

# Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde Solunum Sistemi Örneklerinden İzole Edilen *Streptococcus pneumoniae* İzolatlarının Serotip Dağılımı ve Antibiyotiklere Direnç Profili§

Belgin ALTUN\*<sup>Ⓔ</sup>, Banu SANCAK\*\*<sup>Ⓔ</sup>, Deniz GÜR\*\*<sup>Ⓔ</sup>

\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, Ankara

\*\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZ

**Amaç:** *Streptococcus pneumoniae*'ya bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında tedavi, çoğunlukla empiriktir ve kullanılacak antibiyotiğe toplumdaki direnç oranları göz önüne alınarak karar verilmektedir. Antibiyotik direnci belirli serotiplerde daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Kullanılan aşı türüne göre klinikten izole edilen serotipler ve buna bağlı olarak antibiyotiklere direnç sıklıkları değişiklik gösterebildiğinden, *S. pneumoniae*'nın klinik izolatlarında antibiyotik direncinin sürekli izlenmesi önemlidir. Bu çalışmanın amacı, 2017 yılında Hacettepe Üniversitesi Yetişkin Hastanesi'ne başvuran erişkin hastaların solunum yolu örneklerinden izole edilmiş olan *S. pneumoniae* izolatlarının serotiplerini ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumunu belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** *Streptococcus pneumoniae* izolatları (n=52) 2017 yılında bronkoalveolar lavaj (BAL) (n=4), derin trakeal aspirat (DTA) (n=9) ve balgamdan (n=39), izole edilmiştir. Lateks aglütinasyonu ile 14 serumlu Pneumotest-Latex Kit (Statens Serum Institut, Danimarka) kullanılarak serogruplar, faktör antiserumlar ile serotipleri belirlenmiştir. Penisilin, sefuroksim, seftriakson, vankomisin, moksifloksasin, levofloksasin, meropenem, eritromisin ve klindamisin duyarlılıkları gradient test (Liofilchem® İtalya) ile EUCAST standartlarına göre çalışılmıştır.

**Bulgular:** *Streptococcus pneumoniae*'da penisilin, sefuroksim, eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla %61.5, %23.1, %53.8 ve %30.8 bulunmuştur. Seftriakson, meropenem, moksifloksasin, levofloksasin ve vankomisine direnç saptanmamıştır. En sık belirlenen serotipler 3 (n=15), 19F (n=6) ve 8'dir (n=5). Serotip 8 ve 19F olan *S. pneumoniae* izolatlarının tümü, serotip 3 bulunan izolatların ise 8 tanesi penisiline dirençli bulunmuştur. *S. pneumoniae* izolatları arasında 19F, 8 ve 3 serotiplerinde makrolidlere direnç oranı sırasıyla %83.3, %100 ve %40 olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışma sonuçlarına göre, solunum yolu etkeni olan *S. pneumoniae*'de penisilin ve makrolid grubu antibiyotiklere direnç yüksek bulunmuş, makrolid grubu antibiyotikler ve penisilinlere direnç gösteren serotiplerin 23 valanlı aşı kapsamında olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Streptococcus pneumoniae*, serotip, direnç

## ABSTRACT

**Serotype Distribution and Antibiotic Susceptibility Patterns of Respiratory Isolates of *Streptococcus pneumoniae* from Hacettepe University Adult Hospital**

**Objective:** Treatment of respiratory tract infections due to *Streptococcus pneumoniae* is mostly empirical and depends on the local resistance rates in the relevant community to available drugs. Resistance manifests more frequently in certain serotypes. As serotypes isolated from clinical samples and antibiotic resistance frequencies may vary according to the vaccine used in the population, it is important to monitor the antibiotic resistance in clinical isolates of *S. pneumoniae*. The aim of this study was to determine the serotypes and resistance patterns to antibiotics of *S. pneumoniae* strains isolated from respiratory specimens of adult patients at the Adult Hospital of Hacettepe University in 2017.

