

Streptococcus pneumoniae Kökenlerinde Penisiline Direnç

Şöhret AYDEMİR, Pınar ŞAMLIOĞLU, Alper TÜNGER, Feriha ÇİLLİ, Mehmet Ali ÖZİNEL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

ÖZET

Son yirmi yıl içinde penisiline dirençli Streptococcus pneumoniae suşları artan oranlarda bildirilmeye başlanmıştır. Direnç oranları ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada S. pneumoniae kökenlerinde yüksek ve orta derece penisilin direnci sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Ocak 2003-Eylül 2004 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakterioloji Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden soyulanan 155 S. pneumoniae kökeni çalışmaya alınmıştır. Bakterilerin izolasyon ve identifikasyonları konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Pnömonokların penisilin için Minimal İnhibisyon Konsantrasyon değerlerinin araştırılması amacıyla E-test (AB-Biodisk) yöntemi kullanılmıştır. Araştırılan 155 kökenin 26'sı (%16.8) penisiline dirençli bulunmuştur. Dirençli suşların 24'ü (%15.5) penisiline karşı orta düzeyde (MİK 0.12-1 mg/l), ikisi (%1.3) ise yüksek düzeyde (MİK = 2 mg/l) dirençli olarak saptanmıştır. Sonuçlar bölgemizde pnömonokların etken olarak düşünüldüğü menenjit dışı infeksiyonların ampirik tedavisinde penisilin yerini koruduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Streptococcus pneumoniae, penisilin, direnç

SUMMARY

Penicillin Resistance in Streptococcus pneumoniae Strains

In the last twenty years reports informing about penicillin resistant Streptococcus pneumoniae strains have been increasing. The rate of penicillin resistance may show difference among the countries and even in different regions of a country. In this study, we aimed to study the rates of low and high level resistance in S. pneumoniae strains. Between January 2003- September 2004 total of 115 S. pneumoniae strains isolated from several clinical specimens in the Bacteriology Laboratory of Ege University Medical Faculty, Microbiology and Clinical Microbiology Department were taken to the study. Conventional microbiological methods were used for isolation and identification of the bacteria. To determine the Minimal Inhibition Concentration values of penicillin for pneumococci E-test (AB-Biodisk) method was used. Twenty-six (16.8 %) of 155 strains were found to be resistant to penicillin. Low level resistance (MIC=0.12-1 mg/l) were found in twenty-four (15.5%) and high level resistance (MIC = 2 mg/l) were found in two (1.3%) of the resistant isolates. These results show that penicillin is still appropriate in the empirical treatment of the pneumococcal infections except meningitis in our region.

Key words: Streptococcus pneumoniae, penicillin, resistance

GİRİŞ

Pnömonoklar günümüze dek geliştirilen koruma yöntemlerine ve antimikrobiyal tedavi alanındaki ilerlemelere karşın, halen tüm dünyada önemli oranda morbidite ve mortalite nedeni olan mikroorganizmalardır (1).

İlk kez birbirlerinden bağımsız iki araştırmacı (Pasteur ve Steinberg) tarafından aynı anda ve günümüzden 100 yıldan daha uzun bir süre önce izole edilen S. pneumoniae, o tarihten beri moleküler genetik, antimikrobiyal duyarlılık ve immünprofilaksi gibi pek çok konu açısından araştırılan bir bakteri olmuştur. S. pneumoniae toplum kökenli pnömoni, otitis media, sinüzit, menenjit, ampiyem, bakteriyemi, septik artrit gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek çeşitli

İletişim : Şöhret Aydemir
e-posta: sohret@med.ege.edu.tr

infeksiyonların en önemli nedenlerinden biridir. Okul çağına kadar olan dönemde çocukların yaklaşık yarısı pnömokoklara bağlı otitis media geçirmektedir. Yine toplum kökenli pnömonilerin %15-25'inden pnömokoklar sorumludur ve tedavi edilen hastalarda bile ölüm oranı %5-7 arasında değişmektedir. Özellikle 1970 yıllarından sonra pnömokok penisilin direncinin önem kazanmasıyla birlikte pnömokok infeksiyonlarının tedavisi daha da zorlaşmış, mortalite oranları yükselmiştir (1-4).

