

## STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SUŞLARININ DEĞİŞİK ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİ

İnci TUNCER<sup>1</sup>, Duygu FINDIK<sup>1</sup>, Onur URAL<sup>2</sup>

### ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden soyutulan toplam 50 *Streptococcus pneumoniae* suşunda penisilin, eritromisin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol ve tetrasiklin direnci disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Oksasiline (1 µg) dirençli bulunan suşlarda penisilin minimal inhibitör konsantrasyonu (MIK) E test ile araştırılmıştır. Oksasiline dirençli 5 suş (% 10) E test ile penisiline duyarlı bulunmuştur. Diğer antibiyotiklerden kloramfenikole direnç görülmezken tetrasiklin direnci % 10, eritromisin direnci % 14, TMP/SMZ direnci ise % 38 olarak saptanmıştır.

### SUMMARY

*Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae strains.*

The resistance rates to penicillin, erythromycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, chloramphenicol and tetracycline were tested in 50 *Streptococcus pneumoniae* strains which were isolated from various clinical samples by disk diffusion method. E test was used to detect the MIC values of penicillin for the strains which showed resistance to oxacillin (1 µg).

Resistance was not detected for penicillin by E test in 5 oxacillin resistant strains. All isolates tested were susceptible to chloramphenicol, 10% were resistant to tetracycline, 14% were resistant to erythromycin and 38% were resistant to TMP/SMZ.

### GİRİŞ

*Streptococcus pneumoniae* (pnömokok) üst solunum yollarının kommensal bir bakterisidir. Bu bakteri ile kolonizasyon yaşamın ilk günlerinde başlar ve okul öncesi dönemde en yüksek düzeye ulaşır (17). Sinüzit, otitis media gibi infeksiyonların yanı sıra pnömoni, menenjit gibi yaşamı tehdit eden ağır infeksiyonlara neden olabilen önemli bir bakteridir. İki yaşın altındaki çocuklar ve 65 yaşın üzerindeki kişiler pnömokoklara bağlı infeksiyonlar için risk gruplarıdır (10,16).

Pnömokokal infeksiyonların tedavisinde penisilin başarı ile kullanılmıştır (17). Fakat son yıllarda *S.pneumoniae* suşlarının penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli duruma gelmesi, konunun güncelliğini artırmıştır (16).

Penisiline dirençli pnömokok ilk kez 1967 yılında bildirilmiştir. Bunu takip eden yıllarda penisiline dirençli pnömokok suşları artan oranda izole edilmeye başlanmıştır (12). Ülkemizde ise 1990'lı yılların başında bazı merkezlerde pnömokoklarda penisilin direnci araştırılmaya başlanmıştır (17).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının penisilin ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmıştır.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2- Klinik Bakterioloji ve Infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1999 - Aralık 1999 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen, çeşitli klinik örneklerden soyutlanan pnömokok suşları çalışmaya alınmıştır.

Koyun kanlı ağarda üreyen alfa hemolizli kolonilere Gram boyama, optokin ve safrada erime testleri uygulanmış (2), *S.pneumoniae* olarak idantifiye edilen suşlarda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile penisilin, eritromisin, trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklin ve kloramfenikol duyarlılıkları araştırılmıştır (2). Penisilin direnci oksasilin (1 µg) diski kullanılarak bakılmıştır. Antibiyotik duyarlılığı National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından önerilen standartlara uygun olarak belirlenmiştir (13). Oksasiline dirençli bulunan 5 suş için minimum inhibitör konsantrasyonu (MIK) E test (AB Biodisk) ile belirlenmiş, *S.pneumoniae* ATCC 49619 kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 *S.pneumoniae* suşunun klinik örnekler göre dağılımı tablo 1'de verilmiştir. Buna göre *S.pneumoniae* suşlarının % 32'si solunum sistemi materyalinden, % 30'u kulak akıntısından izole edilmiştir.

Tablo 1. *S.pneumoniae* suşlarının izole edildiği klinik örnekler.

Klinik örnek	Sayı	(%)
Solunum sisteminden <sup>x</sup>	16	(32)
Kulak akıntısı	15	(30)
Kan	7	(14)
Konjunktiva sürüntüsü	7	(14)
Beyin-omurilik sıvısı	5	(10)
Toplam	50	(100)

<sup>x</sup>(Balgam, lavaj sıvısı, fırça materyali)

*S.pneumoniae* suşlarının çalışmada denenen antibiyotiklere duyarlılıkları tablo 2'de gösterilmiştir.