**Material and Methods:** *Streptococcus pneumoniae* (n=52) strains were isolated from bronchoalveolar lavage fluids (n=4), tracheal aspirates (n=9) and sputum (n=39). Serogroups were determined by Pneumotest-Latex Kit (Statens Serum Institut, Denmark) with 14 antisera and, serotypes using factor antisera. Susceptibilities to penicillin, cefuroxime, ceftriaxone, vancomycin, moxifloxacin, levofloxacin, meropenem, erythromycin, clindamycin were determined by gradient test (Liofilchem® (Italia)) according to the EUCAST criteria.

**Results:** Rates of resistance against penicillin, cefuroxime, erythromycin and clindamycin in *S. pneumoniae* isolates were 61.5%, 23.1%, 53.8% and 30.8%, respectively. There was no resistance against ceftriaxone, meropenem, moxifloxacin, levofloxacin and vancomycin. The most common serotypes were 3 (n=15), 19F (n=6) and 8 (n=5). All isolates of *S. pneumoniae* serotypes 8 and 19F and eight isolates of serotype 3 were penicillin resistant. The rate of resistance to macrolides in serotypes 19F, 8 and 3 among *S. pneumoniae* isolates were 83.3%, 100% and 40%, respectively.

**Conclusion:** According to the results of this study, resistance to penicillin and macrolide antibiotics is high in respiratory tract isolates of *S. pneumoniae*. All serotypes resistant to macrolides and penicillins are in the coverage of 23-valent vaccine.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, serotype, resistance

**Alındığı tarih:** 20.06.2018

**Kabul tarihi:** 16.08.2018

§ Bu araştırma XIII. Antimikrobik Kemoterapi Günleri'nde (6-8 Nisan 2018, İstanbul) poster (P-50) olarak sunulmuştur.

**Yazarların ORCID bilgileri:**

Belgin Altun 0000-0002-8352-9692 ✉, Banu Sancak 0000-0002-0098-4674, Deniz Gür 0000-0002-7504-8450

## GİRİŞ

*Streptococcus pneumoniae*, toplumdan kazanılmış pnömoni etkenlerinin en önemlilerinden biri olarak kabul edilmektedir<sup>(1-3)</sup>. Bu etkene bağlı toplum kaynaklı pnömonilerde hastanın durumu ve etkenin antibiyotik direnci göz önüne alınarak ampirik tedavi uygulanmaktadır<sup>(1-3)</sup>. Direnç, *S. pneumoniae*'nin belirli serotiplerinde daha sıktır. Günümüzde tüm serotipleri kapsamı açısından erişkin hastalarda polisakkarit (PPSV23) (serotip 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22, 23F, 33F) ve konjuge (PCV13) (serotip 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F) pnömokok aşısının her ikisinin de kullanılması önerilmekle birlikte son yıllara değin yaygın olarak kullanılmış olan aşı PCV13'dür<sup>(4,5)</sup>.

Yapılan epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre, son yıllarda aşı içeriğinde bulunan serotiplerin sıklığında azalma saptanırken, aşı kapsamında bulunmayan bazı serotiplerde bir artış gözlenmiş, bunun da "serotype replacement," ya da "serotype switching" olarak tanımlanan tek bir klonun serotipindeki değişimden kaynaklandığı ileri sürülmüştür<sup>(6,7)</sup>.

Kullanılan aşı türüne göre klinikten izole edilen serotipler ve buna bağlı olarak antibiyotiklere direnç sıklıkları her toplumda değişiklik gösterbildiğinden *S. pneumoniae*'nin klinik izolatlarında serotiplerin ve antibiyotik direncinin sürekli izlenmesi önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, 2017 yılında erişkin hastaların solunum yolu bronkoalveolar lavaj (BAL), derin trakeal aspirat (DTA) ve balgam örneklerinden izole edilmiş olan *S. pneumoniae* izolatlarının serotiplerini ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumunu belirlemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### İzolatlar

*Streptococcus pneumoniae* izolatları (n=52) 1 Ocak-31 Aralık 2017 tarihlerinde Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na gönderilen, 4-82 yaş aralığındaki hastaların BAL, DTA ve balgam örneklerinden klinik olarak anlamlı kabul edilen her biri ayrı hastaya ait olmak üzere ardışık solunum sistemi örneklerinden izole edilmiştir. Direkt mikroskopi değerlendirmesine göre anlamlı kabul edilen ve her hastaya ait tek bir izolat çalışmaya dahil edilmiştir<sup>(8)</sup>.