Belli bir bölgedeki infeksiyon etkeni mikroorganizmaların ve bunların antibiyotiklere duyarlılıklarının periyodik olarak izlenmesi ve klinisyenlere bildirilmesi Üniversite Hastaneleri Mikrobiyoloji Laboratuvarlarının önemli görevleri arasında yer almaktadır. Bu sayede belli bazı infeksiyon hastalığı etkenlerinin önceden tahmin edilmesi ve özellikle de acil ampirik tedavi gerektirenlerin de başarı ile tedavi edilmesi mümkün olabilmektedir. Bu nedenle tedavi edici hekimlik açısından başta menenjit olmak üzere acil ampirik tedavi uygulanması gereken pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde bölgemizde penisilin yerinin belirlenmesi gereklidir. Bu proje ile İzmir ve çevresinde izole edilen *S. pneumoniae* kökenlerinde infeksiyonun lokalizasyonuna göre antibiyotik seçimini etkilemesi nedeniyle yüksek ve orta derece penisilin direnci araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteri kökenleri. Ocak2003-Haziran 2004 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rutin Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *S. pneumoniae* kökenleri incelenmiştir.

Bakterilerin ilk izolasyonu için örnekler %5 koyun kanlı agar (Oxoid, England) besiyerine ekilerek, 37°C'de ve %5 CO₂'li ortamda 24-48 saat inkübe edilmiştir. Bu süre içinde üreyen bakterilerin identifikasyonları konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir.

Antibiyotiklere duyarlılık deneyleri. Bakterilerin penisilin duyarlılıkları minimal inhibisyon konsantrasyonları E-test yöntemi (AB-Biodisk, Sweden) ile araştırılarak belirlenmiştir. Bu amaçla üretici firma önerileri doğrultusunda kökenlerin %0.9 NaCl için

de hazırlanan 10⁸ cfu/ml'lik süspansiyonlarından %5 koyun kanlı Mueller Hinton agar (Oxoid, England) besiyerlerine yüzey ekimi yapılmıştır. Bu plaklara E-test penisilin G stripleri (0.002-32 mg/l) yerleştirilerek 18-24 saat, %5 CO₂'li ortamda ve 37°C'de inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda oluşan inhibisyon elipsinin E-test stripleri ile kesiştiği nokta belirlenerek MİK değerleri saptanmıştır.

Tüm testlerde kontrol kökeni olarak *S. pneumoniae* ATCC 49619 kullanılmıştır.

BULGULAR

Ocak 2003-Haziran 2004 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rutin Bakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden 155 *S. pneumoniae* kökeni soyutlanmıştır. *S. pneumoniae* izole edilen klinik örneklerin 113'ü alt solunum yolu, 23'ü kan, 16'sı beyin omurilik sıvısı (BOS), ikisi üst solunum yolu örneği ve biri de intraperitoneal sıvıdır. İncelenen örneklerin 58'i Göğüs Hastalıkları, 24'ü İç Hastalıkları, 23'ü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 12'si İnfeksiyon Hastalıkları, dokuzu Kardiyoloji, sekizi Nöroloji, beşi Gastroenteroloji, üçü Nöroşirürji, üçü Genel Cerrahi, üçü Kulak Burun Boğaz, ikisi Fizik Tedavi, ikisi Anesteziyoloji, biri Kalp Damar Cerrahisi, biri Dermatoloji ve biri de Üroloji kliniklerinde yatan hastalara aittir.

Araştırılan 155 kökenin penisilin için MİK aralığı 0.002-2 mg/l bulunmuştur. Penisilinün çalışmaya alınan pnömokok kökenleri için MİK50 değeri 0.023 mg/l, MİK90 değeri de 0.19 mg/l olarak hesaplanmıştır. Bu 155 kökenin 26'sı (%16.8) penisiline dirençli bulunmuştur (MİK ≥ 0.1 mg/l). Dirençli suşların 24'ü (%15.5) penisiline karşı orta düzeyde (MİK=0.1-1 mg/l), ikisi (%1.3) ise yüksek düzeyde (MİK = 2 mg/l) dirençli saptanmıştır.

