

## ***Streptococcus pneumoniae* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları**

### ***Susceptibility of Streptococcus pneumoniae strains to widely used antibiotics in the treatment***

**Neriman Balaban<sup>1</sup>, İpek Mumcuoğlu<sup>1</sup>, Nükhet Hayırlıoğlu<sup>1</sup>, Zeynep Ceren Karahan<sup>2</sup>, Nedim Sultan<sup>3</sup>, Hürrem Bodur<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, <sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, <sup>3</sup>Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

<sup>4</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Ankara

İletişim / Correspondence: İpek Mumcuoğlu Adres / Address: Gata Lojmanları No:37 Serter Apt. D:14 Basınevleri /Ankara  
Tel: 0312 508 44 77 Gsm: 0505 861 85 94 E-mail: ipekmumcuoglu@hotmail.com

#### **ÖZET**

Son yirmi yılda, *Streptococcus pneumoniae* infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen penisilin ve sık kullanılan diğer antimikrobiyallere karşı direncin artması tüm dünyada önemli bir problem haline gelmiştir. Çalışmamızda Haziran 2004 - Mayıs 2005 tarihleri arasında izole edilen 78 adet *S. pneumoniae* suşunun penisilin, eritromisin, azitromisin, trimetoprim-sulfametoksazol, sefotaksim, sefuroksim, doksisisiklin, ofloksasin ve levofloksasine karşı duyarlılıkları E test yöntemiyle (AB-Biodisk, Sweden) değerlendirilmiştir. Penisiline orta dirençli ve dirençli suşların oranı sırasıyla %21.8 ve %7.7 olarak bulunmuştur. En yüksek direnç oranları trimetoprim-sulfametoksazol (%28.2), azitromisin (%16.7) ve eritromisine (% 14.1) karşı görülmüştür. Penisilin dirençli suşların tamamının ve orta dirençli suşların %82.4'ünün en az iki antibiyotiğe dirençli olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Streptococcus pneumoniae*, penisilin direnci, E test.

#### **SUMMARY**

The worldwide increase of resistance to penicillin and other widely used antibiotics preferred in the treatment of *S. pneumoniae* infections has become a serious problem within the last 20 years. Antimicrobial resistance of 78 *S. pneumoniae* strains, which isolated from clinical samples between June 2004 and May 2005, to penicillin, erythromycin, azithromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, cefotaxime, cefuroxime, doxycycline, ofloxacin and levofloxacin were determined by E test method (AB-Biodisk, Sweden). The rates of penicillin resistance and intermediate resistance of strains were 7.7% and 21.8% respectively. The highest resistance rates was detected for trimethoprim-sulfamethoxazole (28.2%), azithromycin (16.7%) and erythromycin (14.1%). All penicillin resistant isolates and 82.4% of the penicillin intermediate resistant isolates were resistant to at least two antibiotics.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, penicillin resistance, E test.

#### **GİRİŞ**

*Streptococcus pneumoniae*, toplumdan kazanılmış pnömoni, sinüzit, meninjit ve otitis media gibi infeksiyonlarda sık rastlanılan etkidir (1-2). Son yıllarda *S. pneumoniae* suşlarında başta penisilin olmak üzere sık kullanılan antibiyotiklere karşı artan bir direnç görülmektedir (3-5).

*S. pneumoniae*'ye karşı penisilin direnci ilk kez 1967 yılında Avustralya'dan bildirilmiş ve daha

sonra dünyanın her yerinden bildirilmeye başlanmıştır (6). Türkiye'de ise ilk olarak penisiline dirençli suşlar 1992 yılında bildirilmiştir (7). Penisiline dirençli suşların diğer sık kullanılan antibiyotiklere karşı da daha dirençli olduğu bildirilmektedir (8-10). Çoğul direncin görülmesi, *S. pneumoniae* infeksiyonlarında optimum tedavi seçeneğinin belirsiz kalmasına neden olmaktadır (8). Bu nedenle, tedavi başarısızlığının önlenmesi ve ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi

amacıyla bölgesel duyarlılık paterninin hekimler tarafından bilinmesi önemlidir.