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

	Duyarlı		Az duyarlı		Dirençli	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Penisilin (Oksasilin)	45	(90)	5	(10)	0	
Sefalotin	46	(92)	3	(6)	1	(2)
Tetrasiklin	45	(90)	0		5	(10)
Eritromisin	43	(86)	0		7	(14)
TMP/SMZ	24	(48)	7	(14)	19	(38)
Kloramfenikol	50	(100)	0		0	

Oksasiline dirençli 5 suş, E test ile yapılan MİK değerlendirmelerinde penisiline duyarlı olarak saptanmıştır. Kloramfenikole dirençli suş saptanmazken, en fazla direnç % 38 ile trimetoprim-sulfametoksazole saptanmıştır. Eritromisin direnci % 14, tetrasiklin direnci % 10, sefalotin direnci % 2 bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Penisilin direncinin giderek yaygınlaşması, pnömokoka bağlı infeksiyonların tedavisinde önemli bir soruna neden olmaktadır (3). Penisiline dirençli ilk klinik *S.pneumoniae* suşunun 1967'de bildirilmesinden 10 yıl sonra Güney Afrika'da ilk yüksek düzeyde direnç bildirilmiştir (8). Penisiline dirençli pnömokok suşları artık dünyanın birçok ülkesinde görülmektedir (1,4,6).

Ülkemizde pnömokok direnci konusunda ilk çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde Tunçkanat ve ark. (20) tarafından 1992 yılında yayınlanmıştır. Çalışmaya alınan 68 *S.pneumoniae* suşunda % 26.3 oranında orta düzeyde, % 7.3 oranında ise yüksek düzeyde penisilin direnci belirlenmiştir. Erişkin hastalardan izole edilen pnömokoklarda yüksek düzeyde penisilin direnci saptanmazken, çocuk hastalarda penisiline yüksek düzeyde direnç % 20.8 olarak bulunmuştur (20).

Gür ve ark. (7) 1994 yılında 70 *S.pneumoniae* suşunda penisiline orta düzey direnci % 30, yüksek düzey direnci % 17 olarak bildirmişlerdir.

Öngen ve ark. (14) 1995'de İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen 41 *S.pneumoniae* suşunda, penisiline orta düzeyde direnci % 34 bildirirken, yüksek düzeyde dirence rastlamamışlardır.

Kanra ve ark. (8) 1995'te Ankara'daki çeşitli hastanelerden topladıkları çocuk hastalara ait toplam 40 *S.pneumoniae* izolatında agar dilüsyon yöntemi ile penisiline orta düzeyde direnci % 30 olarak bildirmişler ve yüksek düzeyde direnç saptamamışlardır.

Kayseri'de 1992-1994 yılları arasında Sümerkan ve ark. (18) steril vücut bölgelerinden izole edilen 49 *S.pneumoniae* suşunda yüksek düzeyde dirence rastlamazken, orta düzeyde penisilin direncini % 22 olarak gözlemişlerdir.

Kılıç ve Altay (12) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 108 *S.pneumoniae* suşunun penisilin MİK değerlerini 52'sinde (% 48) 0.1 µg/ml'nin altında, 55'inde (% 51) 0.1-1 µg/ml arasında, 1'inde (% 1) ise 2 µg/ml bulduklarını bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *S.pneumoniae* suşlarının penisiline orta düzeyde direnci % 22-51 arasında, yüksek düzeyde direnç ise % 0-17 arasında bildirilmektedir (7,8,12,14,18,20).

*S.pneumoniae* menenjitinin tedavisinde ilk seçenek olma özelliğini taşıyan penisilin yüksek dozda (20 milyon ünite/gün; kristalize penisilin-G) verilmelidir (5). Penisiline orta ve yüksek düzeyde dirençli pnömokok suşlarıyla gelişen menenjitlerin tedavisi halen tartışmalı olmakla beraber, çalışmamızda orta veya yüksek düzeyde penisilin direncine rastlanmamıştır. Bu nedenle bölgemizde kristalize penisilin-G *S.pneumoniae* menenjitinin tedavisinde ilk seçenek olarak yerini korumaktadır.

Kılıç ve Altay (12) *S.pneumoniae* suşlarının etken olduğu menenjit ve pnömoni gibi yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda, izole edilen suş için özellikle penisilin MİK değerinin mutlaka araştırılması gerektiğini vurgulamaktadırlar.

Penisiline direnç geliştirebilen, *S.pneumoniae* suşlarının diğer antibiyotiklere karşı da zaman içinde artan oranda direnç geliştirmesi söz konusudur. Kanra ve ark. (8) çalışmalarında eritromisin, kloramfenikol dirençlerine rastlamazken, tetrasiklin direncini % 17.5 olarak bulmuşlardır. Çavuşoğlu ve ark. (3) eritromisin direncini % 3.6, Sümerkan ve ark. (19)

ise eritromisin direncini % 6, TMP/SMZ direncini ise % 28 olarak saptamışlardır. Kansak ve ark. (9)'nın çalışmalarında eritromisin direnci % 2, TMP/SMZ direnci ise % 7 olarak gösterilmiştir. Öztürkeri ve ark. (15) 72 *S.pneumoniae* izolatında eritromisine karşı bir suşta direnç ve % 11 oranında ise orta direnç gözlemişler, TMP/SMZ direncini ise 42 suşta (% 58) saptamışlardır. Yıldırım ve Gür (21) eritromisin direncini % 9, ko-trimoksazol direncini % 28 olarak bildirmiştir.