Penisiline karşı orta düzeyde dirençli olan 24 kökenin MİK değerleri altı köken için 0.125 mg/l, dört köken için 0.19 mg/l, iki köken için 0.25 mg/l, üç köken için 0.38 mg/l, dört köken için 0.50 mg/l, üç köken için 0.75 mg/l ve iki köken için 1.0 mg/l şeklindedir. Penisiline orta düzeyde direnç saptanan bu 24 kökenin 19'u alt solunum yolu, ikisi beyin omurilik sıvısı, ikisi kan ve biri de üst solunum yolu örneklerinden izole edilmiştir. Bu örneklerin 10'u Göğüs

Hastalıkları, dokuzu Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, ikisi İnfeksiyon Hastalıkları, biri Anesteziyoloji ve biri de İç Hastalıkları kliniklerinde yatan hastalardan elde edilmiştir.

Penisiline yüksek düzeyde direnç saptanan iki kökenin de MİK değerleri 2 mg/l olarak bulunmuştur. Bu bakterilerden biri İnfeksiyon Hastalıkları kliniğinde hospitalize edilen hastanın BOS örneğinden, diğeri ise İç Hastalıkları kliniğinde yatan hastanın alt solunum yolu örneğinden soyutlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Penisiline dirençli bulunan 26 S. pneumoniae kökeninin izole edildikleri klinik örneklerle ve bu örneklerin alındığı hastaların yatırıldıkları kliniklere göre dağılımları

MİK:	Minimal inhibisyon konsantrasyonu
ASYÖ:	Alt solunum yolu örneği
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
ÜSYÖ:	Üst solunum yolu örneği
ODPD:	Orta düzeyde penisilin direnci
YDPD:	Yüksek düzeyde penisilin direnci

TARTIŞMA

Klinik	ASYÖ	BOS	Kan	ÜSYÖ
ODPD (MİK=0.1-1 mg/l)				
Göğüs Hastalıkları	10	-	1	-
Çocuk Hastalıkları	6	1	1	1
İnfeksiyon Hastalıkları	1	1	-	-
Anesteziyoloji	1	-	-	-
İç Hastalıkları	1	-	-	-
YDPD (MİK=2 mg/l)				
İnfeksiyon Hastalıkları	-	1	-	-
İç Hastalıkları	1	-	-	-
Toplam	20	3	2	1

Pnömonoklar, çocuklarda ve erişkinlerde solunum yolu infeksiyonlarının yanı sıra menenjit, sepsis, endokardit gibi invazif infeksiyonlara da yol açabilen bakterilerdir(1). Geçmiş yıllarda pnömokok infeksiyonları penisilin ile kolayca tedavi edilirken, S. pneumoniae infeksiyonlarında tedavinin temelini oluşturan penisiline ilk kez 1967 yılında direnç bildirilmiş ve 1980'li yıllardan sonra da tedavide sorunlar başlamıştır. İlk kez 1977 yılında Güney Afrika Cumhuriyeti'nde birden fazla antibiyotiğe direnç gösteren pnömokok kökenleri ortaya çıkmış ve bunlar çoğul dirençli pnömokok olarak tanımlanmıştır (1, 5, 6).

Yıllar içinde penisilin ve diğer antimikrobiyallere direnç gelişimi, spesifik hasta gruplarının (özellikle HIV infeksiyonu ve diğer immünoşüpresyona yol