Çalışmamızda, laboratuvarımıza gönderilen klinik örneklerden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının penisilin ve tedavide sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıklarının E test yöntemiyle değerlendirilerek bölgemizdeki duyarlılık paterninin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haziran 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden infeksiyon etkeni olarak izole edilen 78 adet *S. pneumoniae* suşu incelenmiştir. Balgam örneklerinin X10 büyütme ile sahada 25 lökositte çok, 10 epitelden az hücre görülürler çalışmaya alınmıştır (11). *S. pneumoniae* suşları, Gram boyama, koloni morfolojisi ve optokine duyarlılıkları incelenerek tanıya edilmiştir ve bekletilmeksizin E test yöntemi ile penisilin, eritromisin, azitromisin, trimetoprim-sulfametoksazol, sefotaksim, sefuroksim, doksisisiklin, ofloksasin ve levofloksasine karşı duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Suşların %5 koyun kanlı agar da 24 saatlik kolonilerinden, Mueller-Hinton sıvı besiyerine 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyonlar hazırlanmıştır. Bu süspansiyonlardan 150 mm çaplı Petri kutularındaki %5 koyun kanlı agar besiyerlerinin tüm yüzeyine steril pamuklu eküvyonla yayma yapılmıştır. Besiyerleri 15 dakika kurumaya bırakıldıktan sonra E test stripleri (AB-Biodisk, Sweeden) yerleştirilmiş, 35 °C'de %5 CO<sub>2</sub> 'li ortamda 24 saat inkübe edildikten sonra değerlendirilmiştir. Değerlendirme sırasında  $\alpha$ -hemoliz değil, pnömokok kolonilerinin varlığı dikkate alınmıştır. Duyarlılıklar CLSI önerilerine göre değerlendirilmiştir (12). Kontrol suşu olarak *S. pneumoniae* ATCC 49619 kullanılmıştır. E test stripleri üretici protokolüne uygun olarak saklanmıştır.

## BULGULAR

İncelenen 78 *S. pneumoniae* suşunun 57'si (%73.1) balgamdan, 21'i (26.9) steril bölgelerden alınan örneklerden izole edilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** *S. pneumoniae* suşlarının izole edildiği örnekler göre dağılımı.

Örnek	Sayı (%)
Balgam	57 (73.1)
Kan	5 (6.4)
BOS	4 (5.1)
Orta kulak sıvısı	4 (5.1)
Bronkoalveolar lavaj	3 (3.8)
Vitre sıvısı	1 (1.3)
Korneal sürüntü	2 (2.6)
Yara	2 (2.6)
<b>TOPLAM</b>	<b>78 (100)</b>

78 suşun 55'inin (%70.5) penisiline duyarlı, 17'sinin (%21.8) orta duyarlı ve 6'sının (% 7.7) dirençli olduğu bulunmuştur. Hastaların 62'si (%79) yatan hastalar iken, 16'sı (%21) poliklinikten başvuran hastalardır. Altı dirençli suşun tamamı balgam izolatıdır ve hepsi yatan hastalardan izole edilmiştir. En yüksek direnç oranları sırasıyla trimetoprim-sulfametoksazol (%28.2), azitromisin (%16.7) ve eritromisine (% 14.1) karşı görülmüştür. Tüm suşların antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** *S. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları

	Duyarlı (%)	Orta duyarlı (%)	Dirençli (%)
Penisilin	55 (70.5)	17 (21.8)	6 (7.7)
Eritromisin	63 (80.8)	4 (5.1)	11 (14.1)
Azitromisin	62 (79.5)	3 (3.8)	13 (16.7)
Trimetoprim-sulfametoksazol	48 (61.5)	8 (10.3)	22 (28.2)
Sefotaksim	77 (98.7)	1 (1.3)	-
Sefuroksim	71 (91.0)	0 (0.0)	7 (9.0)
Doksisisiklin	67 (85.9)	4 (5.1)	7 (9.0)
Ofloksasin	75 (96.2)	2 (2.6)	1 (1.3)
Levofloksasin	77 (98.7)	1 (1.3)	-

Levofloksasin ve sefotaksime dirençli suş tespit edilmezken her iki antibiyotiğe karşı birer suşun (%1.3) orta duyarlı olduğu görülmüştür.

Penisiline dirençli suşların tamamı iki veya daha fazla antibiyotiğe dirençli görülürken penisiline orta duyarlı 17 suşun 14'ünün (%82.4) iki veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu tespit edilmiştir. Eritromisine dirençli suşların tümünün azitromisine de dirençli olduğu görülmüştür.

Belirleyicinin sefotaksim/klavulanik ait olduğu gözlenmiştir.

### TARTIŞMA

Pnömoni, sinüzit, meninjit ve otitis media gibi hastalıkların etkenleri arasında *S. pneumoniae*'nin önemli bir yeri vardır (1,2). Ülkemizde ise *S. pneumoniae* üst solunum yolu infeksiyonları etkenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (13).