Çalışmaya dâhil edilen örnekler, BAL (n=4), DTA (n=9) ve balgam (n=39)'dır.

### Serogrupların belirlenmesi

Serogruplandırma için 14 "pool" serumlu Pneumotest-Latex Kit (Statens Serum Institut, Danimarka) kullanılmış, pnömokok antiserumları ile kaplanmış lateks partikülleri ile *S. pneumoniae* izolatlarının serogrupları firmanın verdiği şemaya göre (Resim 1) belirlenmiştir. Bunun için bakteriler Mueller-Hinton buyyonda süspanse edilmiş ve bir gece inkübasyona bırakılmıştır. A'dan I'ya ve P'den T'ye lateks partikülü içeren serumlardan 1 damla reaksiyon kartına damlatıldıktan sonra üzerine bir damla bakteri süspanasyonu damlatılmış ve aglütinasyon varlığı araştırılmıştır. Otuz saniye içinde gözlenen aglütinasyonlar pozitif olarak değerlendirilmiştir.

### Serotiplerin belirlenmesi

Serotiplerin tanımlanması pnömokokkal kapsül polisakkaridi ile homolog antikoru arasındaki in situ immunopresipitasyonu gösteren kapsül şişme testi ile yapılmıştır (Statens Serum Institut, Danimarka). Araştırılacak serotiplerin her biri için özgül faktör serumları kullanılmıştır (19F,

19A, 19B, 19C gibi). Bakterilerin 24 saatlik kültürlerinden fosfat tamponu ile (pH=7.4) süspansiyon hazırlanmış, lama bir damla bakteri süspansiyonu eklenmiş, üzerine eşit miktarda faktör serum ve bir damla metilen mavisi eklenip, iyice karıştırılmıştır. Süspansiyonun üzeri lamel ile kapatıldıktan sonra mikroskopta 40X ve 100X objektif ile kapsül yapısındaki genişleme ve kümeleşme incelenmiştir. Her serotip tayini için aynı lamele bakterinin faktör serum içermeyen süspansiyonu negatif kontrol olarak eklenmiştir.

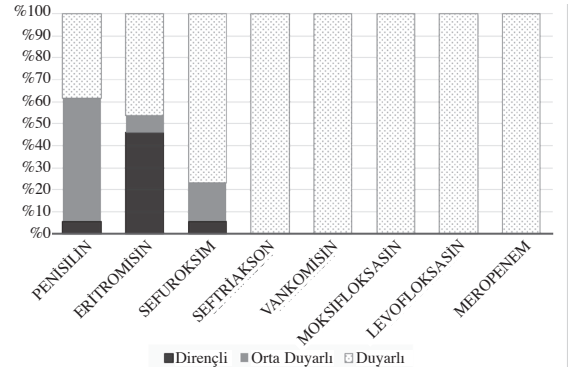
### Antibiyotik duyarlılık testleri

*Streptococcus pneumoniae* izolatları için test edilecek antibiyotikler, toplum kaynaklı pnömönilerde kullanılabilir olan ve Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) çalışma grubunun kısıtlı bildirim tablosunda bulunan antibiyotikler arasından seçilmiştir<sup>(1,9)</sup>. Penisilin, sefuroksim, seftriakson, meropenem, moksifloksasin, levofloksasin, eritromisin ve vankomisin duyarlılıkları gradiyent test (G-test; Liofilchem, İtalya) ile EUCAST standartlarına göre Mueller Hinton Fastidious Agarda (MH-F) (%5 defibrine at kanı, 20 mg/L  $\beta$ -NAD) belirlenmiştir. Penisilin için menenjit dışı izolatlar için verilen sınır değerler uygulanmış, MİK değeri  $\leq 0.06$  mg/L olanlar duyarlı,  $> 2$  mg/L olanlar dirençli, arada kalan değerler orta duyarlı olarak tanımlanmıştır<sup>(10)</sup>.