açan durumlar) artması, ve toplumun yaş ortalamasının yükselmesi bu bakteriye bağlı infeksiyonların epidemiyolojisinde önemli değişikliklere neden olmuştur. Dirençli pnömokok infeksiyonlarının artması ve tedavisindeki güçlükler, bu infeksiyonların önlenmesi konusundaki çabaları gündeme getirmiştir (7, 8). Bu konuda hastane İnfeksiyon Kontrol Komitelerine ve Mikrobiyoloji Laboratuvarları'na büyük görevler düşmektedir. Dirençli pnömokok artışını en aza indirmek için doğru antibiyotik kullanımı göz önüne alınmalıdır. Bu amaçla her ülkede, hatta her merkezde süreyans programları başlatılarak bölgedeki direnç sıklığının belirlenmesi ve klinisyene bildirilmesi gereklidir. Ayrıca tedavi edici hekimlik açısından, başta menenjit olmak üzere acil ampirik tedavi uygulanması gereken pnömokoksik infeksiyonlarda bölgemizde penisilin yerinin belirlenmesi gereklidir. Sunulan bu çalışmada da İzmir ve çevresinden izole edilen Streptococcus pneumoniae kökenlerinde infeksiyonun lokalizasyonuna göre antibiyotik seçimini etkilemesi nedeniyle, yüksek ve orta derece penisilin direncinin araştırılması ve prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Streptococcus pneumoniae sağlıklı kişilerin nazofarinkslerinde kolonize olabilir ve bu bölgedeki taşıyıcılık oranı yaş, mevsim ve çevreye göre değişir. Bu bakteriler aynı zamanda kolonize olduğu vücut bölgesinden yayılarak pnömoni, menenjit, otitis media, sinüzit, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmesi gibi değişik infeksiyonlara da neden olabilirler (1). Pnömokoksik menenjitler akut pürülan bakteriyel menenjitler içinde mortalitesi en yüksek olanıdır ve acil antibiyotik tedavisi gerektirir (9). Pnömokoksik pnömonilerin de %25-35'i hastanede yatırılarak izlenmeyi gerektirecek ölçüde ciddi seyrederek ve özellikle 65 yaş üzerinde mortalitesi yüksektir (3,4). Bu nedenle pnömokoksik infeksiyonların tanısının hızlı bir şekilde konulabilmesi gerekmektedir. Pnömokok infeksiyonlarının kesin tanısı infeksiyon bölgesinden alınan hasta örneğinin kültürü ile konulur. Bakterinin üretilmesi amacıyla ilk izolasyon için koyun kanlı agar gibi zengin besiyerlerinin kullanılması gereklidir. Bakterinin optimal üreme ısısı 35-37°C'lerdir ve %5 CO₂'li ortamlarda üremesi normal atmosfere göre daha hızlıdır. Bu koşullarda yapılan kültürlerde pnömokoklar 18-24 saat

çinde alfa hemolitik ve otolizinlere bağlı ortası çukurlaşmış ve göbekli koloniler oluştururlar. Pnömonokların mikrobiyoloji laboratuvarında tanımlanmaları dört temel özelliğe dayalıdır. Bu özellikler kanlı agarda alfa hemoliz oluşumu, katalaz negatifliği, optokin duyarlılığı ve safra tuzlarında erimeleridir (10). Bu çalışmada da bakterilerin ilk izolasyonu için örnekler %5 koyun kanlı agar besiyerine ekilerek, 37°C'de ve %5 CO₂'li ortamda 24-48 saat inkübe edilmiş, alfa hemolitik koloni oluşturan, Gram pozitif ve mum alevi şeklinde diplokok morfolojisinde, 6 mm'lik optokin diski ile 14 mm veya daha fazla zon çapı oluşturan ve %10'luk doğal sığır safrası ile kolonileri eriyen bakteriler *S. pneumoniae* olarak tanımlanmıştır.

S. pneumoniae'nin diğer alfa hemolitik streptokoklardan ayırımında en sık kullanılan test optokin duyarlılığıdır. Diğer alfa hemolitik streptokoklar optokine dirençli iken, pnömonokların büyük çoğunluğu 6 mm'lik optokin diskinin çevresinde 14 mm ve daha fazla inhibisyon zonu oluştururlar. Ancak, bazı pnömonok kökenlerinin optokine dirençli olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, özellikle steril vücut sıvılarından soyutlanan ve *S. pneumoniae* olabileceği düşünüldüğü halde, optokine dirençli olarak bulunan bakterilerin kesin tanımlanması için safra çözünürlüğünün araştırılması gereklidir (1, 10). Sunulan çalışmada *S. pneumoniae* olarak tanımlanan bakterilerin tümü optokine duyarlı olarak bulunmuş ve tümünün kolonileri safra tuzları ile erimiştir. Safra tuzlarında çözünen, ancak optokine dirençli köken saptanmamıştır.

S. pneumoniae identifikasyonundan sonra, kapsüllü kökenler için bakterinin polisakkarit kapsül antijenlerinin spesifik antiserumlar kullanılarak belirlenmesine dayalı serotiplendirme de yapılabilmektedir. Pnömonokların kapsül serotiplendirilmesinde bulunma sıraları ile numaralandırılan (1, 2, 3, 4,...) Amerikan ve antijenik benzerliklerine göre numaralandırılan (19A,19B,19C,...) Danimarka sistemleri kullanılmaktadır (1, 2, 10, 11). Bu çalışmada izole edilen pnömonok kökenlerinin serotiplendirilmesi yapılmamıştır.

