

# Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde Klinik Örneklerden İzole Edilen *Haemophilus Influenzae* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu (2002-2007)

*Antimicrobial Resistance in Haemophilus Influenzae Strains Isolated From Various Clinical Samples in Hacettepe University Children's Hospital (2002-2007)*

Belgin Altun, Deniz Gür\*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesinde 2002 ve 2007 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 861 *Haemophilus influenzae* izolatının yıllara göre direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Suşların ampisilin (Amp), ampisilin/sulbaktam (SAM), sefprozil (CPR), sefotaksim (CTX), meropenem (MEM), klaritromisin (CLR), trimetoprim/sülfametoksazol (T/S), siprofloksasin (CİP), tetrasiklin (TET)'e duyarlılıkları "Haemophilus Test" besiyerinde disk difüzyon yöntemiyle CLSI kriterlerine uygun olarak çalışılmıştır. Suşların β-laktamaz aktivitesi kromojenik nitrosefin diski kullanılarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** *H. influenzae* izolatlarının, 450'si balgam, 198'ü göz, 91'si bronkoalveolar lavaj sıvısı, 58'i pü, 28'i adenoid doku, 12'si tonsil dokusu, 7'si kulak, 5'i kan, 4'ü beyin omirilik sıvısı, 3'ü derin trakeal aspirat ve diğer steril bölgelerden (n=5) izole edilmiştir. *H. influenzae* izolatlarında 2002-2007 yılları arasında sefotaksim, meropenem ve siprofloksasin direnci saptanmamıştır. Ampisiline %7.2, SAM'a %0.9, CPR ve CLR'e %3.7, T/S'e %23 ve TET'e %1.1 oranında direnç saptanmıştır. Tüm suşların % 6.1'inde β-laktamaz üretimi pozitif bulunmuştur.

**Sonuç:** Yıllara göre direnç dağılımı ampirik tedavi planlanırken göz önüne alınması gereken önemli bir bulgudur. Çalışmamızda en yüksek oranda direnç T/S'ye karşı belirlenmiştir. β-laktamaz negatif olup ampisiline dirençli olan izolatlar düşük orandadır (%1.6). Direnç oranlarında yıllara göre farklılık gözlenmiş, buna karşın sabit bir artış veya azalma saptanmamıştır. (*Çocuk Enf Derg* 2008; 2: 50-4)

**Anahtar kelimeler:** *Haemophilus influenzae*, direnç, β-laktamaz.

## Summary

**Aim:** To determine the resistance rates to various antimicrobial agents in 861 *H. influenzae* isolated from various clinical samples between 2001 and 2007 at Hacettepe University Children's Hospital.

**Material and Method:** Susceptibility to ampicillin (Amp), ampicillin/sulbactam (SAM), cefprozil (CPR), cefotaxime (CXM), meropenem (MEM), clarithromycin (CLR), trimethoprim-sulfamethoxazole (T/S), ciprofloxacin (CIP) and tetracycline (TET) were determined in "Haemophilus Test Medium" by the disc diffusion method according to CLSI criteria. β-lactamase production of strains was investigated using the chromogenic nitrocefin disc method (BD, Sparks, USA).

**Results:** *H. influenzae* strains were isolated from 450 sputum, 198 eye, 91 bronchoalveolar lavage, 58 pus, 28 adenoid, 12 tonsil, 7 ear, 5 blood, 4 cerebrospinal fluid, 3 deep-tracheal aspirate, and other sterile sites (n=5). Resistance to cefotaxime, meropenem and ciprofloxacin was not observed between 2001 and 2007. Ampicillin, SAM, CPR, CLR, T/S and TET resistance rates were 7.2%, 0.9%, 3.7%, 3.7%, 23% and 1.1% respectively. β-lactamase production was detected in 6.1% of *H. influenzae* isolates.