## BULGULAR

### Antibiyotik duyarlılık test sonuçları

*Streptococcus pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık sonuçları Tablo 1’de gösterilmiştir. En yüksek direnç penisiline karşı gözlenmiş, orta duyarlı izolatlar ile birlikte toplam direnç oranı %61.5 olarak bulunmuştur. Penisilin direncini eritromisin ve sefuroksime direnç izlemektedir (Şekil 1).



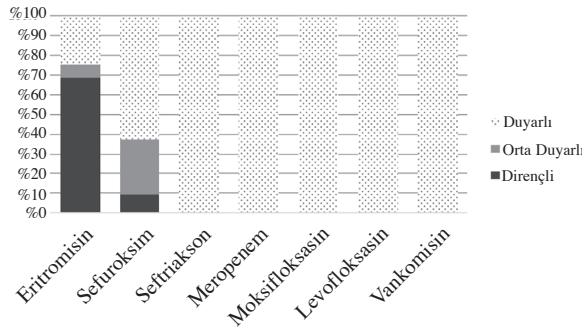
Şekil 1. *Streptococcus pneumoniae*'de antibiyotiklere duyarlılık ve direnç oranları (%).

Çalışılan antibiyotikler arasında yalnızca penisiline dirençli *S. pneumoniae* izolat sayısı sekiz, penisilin ve eritromisine dirençli izolat sayısı da 34 olarak saptanmıştır. Penisiline dirençli izolatlarda diğer antibiyotiklere direnç oranları Şekil 2’de gösterilmiştir. Bu izolatlarda eritromisine ve sefuroksime direnç sırasıyla %75 ve %35.5

Tablo 1. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi’nde 2017 yılında erişkin hastaların solunum yolu örneklerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae*’ların antibiyotiklere duyarlılık sonuçları (n=52).

	Aralık mg/L	MIC <sub>50</sub> mg/L	MI <sub>C90</sub> mg/L	S (%)*	I (%)*	R (%)*
Penisilin	$\leq 0.125$ -8	0.125	1	38.5	55.7	5.8
Sefuroksim	$\leq 0.125$ -4	0.125	1	76.9	17.3	5.8
Seftriakson	$\leq 0.125$ -0.50	0.06	0.25	100	0	0
Meropenem	$\leq 0.125$ -1	0.06	0.25	100	0	0
Moksifloksasin	$\leq 0.125$ -0.50	0.125	0.25	100	0	0
Levofloksasin	0.125-1	0.25	0.50	100	0	0
Eritromisin	0.125->256	0.50	>256	46.2	7.7	46.1
Vankomisin	0.125-1	0.50	1	100	0	0

\*S: Duyarlı, I: Orta; R: Dirençli



Şekil 2. Penisiline orta duyarlı ve dirençli *Streptococcus pneumoniae*'lerin diğer antibiyotiklere direnç oranları.

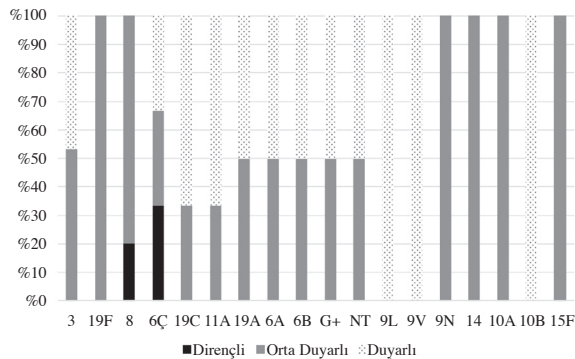
olarak bulunmuş, diğer antibiyotiklere direnç saptanmamıştır.

