendirilemeyen kökenlerden ibarettir. 6 hastada (%33.3) *Streptococcus pneumoniae* ile birlikte, 1 hastada (%5.5) *Haemophilus parainfluenzae* ile birlikte izole edilmiştir. İzole edilen *Haemophilus influenzae* kökenlerden 2 tanesi (%12.5) tip b, 1 tanesi (%6.3) tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* olmak üzere toplam 3 kökende (%18.8) β -laktamaz varlığı tespit edilmiştir.

Aerop gram negatif çomaklar balgamların 14 (%15.9)'ünden izole edilmiştir. Bunların 4'ü (%4.5) *Klebsiella pneumoniae*, 4'ü (%4.5) *Pseudomonas aeruginosa*, 3'ü (%3.4) *Escherichia coli*, 2'si (%2.3) *Enterobacter aerogenes* ve 1'i (%1.1) *Acinetobacter baumannii* olarak bulunmuştur. 1 hastada (%5.5) *Pseudomonas aeruginosa* ile *Staphylococcus aureus* birlikte etken olarak gösterilmiş, başka bir hastada ise (%5.5) *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* birlikte etken olarak gösterilmiş. Dört *K.pneumoniae* kökeninden 1'inde (%25), 4 *P.aeruginosa* kökeninden 1'inde (%25), 2

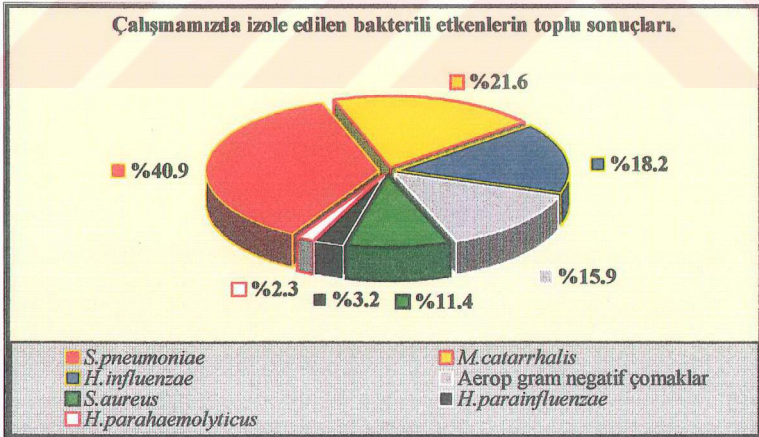
E.aerogenes kökeninden 1'inde (%50) β -laktamaz varlığı (ESBL) tespit edilmiştir. *Escherichia coli* ve *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde β -laktamaz varlığı tespit edilmemiştir.

Üremesi olan balgam örneklerden 10 (%11.4) *Staphylococcus aureus* kökeni izole edilmiştir. 2 hastada (%11.1) *Streptococcus pneumoniae* ile, 1 hastada (%5.5) *Klebsiella pneumoniae* ile, 1 hastada (%5.5) *Pseudomonas aeruginosa* ile birlikte etken olarak gösterilmiştir. *Staphylococcus aureus* kökenlerin 4'ü (%40) metisiline dirençli (MRSA), 6'sı (%60) metisiline duyarlı (MSSA) olarak tespit edilmiştir.

18 hastada muayene eden hekim tarafından anamnez ve klinik bulgulara dayanarak pnömoninin atipik etkenleri ve özellikle *Chlamydia pneumoniae* yönünden şüphelenmesi ile balgamın yanı sıra serum örnekleri de alınmıştır. Bu hastaların serum örnekleri dolaylı floressenz antikor tekniği ile incelenmiş ve 6 hastada (%33.3) anti - *Chlamydia pneumoniae* IgM antikorları tespit edilmiştir.

Toplumdaki edinilmiş pnömoni ön tanısı olan 241 hastanın balgam örnekleri incelenmiş ve örneklerin hiç birinde *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve β hemolitik streptokok cinsi bakteriler etken olarak gösterilmemiştir.

Tedavinin iyi planlanmasında erken etyolojik tanı önemlidir. Ancak kapsamlı tanısal incelemelere karşı sorumlu patojen, olguların %50'sinde saptanamaz. Halen bütün potansiyel patojenleri saptayan tek bir test olmadığı gibi, kullanılan her yöntemin de bazı kısıtlayıcı yönleri vardır. Özellikle etken mikroorganizmaların antibiyotik direnç özelliklerini bilmek tedavi seçimi için çok önemli bir aşama haline gelmiştir ve bu yüzden toplumdaki edinilen pnömoni her hastanın balgamından kültür ve etken yönüne yönelik antibiyogram yapılmalıdır.



ÖZET

Pnömoni gelişmiş ülkelerde mortalite sebeplerinin arasında 6'ncı sırada ve gelişmekte olan ülkelerde hastaneye yatırılma nedenleri arasında ise ilk sırada yer almaktadır. Tedavinin iyi planlanmasında erken etyolojik tanı önemlidir, ayrıca zamanında ve doğru yapılan antimikrobik tedavi bu hastalıkta klinik seyiri önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle etken mikroorganizmaların antibiyotik direnç özelliklerini bilmek tedavi seçimi için çok önemli bir aşama haline gelmiştir ve bu yüzden toplumdan edinilen pnömoni her hastanın balgamından kültür ve etkene yönelik antibiyogram yapılmalıdır.