**Conclusion:** Resistance rates by year are significant for the clinicians employing empirical therapy for infections. In this study, the highest resistance rate was observed for T/S. The number of isolates which are ampicillin resistant and β-lactamase negative is low (1.6%). Diversity in resistance rates according to year was observed. However, a steady increase or decrease in the resistance rates was not shown. (*J Pediatr Inf* 2008; 2: 50-4)

**Key words:** *Haemophilus influenzae*, resistance β-lactamase.

Geliş Tarihi: 15.05.2008  
Kabul Tarihi: 11.06.2008

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

Dr. Deniz Gür  
Hacettepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi İhsan  
Doğramacı Çocuk  
Hastanesi Klinik  
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,  
Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 305 11 79  
Gsm: +90 532 563 34 30  
E-posta:  
dgur@hacettepe.edu.tr

## Giriş

*Haemophilus influenzae* yeni doğan, çocuk ve yetişkinlerde çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen, normal flora bakterileri arasında bulunan bir mikroorganizmadır. Bu mikroorganizmada antibiyotiklere direnç oranları ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde bu konuda yapılan araştırmalarda *H. influenzae*'da çeşitli antibiyotiklere direnç oranları Avrupa ülkelerine göre daha düşük bulunmaktadır (1-6). *H. influenzae* enfeksiyonlarının tedavisinde ampisilin ilk seçenek olmakla birlikte plazmid aracılı  $\beta$ -laktamaz üretiminden dolayı ampisilin direnci günümüzde Avrupa ülkelerinde %16 civarındadır (6, 7).  $\beta$ -laktamaz dışında kromozomal mutasyon ile oluşan ampisilin direnci (BLNAR) ise %16.6 olarak bildirilmektedir. Bu tür izolatlarda ampisiline direnç olmakla birlikte  $\beta$ -laktamaz testleri negatiftir. *H. influenzae*'nın etken olduğu enfeksiyonlarda ampirik tedavi gerekebilir ve bu nedenle lokal direnç verilerine gereksinim vardır. Bu mikroorganizmanın çeşitli antibiyotiklere karşı direncinin yıllara göre izlenmesi, dirençte artış olup olmadığını gösterecektir. Bu araştırmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesinde izole edilen suşların yıllara göre direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu araştırma rutin test sonuçlarının geriye dönük değerlendirilmesi değil, ileriye dönük bir süveyans çalışmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2002 ve 2007 yılları arasında çeşitli kliniklerden gönderilen hasta örneklerinden ardışık olarak izole edilen 861 *H. influenzae* suşu

incelemeye alınmıştır. Her hastadan tek izolat çalışılmıştır. Suşlar Mueller Hinton agar (BBL) besiyerinde X ve V faktör (BBL, Becton Dickonson, Sparks, ABD) gereksinimlerine göre ve BBL Crystal Identification Sistemi (BD, ABD) ile tanımlanmıştır. Suşların ampisilin (10 $\mu$ g), ampisilin/sulbaktam (10/10 $\mu$ g), sefprozil (30 $\mu$ g), sefotaksim (30 $\mu$ g), meropenem (10 $\mu$ g), klaritromisin (15 $\mu$ g), trimetoprim/sülfametoksazol (1.25/23.75 $\mu$ g), siprofloksasin (5 $\mu$ g) ve tetrasiklin (30 $\mu$ g) (BBL, Becton Dickonson, Sparks, ABD) duyarlılıkları "Haemophilus Test" besiyerinde disk difüzyon yöntemiyle CLSI kriterlerine uygun olarak çalışılmıştır (8). Suşların  $\beta$ -laktamaz aktiviteleri kromojenik nitrosefin diski kullanılarak belirlenmiştir (BD, Sparks, ABD).

## Bulgular

*H. influenzae* suşlarının yıllara göre duyarlılık ve direnç sonuçları ve  $\beta$ -laktamaz aktiviteleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Orta dirençli suşlar dirençli olarak değerlendirilmiştir.  $\beta$ -laktamaz negatif olup ampisiline dirençli olan izolatlar düşük orandadır (%1.6).  $\beta$ -laktamaz üretmesine karşın ampisiline direnç saptanmayan 10 izolat (%1.2) bulunmuştur.

