

## STERİL BÖLGELERDEN İZOLE EDİLEN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* STRAINS ISOLATED FROM STERILE BODY SITES

Öznur AK\*, Serdar ÖZER\*, Nur A. BENZONANA\*

**ÖZET:** *Streptococcus pneumoniae*'da antibiyotik direnci son yıllarda ciddi bir sorundur. Penisilin direnç oranı ülkeden ülkeye, hatta bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Penisilin direnç prevalansının bilinmesi pnömokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinin planlanmasında önemlidir. Çalışmamızda, steril vücut bölgelerinden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında penisilin, eritromisin, levofloksasin için disk difüzyon ve E-test, kloramfenikol, seftriakson, vankomisin, rifampin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), klindamisin ve tetrasiklin için disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik direncinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya; 52 kan, 46 beyin omurilik sıvısı, 25 plevra sıvısı, 24 dakriyosistit materyali, 13 orta kulak sıvısı, 3 eklem sıvısı ve 2 yara örneğinden olmak üzere toplam 165 izolat dahil edilmiştir. Pnömokok suşlarında orta düzey penisilin direnci %18.8 olarak bulunmuş, TMP-SMX'e %21.2, tetrasikline %10.9, kloramfenikole %9.7, eritromisine %5.4 ve levofloksasine %0.6 oranında direnç saptanmıştır. Penisiline yüksek dirençli, vankomisin, seftriakson ve rifampine dirençli suş tespit edilmemiştir. Sonuç olarak, bölgemizde menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar dışında penisilin hala ilk seçenek ilaç olma özelliğini korumaktadır.

**Anahtar sözcükler:** *Streptococcus pneumoniae*, antibiyotik direnci.

**ABSTRACT:** Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* has become an important issue in the last years. Penicillin resistance rates vary among countries and among different regions in countries. It is important to know penicillin resistance rates among isolates, in planning empirical antimicrobial therapy in pneumococcal infections. In this study, the antibiotic resistance rates of *S.pneumoniae* strains isolated from sterile body sites were investigated with both E-test and disc diffusion methods for penicillin, erythromycin, levofloxacin, and with only disc diffusion method for chloramphenicol, ceftriaxone, vancomycin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), clindamycin, and tetracycline. A total of 165 strains were included into the study of which 52 were isolated from

\* Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

blood, 46 from cerebrospinal fluids, 25 from pleural fluids, 24 from dacryocystitis materials, 13 from tympanocentesis materials, 3 from joint fluids and 2 from wound specimens. Intermediate resistance to penicilin was 18.8%, while the resistance rates to TMP-SMX, tetracycline, chloramphenicol, erythromycin and levofloxacin were detected as 21.2%, 10.9%, 9.7%, 5.4% and 0.6%, respectively. None of the isolates were highly resistant to penicillin, nor resistant to vancomycin, ceftriaxone and rifampin. In conclusion, penicillin is still the first line therapeutic agent for pneumococcal infections except for severe infections such as meningitis, in our region.

*Key words: Streptococcus pneumoniae, antibiotic resistance.*

## GİRİŞ

*Streptococcus pneumoniae* toplum kökenli pnömoni, sinüzit, otitis media ve menenjitin en sık etkenlerinden biridir. Penisilin *S.pneumoniae*'nin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek ilaç iken, 1967'de penisilin direncinin, 1977'de de Güney Afrika'dan çoğul dirençli *S.pneumoniae* suşunun bildirilmesi ile birlikte tedavide sorunlar ortaya çıkmaya başlamıştır<sup>1,2</sup>. Penisilin direnç prevalansı ülkeden ülkeye ve hatta bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, tüm dünyada artarak yayılmaktadır. *S.pneumoniae* suşlarında penisilin yanı sıra eritromisin ve trimetoprim sülfametoksazol (TMP-SMX) gibi diğer antibiyotiklere de direnç yüksektir. Son yıllarda Gram pozitif aktiviteleri iyileştirilmiş kinolonların kullanıma girmesi ve kinolonların yaygın kullanımı nedeniyle kinolon dirençli suşlar nadir de olsa bildirilmektedir<sup>3</sup>. Penisilin dirençli *S.pneumoniae* prevalansının bilinmesi, bu enfeksiyonların ampirik tedavisinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Ülkemizde de *S.pneumoniae*'da penisilin ve diğer antibiyotiklere direnç farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir<sup>4-12</sup>.