Bu bilgilerden hareket ederek biz İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Enfeksiyon Polikliniği, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği, İç Hastalıkları Pnömoloji, Genel Dahiliye ve Enfeksiyon Polikliniklerine Şubat 1998 - Mayıs 1998 tarihleri arasında başvuran 241 toplumdan edinilen pnömoni ön tanısı olan hastanın balgam örneklerini etken mikroorganizmalarını ve antimikrobik maddelere olan duyarlılıklarını tespit etmeye çalıştık.

Çalışmamızda toplumdan edinilen pnömoni ön tanısı almış 241 hastanın balgam örnekleri Gram boyaması ve kültür yöntemi ile incelenmiştir. Kültürlerin 153 (%63.5)'ünde normal flora bakterileri izole edilmiş, 88 (%36.5)'inde patojen bakteriler tespit edilmiştir. Örneklerin 70 (%79.5)'inde tek etken üretilirken, 18 (%20.5)'inde iki etken üretilmiştir.

Çalışmamızda en fazla izole edilen etken *Streptococcus pneumoniae* olmuştur. 36 (%40.9) hastada *Streptococcus pneumoniae* tespit edilmiştir. Bunların 6'sında (%33.3) *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* ile, 5'inde (%27.7) *Moraxella catarrhalis* ile, 2'sinde (%11.1) *Staphylococcus aureus* ile, 1'inde (%5.5) *Haemophilus parainfluenzae* ile birlikte etken olarak gösterilmiştir. 36 *Streptococcus pneumoniae* kökeninden 32'si (%88.8) penisiline duyarlı, 2'si (%5.6) orta düzeyde dirençli, 2'si (%5.6) ise yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur.

İncelediğimiz balgam örneklerinden 19 (%21.6)'unda *Moraxella catarrhalis* kökeni izole edilmiştir. 5 hastada (%27.7) *Streptococcus pneumoniae* ile birlikte, 1 hastada (%5.5) *Haemophilus parainfluenzae* ile birlikte etken olarak gösterilmiştir. 15 (%79) *Moraxella catarrhalis* kökeninde β -laktamaz varlığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 16 (%18.2) *Haemophilus influenzae* kökeni izole edilmiştir. Bunların 6'si (%37.5) tip b, 10'u (%62.5) tiplendirilemeyen kökenlerden ibarettir. 6 hastada (%33.3) *Streptococcus pneumoniae* ile birlikte, 1 hastada (%5.5) *Haemophilus parainfluenzae* ile birlikte izole edilmiştir. İzole edilen *Haemophilus influenzae* kökenlerden 2 tanesi (%12.5) tip b, 1 tanesi (%6.3) tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* olmak üzere toplam 3 kökende (%18.8) β -laktamaz varlığı tespit edilmiştir.

Aerop gram negatif çomaklar balgamların 14 (%15.9)'ünden izole edilmiştir. Bunların 4'ü (%4.5) *Klebsiella pneumoniae*, 4'ü (%4.5) *Pseudomonas aeruginosa*, 3'ü (%3.4) *Escherichia coli*, 2'si (%2.3) *Enterobacter aerogenes* ve 1'i (%1.1) *Acinetobacter baumannii* olarak bulunmuştur. 1 hastada (%5.5) *Pseudomonas aeruginosa* ile *Staphylococcus aureus* birlikte etken olarak gösterilmiş, başka bir hastada ise (%5.5) *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* birlikte etken olarak gösterilmiş. Dört

K.pneumoniae kökeninden 1'inde (%25), 4 *P.aeruginosa* kökeninden 1'inde (%25), 2 *E.aerogenes* kökeninden 1'inde (%50) β -laktamaz varlığı (ESBL) tespit edilmiştir. *Escherichia coli* ve *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde β -laktamaz varlığı tespit edilmemiştir.

Üremesi olan balgam örneklerden 10 (%11.4) *Staphylococcus aureus* kökeni izole edilmiştir. 2 hastada (%11.1) *Streptococcus pneumoniae* ile, 1 hastada (%5.5) *Klebsiella pneumoniae* ile, 1 hastada (%5.5) *Pseudomonas aeruginosa* ile birlikte etken olarak gösterilmiştir. *Staphylococcus aureus* kökenlerin 4'ü (%40) metisiline dirençli (MRSA), 6'sı (%60) metisiline duyarlı (MSSA) olarak tespit edilmiştir.

Anamnez ve klinik bulgulara dayanılarak atipik pnömoni ön tanısı konulan 18 hastanın balgam örnekleri yanı sıra serum örnekleri de incelenmiştir. Bu hastalardan 6'sının (%33.3) serum örneklerinde dolaylı floressenz antikor tekniği ile anti - *Chlamydia pneumoniae* IgM antikorları tespit edilmiştir.