Geçmiş yıllarda pnömonok infeksiyonları penisilin ile kolayca tedavi edilirken, 1967 yılında penisiline dirençli suşlar tanımlanmış ve 1980'li yıllardan son-

ra da tedavide sorunlar başlamıştır (5, 12). Bu nedenle, başta steril boşluklardan üretilenler olmak üzere, infeksiyon etkeni olarak izole edilen tüm *S. pneumoniae* kökenlerinin penisilin duyarlılıklarının belirlenmesi gereklidir. NCCLS (13) pnömonokların penisilin için MİK değerlerinin belirlenmesi amacıyla hemolizli at kanı eklenmiş ve katyonu ayarlanmış Mueller Hinton broth'un kullanıldığı sıvı dilüsyon yöntemini önermektedir. Ancak son zamanlarda pnömonokların penisilin için MİK değerlerinin araştırılmasında E-test (AB Biodisk, Sweden) kolay ve güvenilir bir yöntem olarak birçok laboratuvarında uygulamaya başlanmıştır. Yapılan birçok çalışmada da E-test ile alınan sonuçların, sıvı dilüsyon ile elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu gösterilmiştir (14, 15). Bu çalışmada da incelenen kökenlerin 108 cfu/ml'lik süspan-siyonları ve %5 koyun kanlı Mueller Hinton agar (Oxoid, England) besiyerleri kullanılarak E-test penisilin G stripleri ile (0.002-32 mg/l) MİK değerleri saptanmış ve öneriler doğrultusunda tüm testlerde kontrol kökeni olarak *S. pneumoniae* ATCC 49619 kullanılmıştır.

Pnömonoklarda penisilin direnci, PBP'lerden bir veya daha fazlasında değişiklik sonucu meydana gelmektedir ve bu direnç bakterinin özellikle menenjit etiolojisindeki rolü göz önüne alınarak üç kategoride incelenmektedir (6). NCCLS (13) kriterlerine göre, bir pnömonok suşunda penisilin MİK değeri 0.06 g/ml'e eşit veya küçükse duyarlı, 0.12-1 µg/ml ise orta düzeyde, 2 µg/ml'e eşit veya üzerinde ise yüksek düzeyde dirençli olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun nedeni penisilin farmakokinetik özellikleridir. Penisilin hem duyarlı hem dirençli pnömonoklar için maksimal etkisini MİK'in 2-4 kat üzerindeki konsantrasyonlarda göstermektedir. Benzatin penisilin (1.2 milyon Ü, IM) 0.08-0.1 µg/ml, prokain penisilin (600 000 Ü, IM) 1 µg/ml ve kristalize penisilin (24 milyon Ü/gün) 20-100 µg/ml serum düzeyi sağlamaktadır. Buna bağlı olarak penisiline dirençli pnömonok infeksiyonlarında, infeksiyonun türü ne olursa olsun penisilin tedavisine yanıt alınmazken, orta düzeyde dirençli suşlarla oluşan menenjit dışı infeksiyonlar penisilin ile tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle pnömonok menenjitlerin tedavisinde penisilin kullanılabilmesi için, etkenin MİK değerinin 0.06 g/ml'nin altında olduğunun gösteril-

mesi gereklidir (5, 16, 17). Sunulan bu çalışmada da izole edilen tüm pnömokokların penisilin için MİK değerleri belirlenmiştir. İncelenen 155 kökenin 129'u penisiline duyarlı olarak bulunmuş ve bu bakterilerle oluşan tüm infeksiyonların tedavisinde penisilin etkili olabileceği gösterilmiştir. Dirençli olarak bulunan 26 kökenden (%16.8) MİK sınırları 0.1-1 mg/l arasında olan 24 (%15.5) bakterinin ikisi BOS örneklerinden izole edilmiş ve bu iki kökenle oluşan santral sinir sistemi infeksiyonlarında penisilin yeri olmadığı belirlenmiştir. Yüksek düzey direnç saptanan iki (%1.3) köken için ise infeksiyonun lokalizasyonuna bakılmaksızın penisilin tedavisine yanıt alınmayacağı bilinmektedir.

