

CLSI'NİN 2008 ÖNCESİ VE 2008 KRİTERLERİNE GÖRE DOKUZ YILDA İZOLE EDİLEN 643 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SUŞUNDA PENİSİLİN DUYARLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hicran GÜLER*, Çınar ÖZTÜRK*, Burcu DALYAN CİLO**, Melda SINIRTAŞ**, Cüneyt ÖZAKIN**

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BURSA

ÖZET

İnvaziv pnömokok izolatlarının penisilin sınır değerleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından 2008 yılında yeniden tanımlanmıştır. Bu çalışmada, dokuz yıllık (2000-2008) periyotta, klinik örneklerden izole edilen 612 (% 95.2) menenjit dışı enfeksiyon ve 31 (% 4.8) menenjit etkeni olan toplam 643 Streptococcus pneumoniae suşunun E test yöntemiyle penisiline MİK değerleri belirlenmiş ve sonuçlar önceki ve yeni sınır değerlere göre yorumlanmıştır. Ayrıca CLSI standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile bazı diğer antibiyotiklere duyarlılık araştırılmıştır.

Menenjit dışı örneklerden izole edilen 612 suştan 2008 öncesi sınır değerleri ile 432 (% 70.6) suş penisiline duyarlı bulunurken, 155 (% 25.3) suş orta düzeyde dirençli, 25 (% 4.1) suş yüksek düzeyde dirençli saptanmıştır. Yeniden belirlenen (2008) değerlerle penisiline duyarlı suşlar ile orta düzeyde penisiline dirençli suşların sayısı sırasıyla 601 (% 98.2) ve 11 (% 1.8) olmuş, yüksek düzeyde penisiline dirençli suş saptanmamıştır. Menenjitli hasta izolatlarında 25 (% 80.6) suş iki değerlendirmede de penisiline duyarlı bulunmuştur. Bu izolatlarda önceki sınır değerlerle yüksek düzeyde penisilin direnci olan suş saptanmazken, 2008 sınır değerlerine göre 6 (% 19.4) suş yüksek düzeyde penisilin dirençli olarak değerlendirilmiştir.

Tüm suşlar içinde, eritromisine 73 (% 11.4), klindamisine 48 (% 7.5), kotrimoksazole 141 (% 21.9), tetrasikline 76 (% 11.8) ve kloramfenikole 20 (% 3.1) suş dirençli (dirençli veya orta düzeyde duyarlı) bulunmuştur. Rifampisin direncine bir suşta rastlanmıştır. Pnökokok suşlarının 78'inde (% 12.1) çoklu ilaç direnci saptanmıştır.

Sonuç olarak yeniden düzenlenen penisilin duyarlılık sınır değerleri menenjit dışı invaziv pnömokok enfeksiyonlarında direnç oranlarını aşağı çekmiştir ve tedavide penisilin yine önemli bir seçenek olarak görülmektedir. Bununla beraber önceki yıllarda ODPD izolatları yüksek veya artma eğilimindeki bölgelerde klinisyenlerin daha dikkatli olmaları gereklidir. Menenjit etkeni suşlar için durum ters yöndedir. Pnökokok sürveyans çalışmalarının yapılması ihtiyacı devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: disk difüzyon yöntemi, E test, penisilin duyarlılığı, Streptococcus pneumoniae

SUMMARY

Evaluation of Penicillin Susceptibility of 643 Streptococcus pneumoniae Strains Isolated in Nine Years According to the Former and 2008 CLSI Breakpoints

Penicillin resistance breakpoints of invasive pneumococcal isolates are redefined by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) in 2008. In this article, the penicillin susceptibilities of 643 Streptococcus pneumoniae strains (612 from nonmeningitis and 31 from meningitis cases) isolated in nine-year period (2000-2008) were determined by E-test method and evaluated according to the former and new breakpoints of CLSI. Also, the susceptibilities of the strains to some other antibiotics were determined by disk diffusion according to CLSI standards.