### Serotipler

Solunum yolu izolatlarında en sık belirlenen serotipler 3 (n=15, %28.8), 19F (n=6, %11.5) ve 8'dir (n=5, %15.4). Eldeki kitlerle gruplandırılmayan (NT) iki izolat bulunmuştur. Tüm izolatların serotip dağılımları Şekil 3'te gösterilmektedir.

### Serotipler ve antibiyotiklere direnç

Serotip 8 ve 19F olan *S. pneumoniae* izolatlarının tümü, serotip 3 bulunan izolatların ise sekiz tanesi penisiline dirençli bulunmuştur (Şekil 3). Bu serotiplerde eritromisine direnç oranı sırasıyla %100, %83.3 ve %40'tır.



NT: Tiplendirilemeyen

Şekil 3. *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının serotip dağılımları ve penisiline duyarlılıkları.

### TARTIŞMA

Son yıllarda sıklıklarının azalmasıyla birlikte *S. pneumoniae*'ya bağlı pnömoniler tüm dünyada en yaygın enfeksiyonlar arasında yer almaktadır<sup>(1)</sup>. *S. pneumoniae* 1970'li yıllarda penisilin, eritromisin gibi birçok antibiyotiğe karşı duyarlı iken, 1990'li yıllardan itibaren penisilin ve diğer antibiyotiklere direncin artmaya başlamasıyla, bu etkene bağlı enfeksiyonlardaki mortalite ve morbidite oranları da artış göstermiş, *S. pneumoniae*'ya bağlı enfeksiyonların önlenmesinde aşı kullanımı büyük önem kazanmıştır<sup>(4,11)</sup>. *S. pneumoniae*'nın antibiyotiklere direnç durumunun bilinmesi, tedaviye yön göstericidir.

Serotipler ve direnç sıklıkları, kullanılan aşı türüne göre değişiklik gösterebilmektedir. Ülkemizde son yıllara değin 13 valanlı pnömokok aşısı kullanılmakta iken son yıllarda 23 valanlı aşı erişkinlerde rutin aşı programına sokulmuştur. *S. pneumoniae*'nın solunum yolu izolatlarında yaygın olan serotiplerin ve antibiyotiklere direnç durumlarının sürekli izlenmesi gereklidir.

Bu çalışmada, 2017 yılında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda 4-82 yaş aralığında 52 hastaya ait, ardışık olarak BAL, DTA ve balgam örneklerinden izole edilmiş olan *S. pneumoniae* izolatlarının serotipleri ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu belirlenmiştir.

Çalışmada, erişkin hastalardan izole edilen *S. pneumoniae* izolatlarında penisilin direnci orta duyarlı izolatlarla birlikte % 61.5 bulunmuştur. Solunum yolu izolatlarında antibiyotiklere direncin araştırıldığı SOAR 2014-2016 sonuçlarına göre penisiline direnç Romanya ve Sırbistan'da %78, Bulgaristan'da %13, Çek Cumhuriyeti'nde %8, Rusya'da %36, Yunanistan'da ise %63 olarak bildirilmiştir<sup>(12-15)</sup>.

Türkiye’de 2002-2009 yıllarını içeren analizde penisilin direncinin yıllara göre artış gösterdiği ve %52.8’e ulaştığı belirtilmiş, 2011-2013 yılları arasında 5 merkezde yapılan SOAR çalışmasında ise bu oran orta duyarlılarla birlikte %61.9 olarak bulunmuştur<sup>(16,17)</sup>. Hastanemizde izole edilen pnömokoklarda bulunan direnç oranı bu sonuç ile büyük benzerlik göstermektedir. Solunum yolu izolatlarında penisilin direncinin yüksek gibi görünmesine karşın, orta duyarlı izolatlarda penisilin ile tedaviye yanıt alındığı belirtilmektedir<sup>(2,3)</sup>. Bu nedenle, penisiline yüksek düzeyde dirençli izolatların (MİK >2 mg/L) %5.8 olduğunu belirtmek uygun olur.