Pnömokok infeksiyonları penisilin ile ampirik olarak uzun yıllar başarı ile tedavi edilmesine karşın, son yirmi yıl içinde penisiline dirençli S. pneumoniae suşları artan oranlarda bildirilmeye başlanmıştır. Direnç oranları ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Dünyada pnömokokların antibiyotik direnci konusunda yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur ve özellikle Kore, İspanya, Macaristan, Güney Afrika Cumhuriyeti, Fransa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yüksek oranlarda direnç bildirilmektedir (18-25). Avrupa'da, en yüksek direnç oranlarına sahip ülke İspanya'dır. Garcia-Leoni ve ark (18) 1988 ve 1989 yılları arasındaki 22 aylık dönemde hastanede yatan ve yaşları 8 ay-91 yaş arasında değişen hastalardan soyutladıkları 139 S. pneumoniae kökeninde Orta düzeyde penisilin direncini (ODPD) %31.7, yüksek düzeyde penisilin direncini (YDPD) %10.8, toplam penisilin direncini de %42.5 oranında bulmuşlardır. Bu çalışmada incelenen hastaların %38'inde kanser gibi altta yatan bir hastalık saptanmış ve tüm olguların %25'inde infeksiyonun nozokomiyal olarak kazanıldığı belirtilmiştir. Aynı ülkeden Linares ve ark (19) ise Barcelona'da hastanede yatan hastalardan etken olarak soyutladıkları S. pneumoniae kökenlerinde penisilin direncini 1979'da tümü ODPD olmak üzere %4.3; 1986'da %11.4'ü ODPD, %4.3'ü de YDPD olmak üzere %15.7; 1990 yılında ise sırasıyla %27.1 %12.9 ve %40 olarak bildirmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1979 ile 1987 arasında soyutlanan ve Centers for Disease Control (CDC)'de incelenen 5459 S. pneumoniae kö-

keninde ODPD %5 bulunmuş, YDPD gösteren sadece bir köken saptanmıştır. Kan ve BOS'dan soyutlanan kökenler (%4.8) ile nazofarinksden soyutlanan kökenler (%4.3) arasında direnç farklılığı gözlenmemiştir (20). Alaska'da 1986 ile 1990 yılları arasında kandan ve BOS'dan soyutlanan 574 S. pneumoniae kökeninde penisilin direnci %3.8 olarak saptanmıştır (26). Afrika'daki durum hakkında Güney Afrika dışında yeteri kadar veri yoktur. Güney Afrika'da Klugmann ve ark (10) kan ve BOS örneklerinde penisiline dirençli kökenlerin prevalansını araştırdıkları çalışmalarında penisilin direncini kan kültürlerinden soyutlanan 4766 kökende %8, BOS kültürlerinden soyutlanan 1157 kökende ise %9.2 olarak bulmuşlardır. Çalışmanın başladığı tarihte kandan soyutlanan S. pneumoniae kökenlerinde penisilin direnci %3.8 olarak saptanırken, bu oran 1986 yılında soyutlanan kökenlerde %14.1'e, BOS'dan soyutlanan kökenlerde ise sırasıyla %6.8 ve %14.1'e yükselmiştir. Aynı araştırma içinde yer alan bir çocuk hastanesinde 1983 ile 1986 yılları arasında kan ve BOS örneklerinden soyutlanan S. pneumoniae kökenlerinde penisilin direnci %19.6 bulunmuştur. Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan ve pnömokoklarda penisilin direncini araştıran çalışmalarda direnç oranları %1, orta direnç oranı ise %13-55 olarak bildirilmiştir (27-31). İzmir'de 1993-1994 yıllarında yapılan bir araştırmada ise %30.9 oranında orta, %1.1 oranında da yüksek düzey penisilin direnci belirlenmiştir (27).