When the former breakpoints of CLSI are considered, 432 (70.6 %) of 612 strains from nonmeningitis cases were found susceptible, 155 (25.3 %) strains intermediate-level resistant and 25 (4.1 %) strains high-level resistant to penicillin. According to new breakpoints 601 (98.2 %) of these strains were found susceptible, 11 (1.8 %) intermediate-level resistant to penicillin. There were no strain with high-level resistance. In strains from meningitis cases, 25 (80.6 %) strains were found penicillin susceptible by both breakpoints. Six (19.4 %) intermediate-level resistant strains with the former breakpoints evaluated as high level resistant according to the 2008 breakpoints.

Among all 643 strains, the resistance (resistance and intermediately resistance) to erythromycin was found in 73 (11.4 %), to clindamycin in 48 (7.5 %), to cotrimoxazole in 141 (21.9 %), to tetracycline in 76 (11.8 %) and to chloramphenicol in 20 (3.1 %) strains. Rifampicin resistance was found only in one strain. Multidrug resistance was observed in 78 (12.1 %) strains.

In conclusion, the new penicillin susceptibility breakpoints have decreased the resistance rates in nonmeningitis invasive pneumococcal infections and penicillin continues to be a significant option in treatment. Nonetheless, clinicians in regions where the rate of resistant isolates have been high in previous years or are inclined to raise should be careful. In meningitis cases, the situation is opposite. The need for pneumococcal surveillance studies continues.

Keywords: disk diffusion method, E test, penicillin susceptibility, Streptococcus pneumoniae

Yazışma adresi: Çınar Öztürk, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA
Tel.: (0224) 295 41 15; GSM: (0505) 362 71 90
e-posta: cinarozdr@yahoo.com

Alındığı tarih: 16.11.2009, revizyon kabulü: 20.01.2010

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae sıklıkla otit, sinüzit, pnömoni, daha az sıklıkla bakteriyemi, menenjit, nadiren de peritonit, endokardit ve septik artrit tabloları ile karşımıza çıkmaktadır. Pnömokoklar 1970'li yılların ortalarına kadar etkili antibiyotiklerin tümüne duyarlıyken, son iki dekada penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı giderek artan direnç, tedavi protokollerinin değiştirilmesine neden olmuştur⁽²⁰⁾. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından 2008 öncesi yıllarda, klinik tablo ve antibiyotik uygulama şekli dikkate alınmaksızın, tüm pnömokok izolatlarında penisiline duyarlı, orta düzeyde penisilin dirençli (ODPD) ve yüksek düzeyde penisilin dirençli (YDPD) suşlar için sınır değerleri sırasıyla ≤ 0.06 , $0.12-1$, ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ şeklinde belirtilmiştir⁽⁴⁾. Bu değerler 2008 yılında yayınlanan CLSI raporlarında yeniden düzenlenmiştir. Buna göre menenjit dışı parenteral penisilin uygulamalarında, MİK ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ olan suşlar penisiline duyarlı, MİK = 4 $\mu\text{g/ml}$ olanlar ODPD, MİK ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ olan suşlar YDPD olarak tanımlanmıştır. Menenjit izolatlarında parenteral penisilin için duyarlı ve dirençli suşların MİK değerleri sırasıyla ≤ 0.06 ve ≥ 0.12 $\mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiş, bu izolatlarda orta düzeyde direnç kategorisi çıkarılmıştır (Tablo 1)⁽³⁾. Önceki CLSI sınır değerleri menenjit ile ilişkili laboratuvar verileri ve klinik deneyimlere göre düzenlenmiştir. Ancak penisilin parenteral uygulamalarında kan ve akciğer konsantrasyonları, beyin omurilik sıvısı (BOS) konsantrasyonlarından yüksektir. Pnömokok infeksiyonlarında olan bu farklı farmakokinetik etki ve elde edilen klinik veriler, in-vivo penisilin duyarlılığının infeksiyonun kliniği ve ilacın uygulama şekline göre değiştiğine işaret etmektedir⁽²⁵⁾.

Tablo 1. *S.pneumoniae* suşlarında penisilin için CLSI sınır değerleri ($\mu\text{g/ml}$)^(3,4).

