

## Klinik Örneklerden İzole Edilen *Streptococcus pneumoniae* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnci

Mustafa BERKTAŞ<sup>1</sup>, Mehmet PARLAK<sup>a2</sup>, Aytekin ÇIKMAN<sup>3</sup>, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN, Türkiye

<sup>2</sup>Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, VAN, Türkiye

<sup>3</sup>Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ERZİNCAN, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Giderek artan direnç oranlarıyla önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 80 *S.pneumoniae* suşu incelendi. Konvansiyonel yöntemlerle *S.pneumoniae* olduğu düşünülen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testlerinde BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, USA) ile bu sisteme ait streptokok panellerinden yararlanıldı. Antibiyotikler, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin 2010 klavuzunda belirtmiş olduğu ilaç gruplamaları kriter alınarak değerlendirilmeye alındı.

**Bulgular:** *S.pneumoniae* suşlarında eritromisine %33, tetrasikline %25, trimetoprim-sulfametoksazole %21, klindamisine %14, penisiline %8, mero-peneme %8, sefepime %6, kloramfenikole %5, amoksisiline %5, telitromisine %5, levofloksasine %4, moksifloksasine %4 ve sefotaksime %3 oranında direnç saptandı. Tüm suşların linezolid ve vankomisine duyarlı olduğu belirlendi.

**Sonuç:** *S.pneumoniae*'nin etken olduğu enfeksiyonların tedavisi için önerilen antibiyotiklere direnç oranlarımız düşük olarak bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik, Direnç, *Streptococcus pneumoniae*

### ABSTRACT

#### Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Strains Isolated from Various Clinical Specimens

**Objective:** *Streptococcus pneumoniae* is an important cause of morbidity and mortality because of the increasing antibiotic resistance. In this study we aimed to determine resistance rates of *Streptococcus pneumoniae* strains to various antibiotics.

**Materials and Methods:** A total of 80 *S.pneumoniae* strains isolated from various clinical specimens were examined. Identification and antibiotic susceptibility testing of microorganisms thought to be *S.pneumoniae* with conventional methods was performed by BD Phoenix automated microbiology system (Becton Dickinson, USA) and its panels of streptococci. Antibiotics were evaluated based on manual of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2010 drug groupings.

**Results:** Antibiotic resistance rates of *S.pneumoniae* strains were 33% to erythromycin, 25% to tetracycline, 21% to trimethoprim-sulfamethoxazole, 14% to clindamycin, 8% to penicillin, 8% to meropenem, 6% to cefepime, 5% to chloramphenicol, 5% to amoxicillin, %5 to telithromycin, 4% to levofloxacin, 4% to moxifloxacin and 3% to cefotaxime, respectively. All strains were sensitive to linezolid and vancomycin.

**Conclusion:** Antibiotic resistance rates of the antibiotics recommended for the treatment of infections caused by *S. Pneumoniae* were found low.

**Key Words:** Antibiotic, Resistance, *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* başta solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere toplum kaynaklı enfeksiyonlarda önemli rol oynayan ve antibiyotik dirençli izolatların giderek artmasıyla mikrobiyoloji gündeminde önemli yer tutan patojenlerden biridir (1). Toplum kaynaklı pnömoni, akut otitis media, akut bakteriyel sinüzit ve kronik bronşit alevlenmelerinin önde gelen etkenlerinden biri olan *S.pneumoniae* menenjit ve bakteriyemi gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlara da yol açmaktadır (2,3). Sağlıklı yetişkinlerde %5'in altında bildirilen taşıyıcılık oranı çocuk taramalarında %30'un üzerine çıkmaktadır (1). Antibiyotiklerle tedavi edilebilen fakat yine de yüksek morbidite ve mortalite

te ile seyreden *S.pneumoniae*'nin invaziv bir enfeksiyon oluşturabilmesi için vücuttaki steril bölgelere direkt ya da hematogen yolla ulaşması gerekmektedir (4).