Beta-laktam antibiyotik gruplarından seftriakson ve meropenem direnç saptanmamışken, sefuroksim direnci %23.1 olarak belirlenmiştir. Penisiline dirençli olan izolatlarda sefuroksim direnci % 35.5 olarak bulunmuştur. *S. pneumoniae*’da penisilin bağlayan proteinlerden 1A, 2X ve 2B’de oluşan yapısal değişimler sonucunda, penisilin ve beta-laktam direnci ortaya çıkmaktadır. Bu değişimlerden seftriakson, sefotaksim ve karbapenemler daha az etkilenmektedir. Bu nedenle bu ilaçlar *S. pneumoniae* enfeksiyonlarında penisiline göre daha etkili olarak kalmaktadır<sup>(18)</sup>.

Eritromisine direnç bu çalışmada genel olarak %53.8 olarak saptanmış, penisiline dirençli izolatlarda ise %75 olarak bulunmuştur. Penisiline dirençli olan *S. pneumoniae* izolatlarında en sık saptanan serotipler olan 19F, 8 ve 3 serotiplerinde eritromisine direnç oranı sırasıyla %83.3, %100 ve %40 olarak bulunmuştur. *S. pneumoniae*’ya bağlı olduğu düşünülen pnömonilerde o toplumda eritromisin direnci penisilin direncinden az ise ampirik tedavide eritromisin ilk seçenek olarak önerilmektedir<sup>(1-3)</sup>. Çalışmamızın sonuçlarına göre ise penisiline direnç (%5.8), eritromisin direncinden (%46.1) düşüktür.

Ülkemizde olduğu gibi Avrupa ve Amerika’da

*S. pneumoniae* izolatlarında makrolid direnç oranı dramatik olarak artışını sürdürmektedir<sup>(12-15,19,20)</sup>. Ülkemizde önceki yıllarda yapılan araştırmalarda eritromisine direnç solunum yolu izolatlarında %9.1, %17.3 ve %37.5 olarak bildirilmiştir<sup>(21-23)</sup>. Makrolidlere dirençli izolatlarda, aşı kapsamında yer alan serotiplerde belirgin bir azalma görülmüş fakat direnç, aşı kapsamı dışında kalan izolatlarda da görülmeye başlanmıştır. Çalışmamızda, tiplendirilemeyen iki izolatın biri yalnızca penisiline orta duyarlı, diğeri ise test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Bu durum, ülkemizde özellikle toplumdan kazanılmış pnömoni enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir seçenek olan makrolid kullanımını sınırlamaktadır.

Bu çalışmada, vankomisine dirençli izolat bulunmamıştır; *S. pneumoniae* izolatlarında dünyada henüz vankomisine direnç bildirilmemiştir. Bununla birlikte, enterokoklardan vankomisine direnç genlerinin, stafilokoklarda olduğu gibi bu bakterilere de transfer edilme olasılığı vardır ve vankomisine direnç bu izolatlarda her zaman araştırılmalıdır.

Florokinolon grubu antibiyotiklerden moksifloksasin ve levofloksasine bu araştırmada direnç saptanmamıştır. SOAR 2014-2016 yılları arasında yapılan surveyans çalışma sonuçlarına göre Rusya, Bulgaristan, Yunanistan’da florokinolon direnci belirlenmemiştir<sup>(12-14)</sup>, Çek Cumhuriyeti’nde ise moksifloksasin ve levofloksasine direnç %0.5 olarak bulunmuştur<sup>(15)</sup>. Türkiye’de *S. pneumoniae* izolatlarında, florokinolon direnci bazı çalışmalarda hiç belirlenemezken, bazı çalışmalarda ise oldukça düşük oranlarda (%1.2) bildirilmiştir<sup>(17,24-26)</sup>. Florokinolon grubu antibiyotikler ülkemizde toplumdan kazanılmış pnömonilerde sık kullanılmaktadır, bu nedenle günümüzde direnç sıklığı düşük olmakla birlikte, direnç gelişiminin yakından izlenmesi gerekir.