Bu çalışmada, hastanemizdeki steril bölge materyallerinden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında penisilin, eritromisin, levofloksasin ve diğer antibiyotiklere direncin araştırılması ve bölgemizdeki direnç prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2000-Ocak 2005 döneminde laboratuvarımızda steril bölgelerden izole edilen 165 *S.pneumoniae* suşu dahil edildi (Tablo I).

Tablo I: İzole Edilen Suşların Örnek Tiplerine Göre Dağılımı

Örnek Tipi	Sayı (%)
Kan	52 (31.5)
Beyin omurilik sıvısı	46 (27.9)
Plevra sıvısı	25 (15.2)
Dakriyosistit materyali	24 (14.5)
Orta kulak sıvısı	13 (7.9)
Eklem sıvısı	3 (1.8)
Yara	2 (1.2)
<b>Toplam</b>	<b>165 (100)</b>

Pnömonokok suşlarının tanımlanmasında; %5 koyun kanlı besiyerindeki alfa hemolitik üreme, kolonilerin makroskopik görünümü, Gram boyası ile yapılan mikroskopik inceleme, katalaz testi ve optokine duyarlılık özellikleri dikkate alındı.

Antibiyotik duyarlılık testi, tüm izolatlar için üreme sonrasında oksasilin (1 µg), eritromisin (15 µg), TMP-SMX (1.25/23.75 µg), kloramfenikol (30 µg), tetrasiklin (30 µg), seftriakson (30 µg), klindamisin (2 µg), levofloksasin (5 µg), vankomisin (30 µg) ve rifampin (5 µg) için disk difüzyon yöntemi ile ve penisilin, eritromisin, levofloksasin için ayrıca E-test (AB Biodisk, Sweden) yöntemi ile çalışıldı. Kontrol suşu olarak *S.pneumoniae* 49619 suşu kullanıldı, antibiyotik duyarlılık sonuçları CLSI (NCCLS) kriterlerine göre yorumlandı<sup>13</sup>.

## B U L G U L A R

Çalışılan toplam 165 *S.pneumoniae* suşunun 134'ü penisiline duyarlı olarak saptanırken, 31'inde (%18.8) orta düzey penisilin direnci, dokuzunda (%5.4) eritromisin, bir suşta da (%0.6) levofloksasin direnci saptanmıştır. Penisilin, eritromisin, levofloksasin MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> değerleri ve duyarlılık sonuçları Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II: Penisilin, Eritromisin ve Levofloksasin MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> Değerleri ve Duyarlılık Aralıkları

Antibiyotik	MİK <sub>50</sub> (µg/ml)	MİK <sub>90</sub> (µg/ml)	MİK aralığı (µg/ml)	Duyarlı n (%)	Orta dirençli n (%)	Dirençli n (%)
Penisilin	0.032	0.38	0.006-1.0	134 (81.2)	31 (18.8)	–
Eritromisin	0.023	0.064	0.006->256	156 (94.6)	–	9 (5.4)
Levofloksasin	0.75	1.5	0.19-16	164 (99.4)	–	1 (0.6)

Penisilin orta dirençli 31 *S.pneumoniae* suşunun 10'u beyin omurilik sıvısı (BOS), sekizi kan, dördü dakriyosistit materyali, beşi orta kulak sıvısı, üçü plevral sıvı, biri de eklem sıvısından izole edilmiştir. Penisilin orta dirençli suşların izole edildikleri örnekler göre dağılımına bakıldığında BOS'dan elde edilen suşlardaki direnç oranı %21.7 (10/46), kandan izole edilen suşlarda %15.4 (8/52), diğer örneklerde ise %20 (13/65) olarak bulunmuştur.