*H. influenzae* izolatlarının izole edildikleri yıllara ve örnek türüne göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

*H. influenzae* suşlarının neden oldukları enfeksiyon tipine göre duyarlılık sonuçları ve  $\beta$ -laktamaz aktiviteleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Kan, BOS, ve diğer örneklerin sayıları az olduğu için bunlar "diğer" enfeksiyon grubu adı altında; adenoid, kulak, tonsil örnekleri "üst solunum yolu enfeksiyonu"; BAL, DTA ve balgam örnekleri de "alt solunum yolu enfeksiyonu" grubunda toplanmıştır.

**Tablo 1.** *H.influenzae* İzolatlarının Yıllara Göre Duyarlılık Sonuçları ve  $\beta$ -laktamaz Aktiviteleri (%).

	2002 n=141		2003 n=160		2004 n=169		2005 n=173		2006 n=129		2007 n=89		Toplam n=861	
	Du* (%)	Di*	Du	Di	Du	Di	Du	Di	Du	Di	Du	Di	Du	Di
Amp*	91.9	8.1	93.8	6.7	94.5	5.5	95.9	4.1	89.1	10.9	92.1	7.9	92.8	7.2
SAM	99.2	0.8	99.4	0.6	99.4	0.6	99.4	0.6	98.4	1.6	97.8	2.2	99.1	0.9
CTX	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-
CPR	97.0	3.0	99.2	0.8	93.4	6.6	95.3	4.7	98.1	1.9	94.4	5.6	96.3	3.7
MEM	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-
CLR	96.0	4.0	93.8	6.2	98.2	1.8	97.6	2.4	93.8	6.2	98.9	1.1	96.3	3.7
T/S	68.4	31.6	77.2	22.8	76.3	23.7	85.3	14.7	75.8	24.2	77.5	22.5	77.0	23.0
CİP	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-
TET	97.3	2.7	98.6	1.4	99.3	0.7	98.7	1.3	100.0	-	100.0	-	98.9	1.1
$\beta$ (+)	8.2		6.2		4.2		4.1		7.0		8.7		6.1	
$\beta$ (-)	91.8		93.8		95.8		95.9		93.0		91.3		93.9	

Amp: ampisilin, SAM:ampisilin/sulbaktam, CTX:sefotaksim, CPR:sefprozil, MEM:meropenem, CLR:klaritromisin, T/S:trimetoprim/sülfametoksazol, CİP:siprofloksasin, TET:tetrasiklin, Du: duyarlı, Di: dirençli.

861 *H. influenzae* suşunun 607'si (%70.5) tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Geriye kalan 254 izolatta ise bir veya birden fazla antibiyotiğe karşı direnç belirlenmiştir. Dirençli 254 suşun 35'inde (%13.8) iki farklı antibiyotiğe, 11'inde (%4.3) üç farklı antibiyotiğe, 2'sinde (%0.8) ise 4 farklı antibiyotiğe çoğul direnç saptanmıştır.

Bu izolatların direnç şekilleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

## Tartışma

*H. influenzae*'nin neden olduğu en önemli hastalıklar çocuklarda pnömoni, menenjit, bakteriyemi, yetişkinlerde ise toplumdan kazanılmış pnömoni, kronik bronşit, akut otitis media olarak sayılabilmektedir. *H. influenzae*'ya

bağlı invaziv enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik tedavisi önemlidir. Bu enfeksiyonlarda ampisilin ilk seçenektir. Ampisiline direnç ilk olarak 1970'li yıllarda bildirilmiştir ve direncin en önemli nedeni  $\beta$ -laktamaz üretimidir (9). *H. influenzae*'de iki tip  $\beta$ -laktamaz enzimi (TEM ve ROB) tanımlanmıştır. Her iki enzim de  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmakta ve sefalosporinleri etkilemektedir (10). Ampisilin direncinin diğer bir tipi de  $\beta$ -laktamazdan bağımsızdır. Bu izolatlar  $\beta$ -laktamaz negatif ampisilin dirençli (BLNAR) olarak tanımlanmaktadır. BLNAR suşlar penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik sonucu ortaya çıkmaktadır. Diğer bir direnç şekli de her iki direnç mekanizmasının aynı anda bulunmasıdır;  $\beta$ -laktamaz pozitif amoksisilin klavulanat dirençli olan bu suşlar BLPACR olarak isimlendirilmektedir (7).