1967 yılında ilk kez penisiline karşı orta derecede dirençli *S.pneumoniae* suşunun bildirilmesinden sonra giderek artan direnç oranları dikkat çekmektedir (5). Son yıllara gelindiğinde penisilin yanı sıra alternatif antibakteriyel ilaçlardan makrolidler, tetrasiklinler, kotrimaksazol ve kloramfenikole dirençli *S.pneumoniae* suşlarının varlığı tedavide ciddi problemlere neden olmaya başlamıştır (6). Antibiyotik kullanımı, dirençli suşların yayılımı ve yaşam koşullarına bağlı olarak

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Mehmet PARLAK, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, VAN, Türkiye  
Tel: 0 432 2101357  
e-mail: mehmetparlak65@hotmail.com

\*Bu çalışma 26. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

antimikrobiyal direnç özellikleri coğrafi bölgelere ve ülkelere göre değişiklik gösterdiğinden, her bölgenin süreyans çalışmaları ile kendi direnç durumunu belirlemesi ve izlemesi gerekmektedir (7). Çalışmada, laboratuvarımızda izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Ekim 2008-Şubat 2011 tarihleri arasında laboratuvarımızda çeşitli yaş gruplarına ait hastalardan alınan klinik örneklerden izole edilen toplam 80 *S.pneumoniae* suşu incelendi.

İzole edilen pnömokok suşlarının tanımlanmasında klinik örneklerin direkt mikroskopik incelenmesinin yanı sıra %5 koyun kanlı agar besiyerinde kültürü, bakteri kolonilerinin makroskopik görünümü ve alfa-hemoliz yapma özelliği, Gram boyası ile yapılan mikroskopik inceleme, kapsül boyama, katalaz testi, optokine duyarlılık deneyi kullanıldı (8). Alfa hemoliz yapan, Gram olumlu ve mum alevi şeklinde morfoloji gösteren, katalaz olumsuz, optokine duyarlı ve safrada eriyen bakteriler pnömokok olarak tanımlandı. *S.pneumoniae* düşünülen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testlerinde BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, USA) ile bu sisteme ait Streptokok panellerden yararlanıldı. Bu sistem, antibiyotik duyarlılık testini yaparken CLSI standartlarını esas alarak değerlendirme yapmaktadır.

Değerlendirilen antibiyotikler CLSI 2010 klavuzunda belirtilen ilaç gruplamaları (A, B, C) kriter alınarak seçildi.

## BULGULAR

Çalışmada izole edilen 80 *S.pneumoniae* suşu sıklık sırasına göre trakeostomi (23), kan (18), BOS (9), yara (8), kulak (6), konjonktiva (5) ve diğer (11) klinik örneklerden izole edildi. *S.pneumoniae* suşlarına uygulanan antibiyotik duyarlılık testi sonucunda en yüksek direnç oranı eritromisin (%32,5), tetracycline (%25) ve trimetoprim-sulfamethoxazole (TMP-SXT) (%21,3) karşı bulunurken, tüm suşların linezolid ve vankomisine duyarlı olduğu belirlendi. Çalışmada, *S.pneumoniae* suşlarına çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1.** *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları (%)

ANTİBİYOTİK	Test Edilen Suş Sayısı	Dirençli Suş Sayısı	Direnç Yüzdesi
Eritromisin	77	25	32,5
Tetrasiklin	80	20	25,0
TMP-SXT <sup>††</sup>	80	17	21,3
Klindamisin	77	11	14,3
Penisilin G	72	6	8,3
Meropenem	80	6	7,5
Sefepim	72	4	5,6
Kloramfenikol	77	4	5,2
Telitromisin	80	4	5,0
Amoksisilin	80	4	5,0
Levofloksasin	80	3	3,8
Moksifloksasin	80	3	3,8
Sefotaksim	76	2	2,6
Vankomisin	78	0	0
Linezolid	80	0	0

<sup>†</sup>BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi, sunulacak antibiyotikleri örnek türü, dirençli suş varlığına göre seçmesi nedeni ile bazı antibiyotikler daha az suş üzerinde denenmiştir, <sup>††</sup>: TMP-SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol

## TARTIŞMA

*S.pneumoniae* penisilinin tedavide kullanılmaya başlandığı 1940 yılından bugüne kadar başta beta-laktamlar olmak üzere birçok antibiyotiğe duyarlıyken günümüzde antimikrobik maddelere giderek artan bir direnç geliştirmeye başlamıştır (9).