Sunulan çalışmada soyutlanan S. pneumoniae kökenlerinde saptanan penisilin direnci (%16.8) Amerika Birleşik Devletleri ve Güney Afrika'daki oranlardan daha yüksek, İspanya ve Macaristan'dan ise daha düşük oranlarda saptanmıştır. Ülkemizdeki verilerle karşılaştırıldığında ise ODPD oranı (%15.5) Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda elde edilen değerlerle benzer bulunmuştur (27-31). Bu çalışmada incelenen kökenlerde YDPD oranının düşük (%1.3) oluşu bu tip kökenlerle kolonize ve infekte olmaya açık, altta yatan ciddi bir hastalığı olan özel bir hasta grubunda yapılmamış olmasına bağlanabilir. Türkiye'de Gür ve ark (28) bu tip hasta grubunda yaptıkları çalışmada YDPD %17 olarak bulunmuştur ve bu yükseklik kökenlerin dirençli pnömokoklar ile kolonize olmaya eğilimli immünsüpresif çocuklardan elde edilmesine bağlanmıştır. Hem yetişkinlerde hem de

çocuklarda dirençli kökenlerle infeksiyon oluşma olasılığı hastanede yatış süresiyle doğru orantılıdır. Aynı zamanda toplum kökenli infeksiyonlarda da dirençli kökenlerin oranı artmaktadır. Bunun nedenlerinden birisi infeksiyon öncesi antibiyotik kullanımıdır. Yapılan çalışmalarda araştırmacılar (12, 32) penisiline dirençli *S. pneumoniae* kökenleri ile infekte olan hastaların %56'sının kısa bir süre önce beta laktam antibiyotik kullandıklarını, oysa duyarlı kökenlerle infekte olan hastaların ise sadece %14'ünde antibiyotik kullanma öyküsü olduğunu saptamışlardır. Dirençli kökenlerle kolonizasyon ve infeksiyon çocuklarda daha sıktır. Yetişkinlerdeki dirençli infeksiyonlar genellikle bu çocukluk kökenleri ile meydana gelmektedir (33, 34). Bu çalışmada da Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yatan çocuk hastalara ait örneklerden üretilen 23 *S. pneumoniae* kökeninin dokuzunda (%39.1) ODPD saptanmıştır. Bu oran genel oran olan %16.8'den oldukça yüksektir.

Gerek sunulan bu araştırmada, gerekse yurdumuzda yapılan diğer çalışmalarda *S. pneumoniae* kökenlerinde saptanan penisilin direnci göz önüne alındığında, bizim toplumumuz için de pnömokoksik meninjitlerin ampirik tedavisinde penisilin yeri olmadığı görülmektedir. Belli bir bölgedeki infeksiyon etkeni mikroorganizmaların ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının periyodik olarak izlenmesi ve klinisyenlere bildirilmesi ile belli bazı infeksiyon hastalığı etkenlerinin önceden tahmin edilmesi ve özellikle de acil ampirik tedavi gerektirenlerin de başarı ile tedavi edilmesi mümkün olabilmektedir. Başta menenjit olmak üzere acil ampirik tedavi uygulanması gereken pnömokoksik infeksiyonlarda bölgemizde penisilin yerinin belirlenmesi yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden menenjit gibi infeksiyonların tedavisine olanak sağlayacak, gereksiz, pahalı ve yanlış antibiyotik kullanımına da engel olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*. "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases", p2128, 4th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
2. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA: *Medical Microbiology*, p189, 3rd ed Mosby-Year Book Inc., St Louis (1998).
3. Phair JP: Community-acquired bacterial pneumonia. "Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR (eds): The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases", p130, 5th ed, WB Saunders, Philadelphia (1997).
4. Shulman ST: Bacterial infections of the upper respiratory tract. "Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR (eds): The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases", p74, 5th ed, WB Saunders, Philadelphia (1997).
5. Felmingham D, Tesfaslasie Y, Burley C, Masterton RG: Penicillin resistance in pneumococci. *J Antimicrob Chemother* 45: 710 (2000).
6. Charpentier E, Tuomanen E: Mechanisms of antibiotic resistance and tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Microbes Infect* 2:1855 (2000).
7. Wilson P, Lewis D, Jenks P, Hoque S: Prevalence of antibiotic resistance in pneumococci. *BMJ* 313: 819 (1999).
8. Perz J F, Craig AS, Jorgensen DM, Hall S, Schaffner W: Evaluation of innovative surveillance for drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Epidemiol* 154:1000 (2001).
9. Arditi M, Yogev R: Common etiologic agent of bacterial meningitis. "Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR (eds): The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases", p310, 5th ed, WB Saunders, Philadelphia (1997).
10. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, p577, 5th ed, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (1997).
11. Barteld MA: *Streptococci and related organisms*. "Diagnostic Microbiology, A Study Guide", p63, FA Davis Company, Philadelphia (2000).
12. Klugman KP: Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 3:171 (1990).
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 11th informational supplement, Document M100-S10, Pennsylvania (2001).
14. Jorgensen JH, Ferraro MJ, McElmeel ML, Spargo J, Swensen JM, Tenover FC: Detection of penicillin and extended spectrum cephalosporin resistance among *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates by use of E test. *J*