Toplumdan edinilmiş pnömoni ön tanısı olan 241 hastanın balgam örneklerinden hiç birinde *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve β hemolitik streptokok cinsi bakteriler etken olarak gösterilmemiştir.

SUMMARY

Pneumonia is the sixth common reason of mortality in the developed countries and the most widespread cause for hospitalisation in developing countries. Antibiotic treatment has greatly altered the clinical outcome in this condition.

Identification and determination of the antimicrobial resistance of the causative organism is important for successful therapy of the disease. These findings prompted us to investigate the rates of causative organisms and antimicrobial resistance of bacteria grown in sputum specimens from 241 patients with community-acquired bacterial pneumonia, who were followed at outpatient clinics of the department of Microbiology and Clinical Microbiology, Pneumology, Internal Diseases of Cerrahpaşa School of Medicine.

All specimens were Gram stained and cultured. A total of 88 (36.5 %) samples yielded pathologic bacteria, and 153 (63.5 %) showed normal flora bacteria. 70 specimens (79.5 %) have grown only one causative organism while 18 (20.5 %) displayed - two pathogens.

Streptococcus pneumoniae was found the most common organism identified (n=36, 40.9 %). 32 strains (88.8 %) of *Streptococcus pneumoniae* organisms were penicillin sensitive, 2 (5.6 %) were moderately sensitive, and 2 (5.6 %) were most resistant to penicillin.

The second most common organism found in sputum specimens was *Moraxella catarrhalis* (n=19, 21.6 %) of which 15 (79 %) showed β -lactamase activity.

In our study 16 (18.2 %) *Haemophilus influenzae* strains were isolated. Of these 6 were (37.5 %) type b, and 10 (62.5 %) were - nontypable. 2 of *Haemophilus influenzae* type b (12.5 %) and one (6.3 %) nontypable (a total number 3, 18.8 %) had β -lactamase activity.

In 14 of samples (15.9 %) aerobic gram-negative bacteria were isolated including 4 (4.5 %) *Klebsiella pneumoniae*, 4 (4.5 %) - *Pseudomonas aeruginosa*, 3 (3.4 %) - *Escherichia coli*, 2 (2.3 %) - *Enterobacter aerogenes*, and one (1.1 %) - *Acinetobacter baumannii*. One *Klebsiella pneumoniae* (25 %), one *Pseudomonas aeruginosa* (25 %), and one *Enterobacter aerogenes* strain (50 %) been shown to have β -lactamase activity (ESBL). *Escherichia coli* and *Acinetobacter baumannii* strains lacked β -lactamase activity.

In 10 of samples (11.4 %) *Staphylococcus aureus* was isolated, 4 of which (40 %) were methicilline resistant (MRSA) and 6 (60 %) - methicilline sensitive (MSSA).

Serum samples of 18 patients were examined by indirect fluorescence antibody technic and 6 subjects were positive for (33.3 %) anti-*Chlamydia pneumoniae* IgM antibodies.

We have not found any *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and β -haemolytic streptococci in sputum specimens from 241 patients with community-acquired pneumonia.

KAYNAKLAR

1. Ağaçfıdan A, Kırkoyun H, Berkiten R. 7403 balgamının retrospektif değeriendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1992; 22: 70.
2. Akçakaya N, Mamal Torun M, Söylemez Y, Sevm R, Çokuğuraş H, Ergin S, Pinçe O: Incidence of H.influenzae in a Day - care Center. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1996; 38: 289.
3. Akova M, Ünal S, Akalın HE. Bakteriyel pnömoniler. İnfeksiyon hastalıkları. Akut bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım. Kanra G, Akalın HA. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1993; 92-109.
4. Akova M. Lejyoner hastalığı. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları. 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul, 1996; 393-396.
5. Akıncı E, Willke Topçu A. İnvazif A grubu streptokok infeksiyonları. *Flora* 1997; 3: 170-74.
6. Ali MY. Histology of the human nasopharyngeal mucosa. *J Anat* 1956; 99: 657.
7. American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae infections. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village IL. 204, 1988
8. Andreeva OV, Bugrova KM, Khmelikova NG, Shmelev Eİ, Putova EV. The potentialities and results of the etiologic diagnosis of acute pneumonias. *Probl Tuberk* 1992; (9-10): 21-3.
9. Appelbaum PC. Dirençli pnömokokların epidemiyolojisi ve in vitro duyarlılıkları. *Pediatric Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi* 1997; 5: 4-11.
- 10.Arseven O, Kılıçaslan Z, Köröğlü A, Eraksoy H. Branhamella catarrhalis pnömonisi. *Tıp Fak Mecm (İstanbul)* 1988; 51: 291.
- 11.Arseven O. Atipik pnömoniler ve klinik. *Klinik Derg* 1994; 7: 117-119.
- 12.Arseven O. Yaşlılarda pnömoni. *Klinik Derg* 1995; 8: 51-54.
- 13.Aydın MD, Yılmaz G, Türkoğlu S, Oğuz F, Arseven O, Anğ Ö, Ağırbaşı H, Karalar S, Sıdal M, Badur S. Atipik pnömonili hastalarda Mycoplasma pneumoniae infeksiyonunun kültür, seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması. *Klinik Derg* 1996; 9(3): 127-130.
- 14.Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. In: Baley and Scott's diagnostic microbiology. 9th ed. Mosby, St. Louis, Missouri; 1994: 334.
- 15.Bartlett JG, Gorbach SL, Finegold SM. The bacteriology of aspiration pneumonia. *Am J Med* 1974; 56: 202-07.
- 16.Bayındır Ü. Toplum kökenli pnömoniler. Uçan ES, eds. Pnömoniler, bir devin uyanışı. 1. baskı, Saray Yayınevi, İzmir, 1995; 2.