Pnömokoklar 1980'li yıllardan önce kültürde üretiltiklerinde antibiyotik duyarlılık testi yapılmasına gereksinim duyulmayan ve penisilin ile kolaylıkla eradike edilebilen bakteriler olarak bilinmekteyken son yıllarda *S.pneumoniae*'nin penisilin direncinde tüm dünyada artış olduğu bildirilmektedir (11). Reinert ve ark. (11) Avrupa'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada *S.pneumoniae* suşlarının %12,5'inde orta düzey, %12,1'inde ise yüksek düzey penisilin direnci tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da penisilin direncinde artış olduğu gözlenmiştir. Balaban ve ark. (12) yaptıkları çalışmada *S.pneumoniae* suşlarının %21,8'ini penisiline orta duyarlı ve % 7,7'sini ise dirençli olarak bulmuşlardır. Gür ve ark. (13) 260 *S.pneumoniae* suşu ile yaptıkları çalışmada orta düzey penisilin direncini %22,7, yüksek düzey penisilin direncini ise % 11,5 olarak tespit etmişlerdir.

Son yıllarda tüm dünyada makrolidlere dirençli *S.pneumoniae* kökenlerinde çarpıcı bir artış gözlenmektedir (14). *S.pneumoniae* izolatları arasında makrolid grubu antibiyotiklere karşı direncin hızla yayılması, bu grup antibiyotiklerin pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde uzun vadeli olarak kullanımını tehdit eder niteliktedir. Yurt dışı kaynaklı bazı çalışmalarda makrolid direnç oranlarının % 30'ları aştığı bildirilmektedir (15). Marchese ve ark. (15) 2000-2003 yılları arasında yaptıkları çalışmada *S.pneumoniae* suşlarında eritromisin direncinin % 9,7'den % 16,4'e yükseldiğini göstermişlerdir. Önemli coğrafi farklılıklar gösteren makrolid direnç oranlarının Batı Avrupa'da daha yüksek saptandığı bu veriler ışığında direncin ciddi bir sorun

olduğu bildirilmektedir (15). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, dünyanın birçok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de makrolidlere direnç gösteren pnömokokların insidansının giderek arttığını ortaya koymaktadır. Makrolid direnci ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda Gülay ve ark. (16) izole ettikleri 151 pnömokok suşunda eritromisin direncini % 26.4, Gür ve ark. (13) 260 *S.pneumoniae* suşu ile yaptıkları çalışmada makrolid direncini %17.3 olarak bildirmişlerdir. *S.pneumoniae* suşları ile yaptığımız çalışmadaki en yüksek direnç oranı eritromisine karşı (%32.5) elde edilmiştir.

Penisilin, penisilin türevleri ve makrolid dışında birçok antibiyotik grubu *S.pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar arasında tetrasiklin, TMP-SXT, klindamisin, kinolonlar, kloramfenikol, glikopeptidler ve linezolid sıralanabilir. Yurt dışı kaynaklı çalışmalarda tetrasiklin, TMP-SXT ve klindamisin için direnç oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Pottumarthy ve ark. (17) çok merkezli yapılan bir çalışmada bu antibiyotikler için direnç oranlarını sırasıyla; %22, % 39, %10 olarak bildirmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda benzer olarak bu antibiyotiklere karşı direnç oranları yüksek olarak bildirilmiştir. Uncu ve ark. (18) yaptıkları çalışmada *S.pneumoniae* suşlarında tetrasiklin, TMP-SXT ve klindamisin için direnç oranlarını sırasıyla; %31.1, %42.8 ve %23.3 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz direnç oranları (Tetrasiklin %25, TMP-SXT %21, klindamisin %14) bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Kinolon grubu antibiyotikler son yirmi yıldır pnömokok tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda elde edilen kinolon direnç oranlarının yüksek düzeyde olmasa da ikinci kuşak kinolonların penisiline direnç gelişimi ile ilgili buldukları, tedavinin planlanması sırasında bu durumun dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir (7). Rodríguez-Avial ve ark. (19) 1349 invazif *S. pneumoniae* suşu ile yaptıkları çalışmada levofloksasin direncini % 3.3 olarak vermişlerdir. Ülkemizde Coşkun ve ark. (20) siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin ile yaptıkları çalışmada kinolon direncini %11.3 olarak bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Toksoy ve ark. (4) levofloksasin için %3