**Tablo 2.** *H.influenzae* izolatlarının yıllara ve örnek türlerine göre dağılımı

	2002 n=141	2003 n=160	2004 n=169	2005 n=173	2006 n=129	2007 n=-89	Toplam n=861
BAL	14	22	18	9	14	14	91
Balgam	73	82	80	96	70	49	450
BOS	1		1		2		4
Göz	34	33	38	36	36	21	198
Püy	19	17	7	6	5	4	58
DTA		1		1		1	3
Adenoida			12	15	1		28
Kan		1	2	2			5
Kulak		2	2	3			7
Tonsila			8	4			12
Diğer		2	1	1	1		5

a Ameliyat doku örneği

**Tablo 3.** *H. influenzae* İzolatlarının etken oldukları enfeksiyon tiplerine Göre Duyarlılık Sonuçları ve  $\beta$ -laktamaz Aktiviteleri (%)

	Alt solunum yolu inf. n=544		Üst solunum yolu inf. n=47		Göz inf. n=198		Yumuşak doku İnf. n=58		Diğer İnf. N=14	
	Du(%)	Di	Du	Di	Du	Di	Du	Di	Du	Di
Amp*	94.6	5.4	100.0	-	92.9	7.1	91.2	8.8	85.7	14.3
SAM	99.1	0.9	100.0	-	98.5	1.5	100.0	-	100.0	-
CTX	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-
CPR	97.5	2.5	100.0	-	92.7	7.3	94.4	5.6	92.9	7.1
MEM	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-
CLR	95.1	4.9	100.0	-	97.4	2.6	100.0	-	92.9	7.1
T/S	82.2	17.8	80.9	19.1	65.5	34.5	64.3	35.7	85.7	14.3
CİP	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-	100.0	-
TET	99.0	1.0	97.7	2.3	99.4	0.6	100.0	-	92.9	7.1
$\beta$ (+)	4.7		-		9.1		7.1		14.3	
$\beta$ (-)	95.3		100.0		90.9		92.9		85.7	

**Tablo 4.** Dirençli *H. influenzae* suşlarında belirlenen direnç şekilleri

Direnç paterni	Sayı	%
T/S	151	59.4
Amp	25	9.8
CLR	21	8.3
CPR	7	2.7
TET	2	0.8
T/S +CPR	11	4.3
Amp+T/S	10	3.9
CLR+T/S	6	2.4
T/S +TET	3	1.2
Amp+SAM	2	0.8
Amp+TET	2	0.8
Amp+CLR	1	0.4
Amp+SAM+T/S	3	1.2
Amp+ T/S +CPR	3	1.2
Amp+CLR+T/S	2	0.8
Amp+ T/S +TET	1	0.4
Amp+SAM +CPR	1	0.4
CLR+T/S+CPR	1	0.4
Amp+SAM+T/S +CPR	2	0.8
TOPLAM	254	

Amp: ampisilin, SAM:ampisilin/sulbaktam, CTX:sefotaksim, CPR:sefprozil, MEM:meropenem, CLR:klaritromisin, T/S:trimetoprim/sülfametoksazol, CIP:siprofloksasin, TET:tetrasiklin.

Çalışmamızda, *H. influenzae* izolatlarında 2002-2007 yılları arasında sefotaksim, meropenem ve siprofloksasine direnç saptanmamıştır. *H. influenzae*'de sefotaksim ve meropenem direnci PBP3A ve PBP3B'deki değişimler ile oluşmaktadır ve bu tip direnç genelde BLNAR ve BLPACR suşlarda çıkmaktadır. *H. influenzae* izolatları arasında kinolon direnci nadir olarak bildirilmektedir (7, 11, 12). İn vitro koşullarda florokinolon etkisi ile spontan kinolon dirençli mutantlar oluşturulabilmiştir. Bizim çalışmamızda florokinolon direnci gözlenmemiştir. Florokinolonların çocuklarda lullanımı ile ilgili FDA onayı olmadığı için mecbur kalmadıkça verilmemelidir. Florokinolon direncinin bu izolatlarda düşük olmasının bir nedeni bu olabilir.