- 17.Baysallar M. Haemophilus cinsi bakteriler. Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu kitabı. Ed: Anđ Ö, Mamal Torun M. Türk Mikrobiyoloji Cem Yay 1995; 24: 20.
- 18.Beşiberbellioğlu AB, Görenek L, Kaya G, Özgüven V, Hacıbektaşoğlu A. Mycoplasma pneumoniae pnömonisi tanısında kullanılan kültür, enzyme immunoassay ve soğuk aglütinasyon testinin karşılaştırılması. *Flora* 1997; 4: 288-95.
- 19.Bilgehan H. Klinik mikrobiyolojik tanı. 1 baskı, Şafak Matbaacılık, Ankara, 1992; 276, 305, 428, 448, 460, 463, 466.
- 20.Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji. Özel Bakterioloji ve bakteri enfeksiyonları (Uygulama konuları ile). 9 baskı, Fakülteler Kitabevi, Barış Yayınları, İzmir, 1995; 220, 230.
- 21.Blatt SP, Parkinson MD, Pace E, et al. Nosocomial Legionnaires' disease: aspiration as a primary mode of transmission: aspiration as a primary mode of transmission. *Am J Med* 1993; 95: 16
- 22.Braud AI. Infectious Disease and Medical Microbiology 2nd Ed. S:328, 1986
- 23.Campbell GD. Overview of community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1035-48.
- 24.Carlstedt I, Shechan JK. Structure and macromolecular properties of mucusglycoproteins. *Monogr Allergy* 1988; 24: 16.
- 25.Chong CY, Lim WH, Heng JT, Chay OM. The changing trend in the pattern of infective etiologies in childhood acute lower respiratory tract infection. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39(3): 317-321.
- 26.Chi DS, Verghese A, Moore C, Hamatı F, Berk S. Antibody response to p-protein in patients with Branchamella catarrhalis infections. *Am J Med* 1990; 88 (Suppl 5): 5a.
- 27.Cooper NR. Complement and Infectious agents. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl 1,2): 447.
- 28.Crowe HM, Levitz RE. Invasive Haemophilus influenzae disease in adults. *Arch Intern Med* 1987; 147: 241-44.
- 29.Cummings MC. Isolation of Mycoplasma pneumoniae from respiratory tract spesimens. In: Isenberg HD et al. Clinical microbiology. Procedures handbook. 1st ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1992: 8.24.2.1.
- 30.Cunha BA, Ortega AM. Atypical pneumoniae. *Sendrom (Postgraduate Medicine)* 1996; 8 (August): 54-59.
- 31.Çalangu S. Mycoplasma infeksiyonları. Büyüköztürk K ve ark. İç Hastalıkları. Cilt I. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, 1992; 1147.
- 32.Çavuşoğlu C. Pnömokoklarda antibiyotik direnci (Uzmanlık tezi). İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1996: 37.

- 33.Çetin ET, Anđ Ö, Töreci K, Berkiten R. 1960-1970 yılları arasında kürsümüzde incelenen muayene maddeleri ve izole edilen bakteriler. *İst Tıp Fak Mecm* 1972; 35: 371.
- 34.Çetinkaya Y, Ünal S. Metisilin dirençli Staphylococcus aureus infeksiyonları: epidemiyoloji ve kontrol. *Flora* 1996; 3(ek).
- 35.Çınar B, Konuk M, Gürer O, Sezerman Ö, Abuç M. Kardiyovasküler cerrahide siprofloksasin kullanımı. *Ankem Derg* 1995; 9(2): 159.
- 36.Davidson M, Tempest B, Palmer DL. Bacteriologic diagnosis of acute pneumonia. Comparison of sputum, transtracheal aspirates and lung aspirates. *JAMA* 1976; 235: 158-63.
- 37.De Groot R, Dizoljic-Danilovic G, Klinger B, Goessens WHF, Neyens HJ. Antibiotic resistance in Haemophilus influenzae: mechanisms, clinical importance and consequences for therapy. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 534.
- 38.Donowitz GR, Mandell GL. Akute pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995: 619-637.
- 39.Ekici M, Kılıçturgay K. Beyin-omurilik sıvısı, balgam ve plevra sıvısından Haemophilus cinsi bakterilerin izolasyonu. *İnfeksiyon Derg* 1995; 9(1-2): 1-5.
- 40.Ekim N. Toplum kökenli pnömonilere klinik ve tanısal yaklaşım. Uçan ES ve ark., Pnömoniler, bir devin uyanışı. 1. baskı, Saray Yayınevi, İzmir, 1995; 3.
- 41.Er E. Değişik yaş gruplarındaki sağlıklı çocukların üst solunum yollarında bulunabilen Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis üzerinde bir çalışma. Yüksek Lisans Tezi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul, 1994.
- 42.Eraksoy H. Stafilokoklarda antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 1989; 3: 457.
- 43.Eraksoy H. Pneumococcus infeksiyonları. Büyüköztürk K ve ark. İç Hastalıkları. Cilt I. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, 1992; 960.
- 44.Eraksoy H. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları. 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul, 1996; 376, 379, 384.
- 45.Esperson F, Frimodt-Moller N. Staphylococcus aureus endocarditis. A review of 119 cases. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1118-21.
- 46.Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, Grayston JT, Wang SP Kohler R, Muder RR. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990; 69 (5): 307-16.
- 47.Ferrer Marcellies A, Martinez Ojeda E, Falcio Ferrer V, de la Torre Tejedor E, Gonz'alez Fuente T. Moraxella (Branchamella) catarrhalis: its isolation in the respiratory secretions of adult patients. *An Med Intern* 1997; 14(11): 554-8.