oranında direnç bildirmişlerdir. Çalışmamızda levofloksasin ve moksifloksasin için elde ettiğimiz direnç oranları (%3,8) diğer çalışmalarla uyumlu görülmektedir.

*S.pneumoniae* suşlarında artan penisilin ve makrolid direnci beraberinde yeni alternatifleri de getirmektedir. Toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarında onaylanmış bir ketolid olan telitromisin düşük direnç oranları ile dikkat çekmektedir (15). Marchese ve ark. (15) *S.pneumoniae* suşlarında telitromisin direncini %1'in altında bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada *S.pneumoniae* suşlarında telitromisin direncine rastlanmamıştır (21, 22). Çalışmamızda elde ettiğimiz telitromisin direnç oranı (%5) pnömokok enfeksiyonlarında alternatif bir tedavi olabileceği düşünülmektedir.

Penisilin direnci hızla artmaktayken başka bir B-laktam olan sefotaksime karşı daha düşük oranlarda pnömokok direnci bildirilmektedir. Cristian ve ark. (23) çalışmalarında suşların tamamını sefotaksime duyarlı bulmuşlardır. Ülkemizde Yenişehirli ve ark (24) tarafından 212 pnömokok suşu ile yaptıkları çalışmada sefotaksim direnci %2.3 olarak tespit edilmiştir.

Penisiline dirençli ve çoklu dirençli kökenler dahil olmak üzere *S.pneumoniae* tedavisinde linezolid ve vankomisin etkin olarak bildirilmektedir. Suşların tamamının linezolid ve vankomisine duyarlı olduğu çalışmamızda sefotaksim (%2,6), levofloksasin (%3,8) ve moksifloksasin (%3,8) en yüksek etkinliğe sahip diğer antibiyotikler olarak belirlenmiştir. Düşük direnç profiline sahip olan bu antibiyotiklerin ampirik tedavide uygun seçenekler olabilecekleri düşünülmüştür.

Sonuç olarak; *S.pneumoniae*'nin etken olduğu enfeksiyonların tedavisi için önerilen antibiyotiklere direnç oranlarımız düşük olarak bulunmuştur. Bunun yanında her bölgenin kendi antibiyotik direnç durumunu bilmesi açısından buna benzer çalışmaların belli aralıklarla yapılması ve tedavi seçeneklerinin bu bilgiler doğrultusunda yönlendirilmesi, antibiyotiklere direncin önlenmesi açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Spellerberg B, Brandt C (Çeviren: H.Özenci). Streptococcus "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) (Çeviri ed: A.Başustaoğlu): Klinik Mikrobiyoloji, Atlas Kitapçılık, Ankara 2009; 412-29.
2. Prommalikit O, Pengsaa K, Thisyakorn U. Pneumococcal infections in high-risk and immunocompromised hosts. J Med Assoc Thai 2010; 93: 61-70.
3. Borg MA, Tiemersma E, Scicluna E, et al. Prevalence of penicillin and erythromycin resistance among invasive Streptococcus pneumoniae isolates reported by laboratories in the southern and eastern Mediterranean region. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 232-7.
4. Toksoy B, Bayraktar B, Bulut E, Başarı F. Klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 2010; 24: 7-11.
5. Topkaya AE (Çev). Streptokoklar "Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds) (Çeviri ed: A.Başustaoğlu): Tıbbi Mikrobiyoloji, Atlas Kitapçılık, Ankara 2010; 225-42.
6. Aslan G, Emekdaş G, Delialioğlu N, Bayer M. Kreş çocukları ve huzurevinde kalan yaşlılarda orofaringeal Streptococcus pneumoniae taşıyıcılığı ve izole edilen suşlarda penisiline direnç. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35: 85-90.