*S. pneumoniae* özellikle solunum sistemi infeksiyonlarının sık rastlanılan bir etkeni olmakla beraber uygun örnek almadaki güçlükler ve izolasyonunun zor olması nedeniyle tanısında güçlük çekilmektedir. Bu nedenle çoğu üst ve alt solunum yolu infeksiyonları ampirik olarak tedavi edilmektedir. Penisilinler, *S. pneumoniae*'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerdendir (2,14). Son 20 yılda *S. pneumoniae*'nin penisilin direncinde tüm dünyada artış olduğu bildirilmektedir (3-5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da penisilin duyarlılığında düşüş gözlenmektedir (15-19). Çalışmamızda infeksiyon etkeni olarak izole edilen *S. pneumoniae* suşlarının penisilin duyarlılıkları, ayrıca solunum sistemi infeksiyonlarının ve meninjitlerin ampirik tedavisinde sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmış ve ampirik tedaviye yol göstermek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda penisiline orta duyarlı ve dirençli suşların büyük oranda balgamdan izole edildiği gözlenmiştir. İzole edilen suşların %21.8'i penisiline orta duyarlı ve % 7.7'si dirençli olarak bulunurken, ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda bu oranın %2.0-10.0 arasında değiştiği görülmüştür (15-19).

Son 30 yıldır bölgelere göre değişmekle birlikte tüm dünyada penisiline dirençli *S. pneumoniae* suşlarının sayısı artmaktadır. En son yayınlanan sürveyans çalışmalarında bu oran Avrupa'da %24.6, Amerika'da %32.1, Kanada'da %6.5, Asya'da %3.8-79.7 arasında, Afrika'da %46 olarak bildirilmiştir (20-24). Çalışmamızda penisilin direncinin Kanada'dan yüksek, Avrupa, Amerika, Afrika ve Asya değerlerinden düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda orta duyarlı suşların fazlalığı (%21.8) ileride penisiline direnç oranının artabileceğini düşündürmüştür.

Eritromisin ve azitromisin pnömoni ve üst solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan makrolid antibiyotiklerdir (25). Yurtdışında ve ülkemizde yapılan sürveyans çalışmalarında penisilin direncine paralel olarak makrolid direncinin de arttığı görülmüştür. Makrolid direnci Avrupa'da %28, Amerika'da %26.7, Kanada'da %13.9, Asya'da %78-90.5 arasında bildirilmiştir (20-22). Ülkemizde Gür ve ark. (15) çok merkezli bir çalışmada makrolid direncini 2001'de %8, Yenişehirli ve ark. (16) 2003'te %13.7 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda penisiline dirençli suşlar eritromisine ve azitromisine daha yüksek direnç gösterirken bu oranın penisiline duyarlı suşlarda daha düşük olması penisilin ve makrolid direncinin birlikte arttığının göstergesidir.

Çalışmamızda penisiline dirençli suşların diğer beta laktam antibiyotiklerden 2.kuşak sefalosporinlere duyarlılıklarında azalma görülürken, 3. kuşak sefalosporine karşı direnç görülmemiştir. Amerika'da 1000 suşla yapılan çok merkezli bir çalışmada sefotaksim ve seftriaksona karşı direnç sırasıyla %4.2 ve %3.4 olarak bulunmuştur (21). Ülkemizde Yenişehirli ve ark (17) tarafından 212 suşla yapılan çalışmada sefotaksim direnci %2.3 olarak tespit edilmiştir. Bu, 3. kuşak sefalosporinlerin *S. pneumoniae*'ye bağlı pnömonilerde iyi bir tercih olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda en yüksek direnç oranının pnömoni tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir diğer ilaç olan TMP-SXT'ye karşı (%28.2) olduğu izlenmiş-

tir. Ülkemizde daha önceki yıllarda yapılan bir çalışmada tetrasiklin direnci %18.9 olarak tespit edilirken çalışmamızda aynı ilaç grubundan olan doksisisikline karşı direncin daha az olduğu görülmüştür (17). Tetrasiklin direncinin azaldığını gösteren diğer çalışmalarda bunun nedeninin tetrasiklin grubu ilaçların kullanımındaki azalma olduğu düşünülmüştür (26,27).

Florokinolon grubundan ofloksasine sadece bir suşta direnç tespit edilmiş, levofloksasine karşı direnç görülmemiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da bu oran düşüktür (28). Ancak orta duyarlı suşların bulunması bu antibiyotiklerin kullanımının artmasıyla direncin de artabileceğini göstermektedir (29-31).

Çalışmamızda sonuç olarak penisiline direncin bölgemizde yapılan daha önceki çalışmalara göre giderek yükselmekte olduğu ve penisiline dirençli suşların makrolid ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılığının belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca penisilin dirençli suşlarda çoklu antibiyotik direncinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda seftriakson, levofloksasin ve ofloksasinin en yüksek etkinliğe sahip olduğu görülmüş ve özellikle çoğul dirençli pnömokoklar tarafından oluşturulan pnömonilerde ampirik tedavide en uygun seçenekler olabilecekleri düşünülmüştür.