48. File TM, Tan JS, Plouffe JF. Community-acquired pneumoniae. *Sendrom (Postgraduate Medicine)* 1996; 8 (August): 41-47.
49. Fine MJ, Smith DN, Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med* 1990; 89: 713-21.
50. Foy HM, Cooney MK, Allan I, Kenny GE. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. *JAMA* 1979; 241: 253-58.
51. Fraser DW, Tsai T, Orenstein W, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumoniae. *N Engl J Med* 1977; 297: 1189
52. Grayston JT, Alexander ER, Kenny GE, Clarke ER, Fremont LC, MacColl WA. Mycoplasma pneumoniae infections. Clinical and epidemiologic studies. *JAMA* 1965; 191: 97-02.
53. Grayston JT. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR. *Chest* 1989; 95: 664
54. Grayston JT. Chlamydia pneumoniae (TWAR). In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious disease. Fourth Edition (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R) New York: Churchill Livingstone. 1996, 1995.
55. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, et al. A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161: 618.
56. Gress TW, Yingling KW, Stanek RJ, Mufson MA. Penisiline orta derecede dirençli Streptococcus pneumoniae enfeksiyonu klinik sonlamı değıştirmez. *Infectious diseases in clinical practice* 1997; 5: 24-28.
57. Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra B, Akalın HE. Penicilin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 440-1.
58. Güriz H, Bolatlı T. Moraxella catarrhalis'in alt solunum yolu enfeksiyonlarındaki yeri. *Mikrobiyol Bül* 1995; 29(2): 142-148.
59. Hardie KR, Adams RA, Towner KJ. Transferrin binding ability of invasive and comensal isolates Haemophilus spp. *J med Microbiol* 1993; 39: 218.
60. Inglis TJJ. Pulmonary infection in intensive care units. *Br J Anaesth* 1990; 65: 94-06.
61. Jones DM, Jephcott AE. Neisseria, Branhamella, Moraxella and Kingella. In: Principles of bacteriology, virology and immunity. 8th ed. (Ed: Topley WWC, Wilson GC), II, London, Edward Arnold Company, 1990, 314.
62. Karnad A, Alvarez S, Berk SL. Pneumonia caused by Gram-negative bacilli. *Am J Med* 1985; 79 (Suppl 1A): 61-67.
63. Killian MA. Taxonomic Study of the Genus Haemophilus with the proposal a new species. *J Gen Microbiol* 1976; 93: 9.