*Streptococcus pneumoniae*’nın 90’dan fazla

serotipi bulunmaktadır ve invaziv enfeksiyonlarda en sık etken olan serotipleri 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F ve 9V'dir. Etken olan serotipler ülkelere göre de değişim göstermektedir<sup>(11,23)</sup>.

PCV7 ve PCV13 polisakkarit aşularının kullanıma girmesini izleyen 5 yıl içerisinde, aşı kapsamında yer almayan bazı serotipler ile oluşan enfeksiyonlarda artış görülmüştür. PCV7 aşılardan sonra serotip 19A, PCV13'den sonra ise 35B klonlarında artış olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, 19A bir izolatta bulunmuş, 35B ise saptanmamıştır. Pnömonoklarda kapsül değiştirme (capsular switching) sonucunda, aşı kullanımına bağlı olarak serotiplerin sıklığında değişiklik beklenmekte ve yeni çalışmaların gerekliliği vurgulanmaktadır. Ülkemizde 65 yaş üzerindeki erişkinlerde PCV13 ve PPSV23'ün rutin aşı kapsamında olmasına karşın çalışmamızda tüm izolatlarda en sık belirlenen serotipler aşı içeriğinde olan 3, 19F ve 8'dir. Ülkemizde yapılan araştırmalarda solunum yolu örneklerinde en sık saptanan serotipler, Öksüz ve ark.'nın<sup>(23)</sup> çalışmasında 3, 19F, 6A, 23F, 8 ve 19A'dır. Diğer bir çalışmada, erişkin hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *S. pneumoniae* izolatlarında en sık belirlenen serogruplar 23, 19 ve 3'tür<sup>(24)</sup>. Kayseri'de yapılan bir çalışmada ise en sık belirlenen serotipler 19, 23, 14 ve 1'dir<sup>(27)</sup>. Bu sonuçlar, bölgesel verilerin hastane düzeyinde bile farklı olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışma sonuçlarına göre solunum yolu etkeni olan *S. pneumoniae*'de penisilin ve makrolid grubu antibiyotiklere direnç yüksek bulunmuştur. Makrolid grubu ve penisilinlere direnç gösteren serotipler, aşı kapsamındadır. Bu bulgular pnömokok aşısının erişkinlerde ve risk altındaki bireylerde gerekliliğini ortaya koymaktadır. Solunum yolları enfeksiyonlarından izole edilen *S. pneumoniae*'lerde antibiyotiklere direnç dikkatle izlenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;371(17):1619-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312885>
2. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde toplumda gelişen pnömöni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Turk Thorac J. 2009;10(Ek9). [http://turkthoracj.org/sayilar/147/buyuk/pdf\\_Toraksder\\_6391.pdf](http://turkthoracj.org/sayilar/147/buyuk/pdf_Toraksder_6391.pdf) (Erişim tarihi: Haziran 2018).
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44(Suppl2):S27-71. <https://doi.org/10.1086/511159>
4. Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A review of pneumococcal vaccines: Current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens. J Pediatr Pharmacol J Pediatr Pharmacol Ther. 2016;21(1):27-35. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.1.27>
5. Nagaraj S, Kalal BS, Manoharan A, Shet A. *Streptococcus pneumoniae* serotype prevalence and antibiotic resistance among young children with invasive pneumococcal disease: experience from a tertiary care center in South India. Germs. 2017;7(2):78-85. <https://doi.org/10.18683/germs.2017.1112>
6. Croucher NJ, Kagedan L, Thompson CM, et al. Selective and genetic constraints on pneumococcal serotype switching. PLoS Genet. 2015;11(3):e1005095. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005095>
7. Wyres KL, Lambertsen LM, Croucher NJ, et al. Pneumococcal capsular switching: A historical perspective. J Infect Dis. 2013;207(3):439-49. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis703>
8. KLİMUD Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama rehberi; solunum sistemi örnekleri. <https://www.klimud.org/public/uploads/files/solunum-sistemi-ornekleri.pdf> (Erişim tarihi: Haziran 2018)
9. TMC-ADTS Kısıtlı Bildirim Tablosu. <http://tmc-online.org/userfiles/file/26-37.pdf> (Erişim tarihi: Haziran 2018)
10. Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi, MİK ve zon çaplarının değerlendirilmesi için sınır değer tabloları, Sürüm 8.1, geçerlilik tarihi: 15.05.2018. [http://tmc-online.org/userfiles/file/EUCAST\\_2018\\_Klinik\\_Sinir\\_Deger\\_Tabloları\\_Surum\\_8.1.pdf](http://tmc-online.org/userfiles/file/EUCAST_2018_Klinik_Sinir_Deger_Tabloları_Surum_8.1.pdf) (Erişim tarihi: Haziran 2018)
11. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. Curr Opin Pulm Med. 2010;16(3):217-25. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283385653>
12. Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, Sidorenko S, Kozhevnik R, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia. J Antimicrob Chemother. 2018;73(Suppl5):v14-v21. <https://doi.org/10.1093/jac/dky065>
13. Torumkuney D, Nica M, Nistor I, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. J Antimicrob Chemother. 2018;73(Suppl5):v2-v13.