Eritromisin dirençli dokuz suşun dördü dakriyosistit materyali, üçü kan, birer tanesi de orta kulak ve eklem sıvısından izole edilmiştir.

Kandan izole edilen bir suşta levofloksasin direnci saptanmıştır. Bu suş kinolon grubu antibiyotikler dışında diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Diğer antibiyotiklerden TMP-SMX, tetrasiklin ve kloramfenikole dirençli suş sayısı da sırası ile 35 (%21.2), 18 (%10.9) ve 16 (%9.7) olarak bulunmuştur. Penisilin orta dirençli sekiz suşta TMP-SMX, tetrasiklin ve kloramfenikole de direnç saptanmıştır Penisiline yüksek dirençli, vankomisin, rifampin, seftriakson dirençli suş saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Pnömonoklarda penisilin direnci tüm dünyada hızla artmaktadır. Penisilin direnci İspanya, Macaristan, Fransa, Güney Kore, Güney Afrika, Amerika Birleşik Devletleri'nin bazı bölgelerinde yüksektir<sup>14</sup>. Ülkemizde penisilin direnci ile ilgili ilk çalışma 1992'de Tunçkanat ve arkadaşları<sup>4</sup> tarafından yapılmış, orta düzey direnç %26.3, yüksek direnç %7.3 olarak bildirilmiştir. Daha sonraki yılları kapsayan çalışmalarda da farklı sonuçlar bulunmuştur. Ülkemizde yaklaşık son on yıl içerisinde yapılan çalışmaların sonuçları Tablo III'de görülmektedir. Buna göre yüksek direncin %1.2-10.6, orta direncin de %14.4-41.5 arasında değiştiği izlenmektedir. Çalışmamızda da orta düzey direnç %18.8 olarak bulunurken yüksek direnç saptanmamıştır. Hastanemizde 1997-1998 dönemi steril bölge suşlarındaki orta düzey penisilin direnç oranımız %14.3 iken, bu dönemde %4.5 artarak %18.8 yükselmiştir<sup>18</sup>. Gür ve arkadaşlarının<sup>5</sup> 1996-99 yılları arasında dört hastaneyi kapsayan çalışmasında, 750 *S.pneumoniae* suşunda penisiline orta düzey direnç %29, yüksek direnç ise %3 olarak bulunmuştur. Şenol ve arkadaşları<sup>8</sup> ile Çiftçi ve arkadaşlarının<sup>18</sup> nazofarengeal kolonizasyon ve solunum yolu patojenlerini içeren çalışmalarında, orta düzey direnç sırasıyla %14.4 ile %32.7, yüksek direnç de %4.8 ile %2.7 olarak bulunmuştur. Penisilin direnci bölgeden bölgeye, seçilen hasta grubuna ve izolatların elde edildikleri örneğe göre değişmektedir. *S.pneumoniae*'da penisilin direncinin yaşlılarda, beta-laktam antibiyotik kullanma hikayesi olanlarda, nazofarengeal kültürlerden elde edilen izolatlarda daha yüksek olduğu bilinmektedir<sup>19</sup>.