64. Kimura A, Gulig PA, Mc Cracken GH Jr et al. A minor high - molecular weight outer membrane protein of Haemophilus influenzae type b is a protective antigen. *Infect Immun* 1985; 47: 253.
65. Kılıçturgay K. H.influenzae infeksiyonlarında tedavi. Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu kitabı. Ed: Anđ Ö, Mamal Torun M. Türk Mikrobiyoloji Cem. Yay. 24 : 101, 1995.
66. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, (eds). *In: Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. 5th ed. JB Lippincott. Philadelphia, 1997; 279, 361, 369, 591.
67. Koyama H, Honda K, Okuda K, Tsuchiya K, Tanaka S, Kawasaki H. Predictive factors of etiologic agents of community-acquired pneumonia presenting at a district general hospital. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991; 29(9): 1111-8.
68. Kuchta JM, States SJ, McNamara Am, et al. Susceptibility of Legionella pneumophila to chlorine in tap water. *Appl Environ Microbiol* 1983; 49: 1134
69. La Force FM. Approach to the patient with pleuropulmonary infection. *In: Infectious Diseases*. (Eds: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR) Philadelphia, W.B. Saunders Company, 460, 1992.
70. La Force FM, Hopkins J, Trow R, Wang WLL. Human oral defenses against Gram-negative rods. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 929-35.
71. Leblebicioğlu H. Solunum yolu İnfeksiyonları: etkenler ve antimikrobiyal direnç. *Prognoz* 1998; 1(4): 3-5.
72. Levin DC, Schwarz MI, Matthay RA, LaForce FM. Bacteremic Haemophilus influenzae pneumonia in adults. A report of 24 cases and review of the literature. *Am J Med* 1977; 62: 219-24.
73. Levison ME, Kaye D. Pneumonia caused by gram negative bacilli: an overview. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl 4): S656-S665.
74. Lieberman D, Schlaeffer F, Lieberman M, Horowitz S, Horowitz O, Porath A. Mycoplasma pneumoniae community-acquired pneumonia: a review of 101 hospitalized adult patients. *Respiration* 1996; 63(5): 261-6.
75. Lipuma JJ, Richman H, Stull TL. Haemocin, the bacteriocin produced by Haemophilus influenzae species Distribution and Role in colonization. *Immunity* 1990; 58 (6): 1600.
76. Mamal M. İnsandan izole edilen Haemophilus cinsi bakteriler üzerine çalışmalar. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1987; 17(1-2): 1.
77. Mamal M. İnsandan izole edilen Haemophilus influenzae bakterilerinin serotip ve biyotipleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1989; 19(4): 347.
78. Mamal M. Haemophilus influenzae infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve patogenezi. *Klinik Gelişim* 1989; 2: 519.

- 79.Mamal M, Koç F: Haemophilus influenzae serotip b biyotip VI'nın etken olduğu bir idrar yolu infeksiyon olgusu. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1990; 22: 649.
- 80.Mamal M, Öz S: H.influenzae serotip b biyotip V'in etken olduğu bir kolesistit olgusu. *İnfeksiyon Derg* 1996; 154: 267.
- 81.Mamal Torun M, Yücel A. Haemophilus influenzae infeksiyonlarının patogenezi. Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu kitabı. Ed: Anğ Ö, Mamal Torun M. *Türk Mikrobiyoloji Cem Yay* 24 : 46, 1995
- 82.Mamal Torun M, Özgenç R, Aşırdizer S, Altinkum SM, Alkan E, Köksal S, Demir H: Haemophilus influenzae'nin Antibiyotiklere duyarlılığı. Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı. Ed: Anğ Ö, Mamal Torun M. *Türk Mikrobiyoloji Cem Yay* 24 : 140, 1995
- 83.Mamal Torun M. Haemophilus influenzae infeksiyonları epidemiyoloji ve patogenezi. *Sendrom Dergisi* 1997; baskıda.
- 84.Mamal Torun M, Kulaksız HB. Moraxella catarrhalis kökenlerine çeşitli antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *Ankem Derg* 1998; 12(2): 120.
- 85.Mamal Torun M, Bahar H, Kulaksız HB, Alkan E, Aksın E, Vural S. Erişkin hastalardan izole edilen Streptococcus pneumoniae kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç durumları. *Ankem Derg* 1998; 12(2): 112.
- 86.Mamal Torun M. Haemophilus influenzae infeksiyonlarının epidemiyolojisi. Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı. *Türk Mikrobiyoloji Cem. Yay.* 1995; 24: 33.
- 87.Mamal Torun M, Altinkum SM, Özgenç R, Alkan E. 1992 - 1994 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalımız laboratuvarlarında izole edilen Haemophilus influenzae kökenleri. Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu kitabı. Ed: Anğ Ö, Mamal Torun M. *Türk Mikrobiyoloji Cem. Yay.*1995; 24: 118.
- 88.Mamal Torun M, Akçakaya N, Sevme R, Ergin S, Söylemez Y, Çokuğuraş H, Tüysüz B: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran alt solunum yolu infeksiyonu bulunan çocuklarda Haemophilus influenzae aranması. *İnfeksiyon Derg* 1992; 6(1): 27.
- 89.Mamal Torun M. Türkiye'de Haemophilus influenzae infeksiyonları sorunu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1992; 22: 81.
- 90.Mamal Torun M, Bahar H, Vural S, Etuş V: Beyin Apselerin Bakteriyolojisi. *İnfeksiyon Derg* 1997; 11(2): 93 - 96.
- 91.Mamal Torun M, Alkan E, Altinkum SM, Aksın E, Kulaksız HB, Yüksel P, Ergin R. Haemophilus influenzae'da antimikrobik maddelere direnç. *Ankem Derg* 1998; 12(2): 119.
- 92.Mamal Torun M, Aksın E, Özcan N, Başaran G. Alt solunum yolu infeksiyonlarından