$\beta$ -laktamaz negatif olup ampisiline dirençli olan 14 (%1.6) izolat bulunmuştur. Ülkemizde bu konuda yapılan diğer çalışmalarda BLNAR suşlar belirlenememiştir (2, 3, 4). BLNAR izolatlar ülkemizde Avrupa'ya (%10) kıyasla daha düşük orandadır Japonya'da bu oran % 40 civarında bildirilmektedir (5, 7).

$\beta$ -laktamaz üretmesine karşın ampisiline direnç saptanmayan 10 izolat (%1.2) bulunmuştur, Amerika'da, 406  $\beta$ -laktamaz pozitif suşun incelendiği bir surveyans çalışmasında bir suş ampisiline duyarlı bulunmuştur (7).

Bu durum ya yeni bir enzimin varlığını ya da TEM veya ROB enzimlerinin bir varyantını düşündürmektedir. Bu da *H. influenzae*'de ampisiline direncin saptanmasında  $\beta$ -laktamaz testinin daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda en yüksek oranda direnç (%23) T/S'ye karşı belirlenmiştir. T/S direnci ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda sırasıyla %27.5 %23.5, %31.8 oranlarında bulunmuştur (2, 3, 4). SENTRY'nin 1997-99 yılları arasındaki surveyans çalışmasının sonuçlarına göre T/S'e direnç oranı A.B.D.'de %14,6, Latin Amerika'da %30,8, Avrupa'da ise %17,8 olarak bildirilmiştir (11). T/S direnci *H. influenzae* izolatları arasında oldukça sıktır.

İncelediğimiz antibiyotiklerin yıllara göre direnç oranlarındaki değişimine baktığımızda, direnç oranlarında yıllara göre farklılık gözlenmiş, buna karşın sabit bir artış veya azalma saptanmamıştır. Antibiyotik direncinin özellikle ampisilin direncinin önemli sorun olduğu *H. influenzae* suşlarında en azından bizim hastanemiz için böyle bir sorunun olmadığı görülmektedir.

*H. influenzae* 'da ampisilin ve diğer  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direnç genellikle  $\beta$ -laktamaz aracılığı ile olmaktadır. İlk olarak ampisilin direnci 1970'li yıllarda tanımlanmış ve bu sorun o günden günümüze kadar artarak gelmiştir (7, 13). Ayrıca *H. influenzae* suşlarındaki ampisilin direnci coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermektedir (7). Çalışmamızda ampisilin direnci %7.2 ve SAM direnci ise %0.9 oranında bulunmuştur. Suşların  $\beta$ -laktamaz üretim oranı ise %6.1 olarak saptanmıştır.  $\beta$ -laktamaz üretimi suşların büyük çoğunluğunda ampisilin direncini açıklamaktadır. Ülkemizde *H. influenzae* ile yapılan diğer çalışmalarda ampisilin direnci %4 -12 arasında bildirilmiştir (2, 3, 14, 15, 16, 17). TARGETed surveyans çalışmasının 2005 sonuçlarına göre ampisilin direnci Fransa'da %43, Almanya'da %20.17, Güney Afrika'da %6.38, ABD'de ise %34.75 olarak bildirilmiştir (6).

Üst solunum yolu enfeksiyonu etkeni olan *H. influenzae* suşlarında sadece T/S ve TET direnci belirlenirken diğer antibiyotiklere direnç saptanmamıştır. Ampisiline direnç en yüksek oranda diğer enfeksiyon (kan, BOS ve diğer örnek izolatları) etkeni olan *H. influenzae*'de görülmüştür. Alt solunum yolu etkeni olarak izole edilen suşlardaki direnç oranlarının, diğer enfeksiyon türlerinde etken olan *H. influenzae* suşlarından daha düşük olduğu belirlenmiştir. Göz enfeksiyonu ve yumuşak doku enfeksiyonu etkeni olan izolatlarda direnç oranlarının birbirine yakın olduğu bulunmuştur.