	Duyarlı	ODPD	YDPD
2008 öncesi sınır değerleri	≤ 0.06	$0.12-1$	≥ 2
2008 sınır değerleri			
Parenteral, menenjit dışı	≤ 2	4	≥ 8
Parenteral, menenjit	≤ 0.06	-	≥ 0.12
Oral	≤ 0.06	$0.12-1$	≥ 2

Penisiline direnç ile artmış mortalite veya tedavi başarısızlıkları arasındaki ilişki tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Son dönemde yapılan bir metaanalizde, hastanede yatan pnömokok pnömonili hastalardaki kısa dönem mortalite oranlarının yüksekliği ile penisiline direnç arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir⁽²⁶⁾. Buna karşılık, penisiline direnç ile mortalite oranları arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur^(1,19). Çoklu ilaç dirençli pnömokok infeksiyonları ampirik ilaç uygulamaları sonucunda meydana gelmektedir ve çeşitli ülkelerde yapılan sörveyans çalışmalarında dirençli *S.pneumoniae* izolatlarının oranında tüm dünya genelinde artışın devam ettiği bildirilmektedir⁽²⁶⁾.

Ülkemizde, dirençli pnömokokların epidemiyolojisi ile ilgili veriler bölgelere göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızda, bölgemizde izole edilen pnömokok suşlarının penisilin MİK değerlerinin belirlenmesi ve değişen CLSI sınır değerlerinin sonuçlara etkisinin saptanması amaçlanmıştır. Suşların bazı diğer antibiyotiklere duyarlılığı da belirlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin (SUAM) değişik klinik ve polikliniklerinden Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyojoloji Laboratuvarı'na dokuz yıllık (2000-2008) dönemde gönderilen klinik örneklerden izole edilen 643 *S.pneumoniae* suşu çalışmaya alınmıştır. Bu suşların 31 (% 4.8)'i menenjitli hastalardan alınan BOS örneklerinden, kalan 612 (% 95.2) izolat ise solunum yolu örnekleri ve menenjit dışı steril vücut sıvısı örneklerinden izole edilmiştir. Elde edilen suşlar skim milk (Oxoid Ltd, UK) içinde -80°C 'de saklanmıştır. Dönemsel olarak toplanan izolatlar belirli sayılarda planlanan yöntem doğrultusunda çalışılmış ve standart suş olarak *S.pneumoniae* ATCC 49619 suşu kullanılmıştır.

Koyun kanlı (% 5) Columbia agar besiyerinde (Becton Dickinson, BBL Heidelberg, Germany) alfa-hemoliz oluşturan, katalazı negatif olan ve Gram pozitif diplokok morfolojisindeki bakterilerden tek koloni pasaj yapılmıştır.

Steril serum fizyolojik ile 0.5 McFarland (10^8 CFU/ml) bulanıklıkta olacak şekilde süspansiyon hazırlanarak, % 5 koyun kanlı Columbia agar yüzeyine pamuklu steril çubuk ile sürülmüştür. Plaklara 5 µg optokin (ethylhydrocupreine dihydrochloride) diski (Becton Dickinson, BBL, USA) yerleştirilmiş, diskin çevresindeki inhibisyon zonu 14 mm ve üzeri olan ve safrada eriyen suşlar pnömokok olarak değerlendirilmiştir. Bu suşların identifikasyonu Sceptor (Sparks MD, USA) ve Phoenix (Sparks MD, USA) otomatize sistemleriyle de doğrulanmıştır.

S.pneumoniae olarak tanımlanan suşlara penisilin duyarlılığının tespiti için E test yöntemi uygulanmıştır. Suşların % 5 koyun kanlı Columbia agar besiyerindeki 18-24 saatlik pasajından steril serum fizyolojik ile 0.5 McFarland bulanıklıkta olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlanarak % 5 koyun kanlı Mueller Hinton II Agar (Becton Dickinson, BBL Heidelberg, Germany) yüzeyine pamuklu steril çubuk ile yayılmıştır. Plak yüzeyinin kuruması için 15 dk beklendikten sonra penisilin (PG; 0.002-32) E test stripi (AB Biodisk Solna, Sweden) yerleştirilmiş, 35°C'de 24 saat inkübasyondan sonra MİK değerleri okunmuştur. Sonuçlar CLSI'nin 2008 öncesi ve 2008 sınır değerleri dikkate alınarak yorumlanmış ve birbiri ile karşılaştırılmıştır.