- izole edilen *S.aureus* kökenlerinin çeşitli antimikrobik maddelere direnç durumları. *Ankem Derg* 1998; 12(2): 102.
- 93.Mamal Torun M, Bahar H, Özcan N, Yüksel P. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen *S.aureus* kökenlerinin çeşitli antimikrobik maddelere direnç durumları. *Ankem Derg* 1998; 12(2): 103.
- 94.Mamal Torun M, Bahar H, Özcan N, Yüksel P. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından saptanan koagülaz negatif stafilokoklar ve antimikrobik maddelere direnç durumları. *Ankem Derg* 1998; 12(2): 110.
- 95.Mandell GL. Pleuropulmonary and bronchial infectious. Atlas of infectious diseases. Volume VI. Churchill Livingstone. 1996.
- 96.Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 501.
- 97.McGovan JE Jr, Chesney PJ, Crossley KB, La Force FM. Guidelines for the use of systemic glucocorticoids in the management of selected infectious. *J Infect Dis* 1992; 164: 1.
- 98.Mehr MA, Yüce A, Yuluğ N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanların balgamlarında *Moraxella catarrhalis*'in sıklığı. *Mikrobiyol Bül* 1995; 29(4): 357-364.
- 99.Merrill CW, Gwaltney JM, Hendley JO, Sande MA. Rapid identification of pneumococci. Gram stain vs. the quellung reaction. *N Engl J Med* 1973; 8: 510-12.
- 100.Mimms CA. The Pathogenesis of Infectious Diseases. *Academic Press* London, 1982
- 101.Montgomery JL. Pneumonia. Pearls for interpreting patients radiographs. *Postgrad Med* 1991; 90: 58
- 102.Moxon ER. *Haemophilus influenzae*. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious disease. Fourth Edition (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R) New York: Churchill Livingstone. 2039, 1995.
- 103.Mulks MH, Kordfield SJ, Plaat AG. Specific proteolitic of human IgA by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 1988; 4a: 450
- 104.Murphy TF, Bartos LC: Human bactericidal antibody response to outer membran protein P₂ of nontypable *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 1988; 56: 2673.
- 105.Murphy TF. Gram negatif cocci: Other Neisseria, Branhamella, Moraxella, Kingella. In: Infectious Diseases. (Eds: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR) Philadelphia W.B. Saunders Company. 1458-63, 1992.
- 106.Murphy TF. *Haemophilus influenzae*. In: Infectious Diseases. (Eds: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR) Philadelphia W.B. Saunders Company. 1521, 1992.
- 107.Murray HW, Masur H, Senterfit LB, Roberts RB. The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in adults. *Am J Med* 1975; 58: 229-42.

108. Musher DM, Kubitschek KR, Crennan J, Baughn RE. Pneumonia and acute febrile tracheobronchitis due to *Haemophilus influenzae*. *Ann Intern Med* 1983; 99: 444-50.
109. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: sixth informational supplement M 100-S6. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1995.
110. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: sixth informational supplement M100-S7 (M2-A6). Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
111. Nelson JD. Alt solunum yolları infeksiyonları. Pediatrikte antimikrobik tedavi cep kitabı. Williams&Wilkins (Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş.); IV: 24, 1998.
112. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-26.
113. Odio CM, Faingezicht I, Paris M et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1525.
114. Ort S, Ryan JL, Barden G, D'Esopo N. Pneumococcal pneumonia in hospitalized patients. Clinical and radiological presentations. *JAMA* 1983; 249: 214-18.
115. Öneş Ü, Güler N, Somer A, Salman N, Yalçın I. Çocukluk çağı pnömonilerinde klaritromisin yeri. *Ankem Derg* 1995; 9(2): 179.
116. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K. İstanbul'da çocukluk yaş gruplarında *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci aranması. *Ankem Derg* 1994; 8: 90.
117. Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi kliniklerinde yatan hastaların klinik materyallerinden izole edilen stafilokokların antimikrobik maddelere duyarlılığı. *Ankem Derg* 1996; 10: 48-52.
118. Öztürk U, Çamsarı G, Ortaköylü G, İlker O. Alt solunum yolları infeksiyonlarında sefuroksim aksetilin etkinliğinin araştırılması. *Ankem Derg* 1991; 5(2): 117.
119. Perlino CA. Laboratory diagnosis of pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1984; 150: 139-44.
120. Phair JP. Infections of the lower respiratory tract: General considerations. In: Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR. The biologic and clinical basis of infectious diseases. 5th ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 1997; 123-29.
121. Phair JP. Community-acquired bacterial pneumonia. In: Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR. The biologic and clinical basis of infectious diseases. 5th ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 1997; 130-42.