Görüldüğü gibi ülkemizde eritromisin direnci % 0-9 arasında değişirken, çalışmamızda eritromisin direnci % 14 bulunmuştur. TMP/SMZ'e direnç değişik çalışmalarda % 7-58 arasında olduğu ifade edilmektedir (3,8,9,13,19,21). Çalışmamızda TMP/SMZ direnci % 38 olarak saptanmıştır. Direnç oranlarının yüksek olması eritromisin ve TMP/SMZ'un alternatif olma özelliğini azaltmaktadır.

Kloramfenikolün kemik iliği ve kan tablosu üzerine yaptığı olumsuz yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (11). Çalışmamızda kloramfenikole dirençli suş tespit etmediğimiz halde *S.pneumoniae* infeksiyonlarının ampirik tedavisinde kloramfenikol kullanılmasının uygun olmayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda *S.pneumoniae* suşlarında sefalotine % 2 oranında direnç bulunması, bu bakterinin etken olduğu ve yaşamı tehdit etmeyen infeksiyonlarda bu ilaçların uygun seçenekler olabileceğini göstermiştir.

Ülkemizde *S.pneumoniae* suşlarında penisilin direnci merkezlere göre değişiklik göstermekle birlikte henüz ciddi anlamda, yüksek düzeyde dirençten söz edilmemektedir. Buna rağmen menenjit, bakteriyemi gibi yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda BOS'dan veya kandan soyutlanan *S.pneumoniae* suşlarının oksasiline dirençli bulunmaları durumunda, sonuç şüphe ile değerlendirilmeli ve böyle suşların, penisiline direnç durumunu kesinleştirmek için klinik mikrobiyoloji laboratuvarı MİK'u saptayan diğer standart yöntemleri de uygulamalıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Albrecht WE, Papasian CJ, Bamberger DM, Fiorella R, Riddell SW: Infected abdominal aortic aneurysm due to penicillin-ceftriaxone-, and cefotaxime-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *J Clin Microbiol* 35: 985 (1997).
- 2- Bilgehan H: *Klinik Mikrobiyoloji Tanı*, s. 162, Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, İzmir (1992).
- 3- Çavuşoğlu C, Hoşgör M, Tünger A, Özinel MA: *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması, *Mikrobiyol Bül* 31: 113 (1997).
- 4- Fitoussi F, Doit C, Benali K, Bonacorsi S, Geslin P, Bingen E: Comparative in vitro killing activities of meropenem, imipenem, ceftriaxone, and ceftriaxone plus vancomycin at clinically achievable cerebrospinal fluid concentrations against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with meningitis, *Antimicrob Agents Chemother* 42: 942 (1998).
- 5- Florez C, Perez MJ, Aretio R, Parras P, Martin E: Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to five antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 30: 727 (1992).
- 6- Garc'ia-de-Lomas J, Gimeno C, Mill'as E, Bermejo ML, Azaro MA, Navarro D, Garc'ia-Ponte L, Garijo B: Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric carriers in Spain, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16: 11 (1997).
- 7- 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).

- 8- Kanra G, Akın Ö, Ceyhan M, Erdem G, Ecevit Z, Seçmeer G: Çocuklarda hastalık etkeni olan Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci, *Mikrobiyol Bül* 30: 25 (1996).
- 9- Kansak N, Öksüz L, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes ve Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 12: 1 (1998).
- 10- Kaplan SL, Mason EO: Management of infections due to antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae, *Clin Microbiol Rev* 11: 628 (1998).
- 11- Kasten MJ: Clindamycin, metronidazole, and chloramphenicol, *Mayo Clin Proc* 74: 825 (1999).
- 12- Kılıç D, Altay G: Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığı, *Mikrobiyol Bül* 30: 333 (1996).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Ninth Informational Supplement M2-A6, NCCLS, Villanova, Pa (1999).
- 14- Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K: Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Istanbul, Turkey, *J Clin Microbiol Infect* 1: 150 (1995).
- 15- Öztürkeri H, Cerrahoğlu K, Aydılek R: Pnömoni etkeni olarak izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12: 8 (1998).
- 16- Prevention of Pneumococcal Disease (Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): *MMWR* 46/No.RR-8 (1997).
- 17- Sümerkan B: Pnömonoklarda penisilin direnci: Türkiye'deki durum, 3. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler* kitabında s. 21, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir (1997).
- 18- Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M: Pnömonokok infeksiyonları ve penisilin direnci, *Klinik Derg* 7: 129 (1994).
- 19- Sümerkan B, Gökahmetoğlu (Duvan) S, Aygen B, Karagöz S: Klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 31: 331 (1997).
- 20- Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE: Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci, *Mikrobiyol Bül* 26: 307 (1992).
- 21- Yıldırım T, Gür D: Huzurevi yaşlılarında S.pneumoniae taşıyıcılığı ve penisilin direnci, *ANKEM Derg* 12: 488 (1998).