- Clin Microbiol 32:159 (1994).
- 15.Wang H, Huebner R, Chen M, Klugman K: Antibiotic susceptibility patterns of Streptococcus pneumoniae in China and comparison of MICs by agar dilution and E-Test methods. Antimicrob Agents Chemother 42: 2633 (1998).
- 16.Ramirez J, Raff MJ: Penicillin resistant Streptococcus pneumoniae: clinical implications for therapy. Highlights from: Infections in Medicine 10: 18 (1995).
- 17.Harwell JI, Brown RB: The drug-resistant pneumococcus: Clinical relevance, therapy, and prevention. Chest 117: 530 (2000).
- 18.Garcia-Leoni ME, Cercenado E, Rodeno P: Susceptibility of Streptococcus pneumoniae to penicillin: A prospective microbiological and clinical study. Clin Infect Dis 14: 427 (1992).
- 19.Linares J, Pallares R, Alonso T: Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). Clin Infect Dis 15:99 (1992).
- 20.Spika JS, Facklan RR, Plikaytis BD: Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in United States, 1979-1987. J Infect Dis 163: 1273 (1991).
- 21.Cartwright K: Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. Eur J Pediatr 161:535 (2002).
- 22.Clarke P, Murchan S, Smyth EG, Humphreys H: Antimicrobial susceptibility of invasive isolates of Streptococcus pneumoniae in Ireland. Clin Microbiol Infect 10:657 (2004).
- 23.Koornhof HJ, Wasaa A, Klugman K: Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: A South Africa perspective. Clin Infect Dis 15: 84 (1992).
- 24.Parry C M, Diep TS, Wain J, Hoa NTT, Gainsborough M, Nga D, Davies C, Phu NH, Hien TT, White NJ, Farrar JJ: Nasal Carriage in Vietnamese Children of Streptococcus pneumoniae resistant to multiple antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 44: 484 (2000).
- 25.Wüst J, Huf E, Kayser FH: Antimicrobial susceptibilities and serotypes of invasive Streptococcus pneumoniae strains in Switzerland. J Clin Microbiol 33: 3159 (1995).
- 26.Parkinson AJ, Davidson M, Fitzgerald MA: Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of invasive isolates of Streptococcus pneumoniae: Alaska 1986-1990. J Infect Dis 170: 461 (1994).
- 27.Çavuşoğlu C, Hoşgör M, Tünger A, Özinel MA: Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması. Mikrobiyol Bül 31: 113 (1997).
- 28.Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HE: Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13: 440 (1994).
- 29.Kılıç D, Altay G: Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığı. Mikrobiyol Bül 30:33 (1996).
- 30.Kocagöz S: Streptococcus pneumoniae ve antibiyotik direnci. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi 1, s. 60 (1998).
- 31.Şener B, Günel A: Trends in antimicrobial resistance Streptococcus pneumoniae in children in a Turkish hospital. J Antimicrob Chemother 42: 381 (1998).
- 32.Lipstich M: Measuring and interpreting associations between antibiotic use and penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 32: 1044 (2001).
- 33.Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, Kertesz DA, Hortal M, Rossi A, Spika JS, Di Fabio JL: The Streptococcus pneumoniae Working Group. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. Pediatrics 103: 409 (1999).
- 34.Givon-Lavi N, Fraser D, Porat N, Dagan R: Spread of Streptococcus pneumoniae and antibiotic-resistant S. pneumoniae from day-care center attendees to their younger siblings. J Infect Dis 186: 1608 (2002).