122. Pneumococcus Study Group. The incidence of penicillin-resistant pneumococci in the Slovak Republic. *Chemotherapy* 1997; 43(5): 316-322.
123. Quie PG. Lung defense against infection. *J Pediatr* 1986; 108(2): 813-16.
124. Rello J, Quantana E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G. Risk factors for Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1320-24.
125. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(5): 1450-5.
126. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Sait T et al. Erythromycin-sulfisoxazole-amoxicillin in the treatment of acute otitis media in children. *Am J Dis Child*. 139 : 766, 1985
127. Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 813-17.
128. Schryvers AB, Morris LJ: Identification and characterization of the human lactoferrin binding protein from Neisseria meningitis. *Infect Immun* 1988; 56: 1144.
129. Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ, Marine WM. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. Experience in a city-country hospital. *Arch Intern Med* 1971; 127: 1037-41.
130. Skerrett SJ. Host defenses against respiratory infection. *Med Clin North Am* 1994; 78: 941-65.
131. Slack MPE. Haemophilus. In: Topley Wilson's Principles Systematic of Bacteriology, Virology and Immunity. 8th Ed. Vol. 2. Perker MT, Duerden BI (Eds) London. S: 356, 1990
132. Smith AL. Antibiotic resistance in Haemophilus influenzae. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2 : 352.
133. Smith AL. Haemophilus influenzae: An important cause of meningitis. In: Schechter M, Medoff G, Schlessinger D (Eds). Mechanisms of microbial disease. Williams Wilkins. Baltimor 239, 1989
134. Stephens DS, Farley MM. Pathogenic Events During Infections of the Human Nasopharynx with Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 22.
135. Sullivan RC, Dowdle WR, Marine WM, Hierholzer JC. Adult pneumonia in a general hospital. Etiology and host risk factors. *Arch Intern Med* 1972; 129: 935-42.
136. Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M. Pnömonokok infeksiyonları ve penisilin direnci. *Klimik* 1994; 7(3), 129-131.

137. Thorsteinsson SB, Musher DM, Fagan T. The diagnostic value of sputum culture in acute pneumonia. *JAMA* 1975; 233: 894-95.
138. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bül* 1992; 26: 307-313.
139. Turner RB, Lande AE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr* 1987; 111: 194-00.
140. Uçan ES. Önsöz. Uçan ES ve ark. Pnömoniler, bir devin uyanışı. 1. baskı, Saray Yayınevi, İzmir, 1995; VII-VIII.
141. Unat EK. Tıp bakteriyolojisi ve virolojisi. İnsanda hastalık yapan bakteriler, virüsler ve bunlarla oluşan infeksiyon hastalıkları. I-II, İkinci baskı, Dergah Tıp Yayınları, İstanbul, 1986; 75, 100, 104, 121, 197, 430, 467, 511, 645, 647, 717, 853.
142. Unat EK. Temel mikrobiyoloji. II Baskı, İstanbul, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından, 1993; 91-93, 224-225.
143. Unat EK. Haemophilus influenzae'nin tarihçesi. Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu kitabı. Ed: Anđ Ö, Mamal Torun M. Türk Mikrobiyoloji Cem Yay 1995; 24: 3.
144. Unat EK. Gram negatif zorunlu anaerop olmayan çomakların çabuk tanımına dair metotlar. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1974; 4265.
145. Ustaçelebi Ş. Chlamydia infeksiyonlarının laboratuvar tanısı. Chlamydia infeksiyonları ve tanıda yenilikler. Ed: Anđ Ö, Badur S, Ağaçfıdan A. Türk Mikrobiyoloji Cem Yay 1994; 20: 59-64.
146. Vahapoğlu H. Legionella infeksiyonları. Akalın S, Biberoglu K, İliçin G, Süleymanlar G, Ünal S ve ark. Ankara: Güneş Kitabevi; 1995.
147. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with Gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 1978; 298: 1108-11.
148. Yu VL. Legionella pneumophila (Legionnaires disease). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995: 2087.
149. Yücel A, Mamal Torun M, Saraç A: Haemophilus influenzae serovar b, biyovar V ile oluşan bir dakriyosistit vak'ası. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1987; 17(3-4): 227.
150. Yücel A, Mamal Torun M, Ergin S, Sevme R: Anasınıfı öğrencilerinde Haemophilus influenzae tip b ile oluşan rinit salgını. *İnfeksiyon Derg* 1993; 7(1-2): 27.
151. Yılmaz G, Müsellim B, Noberı A, Sipahioğlu B, Büyüksekban E. Alt solunum yolları infeksiyonlarında klaritromisinin etkinliği. *Klinik Gelişim* 1995; 8(2): 3489-3492.
152. Waagner DC, Mc Cracken GH: Haemophilus infections. Principle of Internal Medicine. Eds: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Mc Graw, Hill Inc, New York. 5:

617, 1991.

153. Wallace RJ, Musher DM, Martin RR. Haemophilus influenzae pneumonia in adults. *Am J Med* 1978; 64: 87-93.
154. Ward KW. Culture and identification of Legionella spp. *In*: Isenberg HD et al. Clinical microbiology. Procedures handbook. 1st ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1992: 1.26.26.
155. Wexler DE, Chenoweth DE, Cleary PP. Proceeding of the Natural. *Academy of Sciences of the USA* 1985; 82: 8144.
156. Wilson R, Moxon ER. Molecular mechanisms of Haemophilus influenzae pathogenicity in the respiratory tract. *In*: Donachie W, Griffiths E, Stephen J (Eds). Bacterial infections of respiratory an gastrointestinal mucosae. Washington D.C., IRL Press 24 : 29, 1988.
157. Woodhead M. The pneumonias. *Current Opinion Infect Dis* 1992; 5: 164.
158. Wright PW, Wallace RJ, Shepherd JR. A descriptive study of 42 cases of Branhamella catarrhalis pneumonia. *Am J Med* 1990; 88 (Suppl 5A): 5A-2S.