*S. pneumoniae* gibi sık rastlanılan etkenlere karşı yapılan lokal ve global sörveyans çalışmaları uygun ampirik tedavinin belirlenmesi ve rasyonel antibiyotik kullanımı açısından önemlidir. Ayrıca bu tür çalışmaların antibiyotik direncinin takibinde ileride yapılacak çalışmalara yardımcı olacağı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Disease, 5. baskı. Livingstone, Philadelphia, PA 2000:2128
2. Cengiz T. *Streptococcus pneumoniae*. In: Şemsettin Ustaçelebi (ed): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Güneş

Basımevi, 1999, 365-369.

3. Lonks JR, Medeiros AA. The growing threat of antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. Med Clin North Am 1995;79:523-35.
4. Adam D. Global antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. J. Antimicrob Chemother 2002;50 (Suppl):1-5.
5. Gruneberg RN. Global Surveillance through PROTEKT: the first year. J Chemother 2002;14 (Suppl) 3:9-16.
6. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. Lancet 1967;2:264-5.
7. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. Mikrobiyol Bül 1992;26:307-13.
8. Chenoweth CE, Saint S, Martinez F, Lynch JP 3rd, Fendrik AM. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: Implication for patients for community acquired pneumoniae. Mayo Clin Proc 2000; 75: 1161-8.
9. Applebaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. Clin Infect Dis 1992;15:77-83.
10. Doern GV, Brueggeman A, Holley HP, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994-1995: Result of a 30-center national surveillance study. Antimicrob Agent Chemother 1996; 40:1208-13.
11. Murray PR and Washington J. A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin Proc 1975;50:339-344.
12. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing M100-S15. Clinical and Laboratory Standard Institute: Wayne, Pennsylvania; 2005.
13. Özyılmaz E, Akan OA, Gülhan M, Ahmed K, Nagatake T. Major bacteria of community acquired respiratory tract infections in Turkey. Jpn J Infect Dis 2005;58:50-52.
14. Feldman C. Clinical relevance of antimicrobial resistance in the management of pneumococcal community acquired pneumoniae. J Lab Clin Med 2004; 143:269-83
15. Özalp M, Kanra G, Gür D. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a Children's Hospital in Turkey. Turk J Pediatr 2004; 46:329-32.
16. Gür D, Güciz B, Haşçelik G, Eşel D ve ark. Streptococcus penicilin resistance in Turkey. J Chemother 2001; 13:541-45.
17. 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.
18. Öncü S, Pınar M, Eraksoy H. Comparative activities of beta-lactam antibiotics and quinolones for invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. Chemotherapy 2004; 50: 98-100.
19. Gönüllü N, Berkiten R. Antimicrobial resistance of cli-

- nical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in İstanbul. Int J Antimicrob Agents 2000;16:77-8.
20. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Allahham A, Appelmaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2903-09.
21. 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; 25:282-89.
22. Powis J, McGeer A, Green K, Vanderkooi O, Weiss K, Zhanel G, Mazzulli T, Kuhn M, Church D, Davidson R, Forward K, Hoban D, Simor A, Low DE; Canadian Bacterial Surveillance Network. In vitro antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates obtained in Canada in 2002. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48:3305-11.
23. Song JH, Lee NY, Ichiyama S, et al. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. Clin Infect Dis 1999; 28:1206-11.
24. Liebowitz LD, Slabbert M, Huisamen A. National surveillance programme on susceptibility patterns of respiratory pathogens in South Africa: moxifloxacin compared with eight other antimicrobial agents. J Clin Pathol 2003; 56:344-47.
25. Klugman KP, Lonks JR. Hidden epidemic of macrolide resistance pneumococci. Emerg Infect Dis 2005; 11:802-7.
26. Castanheira M, Gales AC, Pignatari AC, Jones RN, Sader HS. Changing Antimicrobial Susceptibility Patterns among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Brazil: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004) Microb Drug Resist 2006; 12: 91-8.
27. Gary V. Doern, Sandra S. Richter, Ashley Miller, Norma Miller, Cassie Rice, Kristopher Heilmann and Susan Bekmann. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: Have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? Clin Infect Dis 2005;41:139-48.
28. Oncu S, Erdem H, Pahsa A. Therapeutic options for pneumococcal pneumonia in Turkey. Clin Ther 2005; 27:674-83.
29. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, et al. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. N England J Med 1999; 341:233-39.
30. Coffey T, Enright MC, Daniels M, et al. Serotype 19A variants of the Spanish serotype 23F multiresistant clone of *Streptococcus pneumoniae*. Microb Drug Resist 1998;4:51-55.
31. Li J, Zhang Y, Chen Y, Hao F, Chen Y. E test for studying in vitro activity of seven antimicrobial agents against penicillin susceptible and penicillin-resistant pneumococci. Chin Med J 2000;113:628-31.