İzolatların eritromisine, kotrimoksazole, klindamisine, tetrasikline, kloramfenikole ve rifampisine duyarlılığı ise CLSI standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

İzole edilen suşlar, solunum yolu örnekleri ve BOS dışı steril örneklerden izole edilenler olarak da gruplandırılarak hesaplanan direnç oranları Pearson ki-kare testi ve Fischer'in kesin ki kare testi ile, tüm suşların yıllara göre hesaplanan direnç oranları ise ki-kare trend analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Suşların 428 (% 66.6)'i solunum yolu örneklerinden, 184 (% 28.6)'ü normalde steril olan BOS dışı örneklerden, 31 (% 4.8)'i menenjitli hastaların BOS örneklerinden izole edilmiştir

(Tablo 2).

CLSI'nin önceki (2008 öncesi) ve yeni (2008) MİK sınır değerleri penisilin için alınan sonuçların değerlendirilmesinde önemli farklılıklara yol açmıştır. Önceki değerlere göre menenjit etkeni 31 suşun 25'i duyarlı, 6'sı ODPD olarak yorumlanırken, ODPD suşları yeni değerlere göre YDPD olarak değerlendirilmiş, YDPD olan suş oranı % 19.4 olarak bulunmuştur (Tablo 3). Menenjit dışı infeksiyonlardan izole edilen suşlarda yeni sınır değerler suşların daha büyük kısmının penisiline duyarlı olarak değerlendirilmesine yol açmaktadır. Önceki değerlere göre 612 suşun 432'si (% 70.6) duyarlı, 155'i (% 25.3) ODPD, 25'i (% 4.1) YDPD olarak tamamlanırken yeni değerlere göre bu sayılar 601 (% 98.2), 11 (% 1.8) ve 0 olmuş, hiçbir suş YDPD olarak yorumlanmamıştır ($p<0.001$) (Tablo 4). Bu suşların solunum yolu veya normalde steril menenjit dışı örneklerden izole edilmiş olması anlamlı bir fark yaratmamıştır ($p=0.840$) (Tablo 4). Önceki sınır değerlere göre yıllar arasında ODPD ve YDPD suş oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0.001$). Yeni sınır değerler dikkate alındığında ise yıllar arasında anlamlı bir fark ($p=0.036$) saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 2. *S.pneumoniae* suşlarının izole edildiği klinik örnekler.

Klinik örnek	Sayı	%
Balgam*	227	35.3
Endo-trakeal aspirat*	168	26.1
Kan**	131	20.4
Bronkoalveoler lavaj*	33	5.1
Beyin omurilik sıvısı***	31	4.8
Plevra sıvısı**	21	3.3
Periton sıvısı**	18	2.8
Diğer** (apse 7, eklem sıvısı 2, ameliyat materyali 3, vitreus 1, safra 1)	14	2.2
Toplam	643	

* Solunum yolu örnekleri, ** Normalde steril menenjit dışı örnekler, *** Menenjit etkenleri.

Tablo 3. Menenjit etkeni 31 *S.pneumoniae* suşunda 2008 yılı öncesi ve 2008 yılı CLSI sınır değerlerine göre karşılaştırmalı sonuçlar.

Sonuç	CLSI 2008 yılı öncesi*	CLSI 2008**
Duyarlı	25 (80.6)	25 (80.6)
ODPD	6 (19.4)	-
YDPD	-	6 (19.4)

* Duyarlı ≤ 0.06 , ODPD 0.12-1, YDPD ≥ 2 µg/ml.

** Duyarlı ≤ 0.06 , YDPD ≥ 0.12 µg/ml.

Tablo 4. Menenjit dışı örneklerden izole edilen 612 *S.pneumoniae* suşunda 2008 yılı öncesi ve 2008 yılı CLSI sınır değerlerine göre karşılaştırılmalı sonuçlar.