**Tablo III: Ülkemizdeki Çalışmalarda *S.pneumoniae*'da Saptanan Penisilin Direnç Oranları**

Çalışma	Suş Sayısı	Orta Düzey Direnç		Yüksek Düzey Direnç	
		n	(%)	n	(%)
Gür <sup>5</sup>	750	217	(29)	22	(3)
Zarakolu <sup>6</sup>	103	42	(40.5)	–	–
Eşel <sup>7</sup>	193	45	(23)	–	–
Şenol <sup>8</sup>	83	12	(14.4)	4	(4.8)
Özakın <sup>9</sup>	84	23	(27.4)	1	(1.2)
Öncü <sup>10</sup>	85	30	(35.3)	9	(10.6)
Şener <sup>11</sup>	326	113	(34.7)	23	(7)
Aydemir <sup>12</sup>	155	24	(15.5)	2	(1.3)
Gür <sup>15</sup>	283	73	(25.8)	11	(3.9)
Şener <sup>16</sup>	264	106	(40.1)	20	(7.6)
Yenişehirli <sup>17</sup>	212	88	(41.5)	15	(7.1)

Penisilin direnç prevalansının bilinmesi ve direncin tanımlanması, antibiyotik seçimi açısından önemlidir. Penisilin, menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar dışında orta ve yüksek dirençli pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde hala ilk seçenek ilaçtır. Penisiline orta düzey dirençli *S.pneumoniae*'nin etken olduğu menenjit tedavisi ise 3. kuşak sefalosporinlerden sefotaksim veya seftriakson ile yapılmalıdır. Penisiline yüksek dirençli *S.pneumoniae*'ya bağlı menenjitin tedavisi ise 3. kuşak sefalosporin ve vankomisin/rifampin şeklinde planlanmalıdır<sup>20,21</sup>.

Makrolidler, otit, sinüzit ve pnömoni gibi enfeksiyonların tedavisinde penisiline alternatif antibiyotiklerdir. Penisilin allerjisi olan hastalarda ve atipik etkenlere bağlı solunum yolu patojenlerine etkinliklerinin iyi olması nedeniyle, bu etkenlere bağlı enfeksiyonların tedavisinde de sık kullanılır. *S.pneumoniae*'da makrolid direnç prevalansı da farklı ülkelerde farklı oranlarda bildirilmiştir. Özellikle Fransa (%47), İtalya (%42), Japonya (%71) ve Hong Kong'da (%81) yüksek iken, Brezilya (%3), Polonya (%6) ve Rusya'da (%3) oldukça düşüktür<sup>14</sup>. Ülkemizde eritromisin direnci ile ilgili çalışma daha az olmakla beraber direnç %4-19.4 arasında değişmektedir<sup>22</sup>. Bizim çalışmamızda da %5.4 olarak bulunmuştur.

Levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin gibi *S.pneumoniae*'ya etkili kinolonlar son yıllarda toplumdan edinilmiş pnömoni ve çoğul dirençli pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmektedir<sup>4</sup>. Kinolonların yaygın kullanımı sebebi ile bu grup ilaçlara da bazı ülkelerden direnç bildirimleri başlamıştır. Çalışmamızda yüksek penisilin direnci saptanmazken, kan kültüründen izole edilen bir suşta levofloksasin direncinin ve başka bir çalışmada diğer kinolon grubu antibiyotiklere direncin saptanması dikkat çekicidir<sup>22</sup>. *S.pneumoniae*'da kinolon direncinde rol oynayan mekanizma, bakterinin hücre içi hedeflerindeki değişiklik ve dış membran proteinlerindeki değişiklik sonucu antibiyotiğin hücre içine girişinin azalmasıdır. Kinolon grubu antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve nötropenik hasta gruplarında profilaktik kullanımı, kinolon direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır<sup>24</sup>.

Çalışmamızda TMP-SMX'e %21.2, tetrasikline %10.9 ve kloramfenikole %9.6 oranında direnç saptanırken, seftriakson, vankomisin ve rifampine dirençli izolat saptanmamıştır.