Dirençli izolatlar arasında %18.9 oranında çoğul direnç saptanmıştır. Çoğul direncin bir çok antibiyotiğe karşı direnç geninin ampisiline direnç geni ile aynı transpozonda bulunması, ampisiline dirençli izolatlarda artış olduğunda çoğul direncin de artacağını düşündürmektedir (18).

## Sonuç

Yıllara göre direnç dağılımı ampirik tedavi planlanırken göz önüne alınması gereken önemli bir bulgudur. Çalışmamızda en yüksek oranda direnç T/S'ye karşı belirlenmiştir.  $\beta$ -laktamaz negatif olup ampisiline dirençli olan izolatlar düşük orandadır (%1.6). Direnç oranlarında yıllara göre farklılık gözlenmiş, buna karşın sabit bir artış veya azalma saptanmamıştır.

## Kaynaklar

- Berkiten R. Türkiye'de *Haemophilus influenzae*: beta-laktamaz pozitifliği ve antibiyotiklere direnç (1987-2002). ANKEM Derg 2004; 18: 53-60.
- Budak F, Gür D. Klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarının çeşitli antimikrobik ilaçlara in-vitro duyarlılığı. Mikrobiyol Bült 2003; 37: 19-25.
- Gür D, Özalp M, Sümerkan B, Kaygusuz A, Töreci K, Köksal İ, Över U, Söyletir G. Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicenter study in Turkey. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 207-11.
- Özkul H, Özbek ÖA, Çoban H, Gülay Z. Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesinde 2003-2006 yıllarında üretilen *Haemophilus influenzae* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2007; 21: 86-90.
- Jansen WTM, Verel A, Beitsma M, Verhoef J, Milatovic D. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 873-7.
- Rennie RP, İbrahim KH. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*: how can we prevent the inevitable? commentary on antimicrobial resistance in *H. influenzae* based on data from the targeted surveillance program. Clin Infect Dis 2005; 41: S234-S2388.
- Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 368-89.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania, USA, 2008.
- Cerquetti M, Cardines R, Giufre M, Mastrantonio P, on behalf of the Hi Study Group. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from invasive disease in Italy. J Antimicrob Chemother 2004; 54:1139-43.
- Goldstein FW, Acar JF. Epidemiology of antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*. Microbial Drug Resistance 1995; 1: 131-5.
- Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. CID 2001; 32(Suppl 2): 81-93.
- Schito GC., Debbia EA. And Marchese A. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 3-9.
- Karlowsky JA , Draghi DC, Thornsberry C, Jones ME, Critchley IA, Sahm DF. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in two successive respiratory seasons in the US. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 76-85.
- Saydam C, Tünger A, Özinel MA, Tokbaş A. *Haemophilus influenzae* kökenlerinin serotipleri, beta-laktamaz salgılama özellikleri ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 1996; 10: 415-8.
- Torun MM, Alkan E, Altinkum SM, Aksın E, Kulaksız B., Yüksel P. *Haemophilus influenzae*'da antimikrobiklere direnç sıklığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1998; 28: 49-57.
- Dündar G, Pakize İ. *Haemophilus* kökenlerinin antimikrobik maddelere duyarlılıkları ve beta-laktamaz aktiviteleri. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 3-8 Ekim 1999, Antalya.
- Eşel D, Karaca N, Sümerkan B. Klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarında antibiyotiklere duyarlılık durumu. IV. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler, 17-19 Mayıs 1999, İstanbul.
- Levy J., Verhaegen G., de Mol P., Couturier M. et al. Molecular characterization of resistance plasmids in epidemiologically unrelated strains of multiresistant *Haemophilus Influenzae*. J Infect Dis 1993; 168: 177.