		Menenjit dışı suşlar (toplam) n:612	Solunum yolu örnekleri n:428	Menenjit dışı normalde steril örnekler n:184
MİK aralığı (µg/ml)		0.002-6	0.002-4	0.002-6
MİK ₅₀ (µg/ml)		0.019	0.019	0.023
MİK ₉₀ (µg/ml)		0.75	0.50	1.0
Değerlendirme sonucu [n (%)]				
Duyarlı	CLSI 2008 yılı öncesi*	432 (70.6)	303 (70.8)	127 (69.0)
	CLSI 2008**	601 (98.2)	419 (97.9)	182 (98.9)
ODPD	CLSI 2008 yılı öncesi*	155 (25.3)	107 (25.0)	50 (27.2)
	CLSI 2008**	11 (1.8)	9 (2.1)	2 (1.1)
YDPD	CLSI 2008 yılı öncesi*	25 (4.1)	18 (4.2)	7 (3.8)
	CLSI 2008**	0	0	0

* Duyarlı ≤0.06, ODPD 0.12-1, YDPD ≥ 2 µg/ml.

** Duyarlı ≤2, ODPD 4, YDPD ≥ 8 µg/ml.

Tablo 5. Menenjit dışı örneklerden izole edilen 612 *S.pneumoniae* suşunda 2008 yılı öncesi ve 2008 yılı CLSI standartlarına yıllara göre alınan sonuçlar.

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Suş sayısı		74	54	57	87	90	68	62	52	68
MİK aralığı (µg/ml)		0.003-4	0.004-1.5	0.006-1	0.002-6	0.006-4	0.003-4	0.004-3	0.006-4	0.006-6
Değerlendirme sonucu [n (%)]										
Duyarlı	CLSI 2008 öncesi*	58 (78)	43 (80)	47 (83)	60 (69)	63 (70)	54 (79)	42 (68)	31 (60)	34 (50)
	CLSI 2008**	73 (99)	54 (100)	57 (100)	85 (98)	88 (98)	67 (98)	61 (98)	51 (98)	65 (96)
ODPD	CLSI 2008 öncesi*	15 (20)	11 (20)	10 (17)	24 (28)	24 (27)	13 (19)	18 (29)	16 (30)	24 (35)
	CLSI 2008**	1 (1)	0	0	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	3 (4)
YDPD	CLSI 2008 öncesi*	1 (1)	0	0	3 (3)	3 (3)	1 (2)	2 (3)	5 (10)	10 (15)
	CLSI 2008**	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*Duyarlı ≤0.06, ODPD 0.12-1, YDPD ≥ 2 µg/ml.

**Duyarlı ≤2, ODPD 4, YDPD ≥ 8 µg/ml.

Tüm suşlar dikkate alındığında rifampisine 1 (% 0.2), kloramfenikole 20 (% 3.1), klindamisine 48 (% 7.5), eritromisine 73 (% 11.4), tetrasikline 76 (% 11.8), kotrimoksazole 141 (% 21.9) suş dirençli veya orta duyarlı bulunmuş,

ODPD+YDPD olan suşlarda rifampisin dışında bu antibiyotiklere direnç oranları, penisiline duyarlı suşlara göre, daha yüksek olmuştur (p<0.001) (Tablo 6).

Tablo 6. *S.pneumoniae* suşlarında penisilin dışı antibiyotiklere direnç [n (%)].

Antibiyotikler	Tüm suşlar n:643		Penisiline duyarlı suşlar n:455		ODPD+YDPD suşlar n:188		p**
	Dirençli+orta duyarlı		Dirençli	Orta duyarlı	Dirençli	Orta duyarlı	
Kotrimoksazol*	141 (21.8)		46 (10.1)	33 (7.2)	56 (29.8)	6 (3.2)	<0.001
Kloramfenikol	20 (3.1)		3 (0.7)	2 (0.4)	14 (7.4)	1 (0.5)	<0.001
Tetrasiklin	76 (11.8)		7 (3.7)	3 (0.7)	51 (27.1)	5 (2.7)	<0.001
Klindamisin	48 (7.5)		0	21 (4.6)	26 (13.8)	1 (0.5)	<0.001
Eritromisin	73 (11.4)		7 (1.5)	2 (0.4)	61 (32.4)	3 (1.6)	<0.001
Rifampisin	1 (0.2)		1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	>0.05

*Trimetoprim/sulfametoksazol, **ODPD+YDPD suşlarda penisiline duyarlı suşlara göre direnç yüksekliği.