- <https://doi.org/10.1093/jac/dky066>
14. Torumkuney D, Papaparaskevas J, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Greece. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(Suppl5):v36-v42.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dky068>
  15. Torumkuney D, Zemlickova H, Maruscak M, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in the Czech Republic. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(Suppl5): v22-v27.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dky067>
  16. Torumkuney D, Gür D, Soyletir G, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2002-09 in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(Suppl): S1:i85-i91.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw067>
  17. Soyletir G, Altinkanat G, Gür D, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011-13 in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(Suppl1):i71-i83.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw075>
  18. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):402-10.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x>
  19. Vega S, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16(1):50-66.  
<https://doi.org/10.1186/s12941-017-0222-0>
  20. Jenkins SG, Farrell DJ. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(8):1260-4.  
<https://doi.org/10.3201/eid1508.081187>
  21. Gür D, Güçüz B, Hasçelik G, et al. *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in Turkey. *J Chemother.* 2001;13(5):541-5.  
<https://doi.org/10.1179/joc.2001.13.5.541>
  22. Gür D, Mülazımoğlu L, Ünal S, ve e-BASKETT-II çalışma grubu. Solunum yolu enfeksiyon etkenleri *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*'in telitromisin ve 11 antimikrobik ilaca in vitro duyarlılığı: e-BASKETT-II sürveyans çalışmasının Türkiye sonuçları. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41(1):1-9.
  23. Öksüz L, Gürler N. Bir üniversite hastanesinde yetişkin hastalardan izole edilen *Streptococcus pneumoniae* serotip dağılımı ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul.* 2017;51(3):195-208.  
<https://doi.org/10.5578/mb.48638>
  24. Akgün Karapınar DB. Determination of serotypes and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Anal Med.* 2015;6(Suppl4):S443-7.  
<https://doi.org/10.4328/JCAM.3548>
  25. Altun B, Gur D, Kocagoz S, Ünal S, the Turkish *S. pneumoniae* study group. Molecular epidemiology of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in Turkey. A multicenter study. *Ann Microbiol.* 2006;56(3):185-90.  
<https://doi.org/10.1007/BF03175003>
  26. Neriman B, 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(3):147-51.
  27. Esel D, Sümerkan B, Kocagöz S. Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(10):548-52.  
<https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00320.x>