Sonuç olarak bölgemizde pnömokoklarda orta düzey penisilin direnci %18.8 olarak bulunmuş, yüksek dirençli izolat saptanmamıştır. Penisilin menenjit gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlar dışında hala ilk seçenek ilaç olma özelliğini korumaktadır. Makrolidler solunum yolu enfeksiyonlarında penisiline alternatif ilaçlardır. Direnç gelişiminde, antibiyotik kullanımının bir risk faktörü olması nedeniyle uygun endikasyonda uygun antibiyotik kullanılmasına dikkat edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Hansmann D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. Lancet 1967; 2: 264-65.
2. Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallet AF, Bowen AJ, Cooper RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant penicillin and chloramphenicol. Lancet 1977; 12: 995-7.
3. Ho PL, Tse WS, Tsang KWT, Kwok TK, Cheng VCC, Chan RMT: Risk factors for acquisition of levofloxacin resistant *Streptococcus pneumoniae*. A case control study. Clin Infect Dis 2001; 32: 701-7.
4. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. Mikrobiyol Bül 1992; 26: 307-13.
5. Gür D, Güciz B, Haşçelik G, et al. *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in Turkey. J Chemother 2001; 13: 541-5.
6. Zarakolu P, Gür D, Kocagöz S, Ünal S. Comparative in vitro activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Hemophilus influenzae* strains in a Turkish university hospital. 11<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2001. Congress Book, p: 161.

7. Eşel D, Sumerkan B, Kocagöz S. Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 548-52.
8. Şenol G, Erer OF, Biçmen C. Alt solunum yolları infeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının penisiline karşı direnç oranları. Toraks Derg 2001; 2: 10-5.
9. Özakin C, Yılmaz E, Heper Y, Akalın H, Gedikoğlu S. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. 11<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2001. Congress Book, p: 175.
10. Öncü S, Punar M, Eraksoy H. Comparative activities of beta- lactam antibiotics and quinolones for invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. Chemother 2004; 50: 98-100.
11. Şener B, Köseoğlu O, Fisenk I, et al. *Streptococcus pneumoniae* strains resistance to macrolide, linkosamide, streptogramin, oxazolidinone and ketolide. Mikrobiyol Bül 2002; 36: 125-31.
12. Aydemir Ş, Şamlıoğlu P, Tünger A, Çilli F, Özinel MA. *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinde penisiline direnç. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35: 91-7.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing. 11<sup>th</sup> Informational Supplement, 2001. Document M100-S10, CLSI (NCCLS) Pa.
14. Low DE. The era of antimicrobial resistance–implications for the clinical laboratory. Clin Microbiol Infect 2002; 8 (Supl 3): 10-20.
15. Gür D, Özalp M, Sümerkan B, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*. Results of a multicentre study in Turkey. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 207-11.
16. Şener B, Köseoğlu O: Comparative in vitro activity of antiribosomal agents on penicillin susceptible and resistant *Streptococcus pneumoniae* in relation to their resistance genotypes. Int J Med Microbiol 2004; 24: 39-42.
17. Yenişehirli G, Şener B. Antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients at Hacettepe University Medical Faculty. Mikrobiyol Bül 2003; 37: 1-11.
18. Çiftçi E, Dođru Ü, Aysev D, İnce E, Güriz H. Nasopharyngeal colonization with penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkish children. Pediatr Int 2000; 42: 552-6.
19. Ak Ö, Oltan N, Ersöz G, Özer S. Steril bölgelerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin ve eritromisin direnci. Flora 1999; 4: 187-9.
20. Bishai W. The in vivo- in vitro paradox in pneumococcal respiratory infections. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 433-6.
21. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*, pp: 2128-46. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000, 4<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, New York.
22. Erdem H, Pahsa A. Antibiotic resistance in pathogenic *Streptococcus pneumoniae* isolates in Turkey. J Chemother 2005; 17: 25-30.
23. Ak Ö, Benzonana N, Özer S, Eraksoy H. Emergence of high level fluoroquinolone resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. Int J Infect Dis 2003; 7: 288-9.
24. Norrby SR. New fluoroquinolones towards expanded indications? Curr Opin Infect Dis 1997; 10: 440-3.