7. Bayram A, Koçoğlu ME, Ekşi F, Balcı İ. Pnömonoklarda makrolid ve florokinolonlara direnç. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35: 284-90.
8. Öncül O, Erdem H, Altunay H, Özsoy MF, Pahsa A, Çavuşlu Ş. Pnömonoklarda penisiline direnç trendi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33: 109-14.
9. Charpentier E, Tuomanen E. Mechanisms of antibiotic resistance and tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Microbes Infect* 2000; 2: 1855-64.
10. Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Gazi H, Özkütük N, Çelik P, Özbakkaloğlu B. Toplum kökenli pnömonilerden soyutlanan *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 151-6.
11. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2903-13.
12. Balaban N, Mumcuoğlu İ, Hayırlıoğlu N, Karahan ZC, Sultan N, Bodur H. *Streptococcus pneumoniae* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37: 147-51.
13. Gür D, Ünal S ve Türkiye E-Basket-II Çalışma Grubu: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*' in çeşitli antibiyotiklere in-vitro direnç oranları (E-Basket II sürveysının Türkiye sonuçları), 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kuşadası 2004; 264
14. Sümerkan B. *Streptococcus pneumoniae* ve enterokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *ANKEM Derg* 2005; 19: 61-5.
15. Marchese A, Schito GC. Recent findings from multinational resistance surveys: are we "PROTEK"ed from resistance? *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 2-5.
16. Gülay Z, Biçmen M, Gür D. Resistance mechanisms to macrolide antibiotics in erythromycin-resistant *S.pneumoniae* in Turkey, 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Program and Abstract Book Poster No.1544, Glasgow (2003).
17. Pottumarthy S, Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Jones RN. Susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolates in North America (2002-2003): contemporary in vitro activities of amoxicillin/clavulanate and 15 other antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 282-9.
18. Uncu H, Çolakoğlu Ş, Turunç T, Demiroğlu Yz, Arslan H. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* klinik izolatlarının tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç oranları, *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 441-6.
19. Rodríguez-Avial I, Ramos B, Ríos E, Cercenado E, Ordobás M, Sanz JC. Madrid *Streptococcus pneumoniae* Microbiological Group. Clonal spread of levofloxacin-resistant *streptococcus pneumoniae* invasive isolates in Madrid, Spain, 2007 to 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2469-71.
20. Coşkun M, Gündüz AT, Biçmen C, Şenol G, Aktoğu Özkan S. Çeşitli hasta örneklerinden soyutlanan *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinde antibiyotik direnç oranları: Retrospektif değerlendirme (2006-2007), *İzmir Göğüs Hast Derg* 2007; 21: 47-52.
21. Azap A, Altunsoy A, Memikoğlu KO, Balık İ. Solunum sistemi infeksiyonlarından izole edilen pnömonok suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm* 2004; 57: 63-7.
22. Telli M, Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. *Streptococcus pneumoniae*'nin menenjit dışı klinik izolatlarında penisilin direnci ile serotip ilişkisi ve bazı antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* 2010; 24: 55-60.
23. Cristian A, Gerardo G, Helia B, et al. Antimicrobial susceptibility, capsular serotypes and clonal relationship of invasive *streptococcus pneumoniae* isolates in adult population of the Bio-Bio region, Chile. 2005-2006. *Rev Chilena Infectol* 2010; 27: 392-7.
24. Yenişehirli G, Şener B. Antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients at Hacettepe University Medical Faculty. *Mikrobiyol Bul* 2003; 37: 1-11.

Gönderilme Tarihi: 17.08.2012