TARTIŞMA

Pnömonokok infeksiyonları özellikle çocuklar, yaşlılar ve altta yatan hastalığı olanlarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir^(9,12,18,20). Antibiyotik direncinin gelişiminde rol oynayan, spektrumu hastalık etkenini kapsamayan veya spektrumu gerekenden çok geniş olan antibiyotiklerin kullanımı, tedavinin uygun olmayan dozda ve sürede uygulanması, antibiyotiklerin kendini sınırlayan veya bakteriyel olmayan infeksiyonlar için kullanılması gibi pek çok faktör, diğer bakterilerdekilere benzer mekanizmalarla, *S.pneumoniae*'de direnç gelişimine neden olmaktadır^(9,18).

Antibiyotik duyarlılığında kullanılan sınır değerleri belirlemede, ilacın farmakodinamik, farmakokinetik özellikleri ve MİK değerleri ile klinik sonuçlar arasındaki uyum dikkate alınır^(2,25). Belirlenen bu değerlere göre de duyarlı (tedavi edilebilir), orta düzey ilaca dirençli (yüksek doz ilaç uygulaması ile tedavi edilebilir) ve dirençli (büyük olasılıkla tedavi edilemez) bakteri izolatları tanımlanır⁽²⁵⁾. Son klinik çalışmalar ve yayınlar, menenjit dışı pnömonokok infeksiyonları için penisiline duyarlı ve dirençli ($\leq 4 \mu\text{g/ml}$) suşlarla infekte hastalarda klinik sonuçlar açısından anlamlı farklılıklar saptanmadığını göstermiştir⁽²²⁾. İn-vitro antibiyotik duyarlılıkları azalmış suşlarla meydana gelen infeksiyonlarda penisilin tedavisine yanıt alındığını bildiren sonuçlara dikkat çekilmiş ve CLSI tarafından 2008 yılında pnömonokoklarda penisilin için yeni sınır değerler belirlenmiştir⁽²⁾.

Önceki sınır değerlere göre penisiline direnç 1999 yılında tüm dünyada ortalama % 42.4 olarak bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Uygun antibiyotik tedavisinin sürekliliği için kapsamlı koruyucu stratejiler planlanmış ve bu koruyucu stratejileri belirlemek amacıyla antimikrobiyal direncin prevalansını ve dağılımını tanımlamak, izlemek, ortaya çıkan dirence erken uyarı sağlamak ve antimikrobiyal direnci azaltmayı hedefleyen müdahalelerin etkilerini değerlendirmek için Alexander ve PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin in the United States) gibi bir dizi global sürveyans çalışmaları yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda *S.pneumoniae*'de bildiri-

len penisiline direnç oranlarının ülkeden ülkeye değiştiği, belli bölgelerde önemli bir problem oluşturduğu gözlenmiştir⁽⁸⁾. Alexander projesi sonuçları, 1996-1997 yılları arasında, % 10.4-14.1 olan global penisiline direncin, 1998-2000 yılları arasında % 18.2'ye çıktığını göstermektedir^(7,14). 1999-2000 yılları arasında ülkemizden de 77 suşun gönderildiği PROTEKT çalışmasında penisiline direnç Fransa, İspanya gibi Batı Avrupa ülkelerinde % 62 ve % 53.4 oranında saptanırken, Almanya, İsveç ve İngiltere'de daha düşük oranlarda, sırasıyla % 8.4, % 9.4, % 14.3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada Macaristan ve Türkiye'den gönderilen suşlarda direnç oranları sırasıyla % 64.9 ve % 36.4 iken, Japonya (% 64.3) ve Güney Kore (% 81) gibi Asya ülkelerinde penisiline direncin oldukça yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiştir⁽²⁷⁾. EARSS çalışmasına göre Avrupa oranları ise, İspanya, Fransa, Yunanistan ve İsrail'de % 25-50; Portekiz, İrlanda, Finlandiya ve Türkiye'de % 5-10; İngiltere, Almanya, Norveç ve İsveç'te % 1-5 olarak bildirilmiştir^(6,23).

PROTEKT çalışmasında 2000, 2001, 2003 ve 2004 yıllarında penisiline direncin sırasıyla % 26.3, % 21.2, % 20.2, % 16.5 olduğu görülmüştür^(15,16). Çalışmamızda yıllar arasında direnç oranları (ODPD+YDPD) arasında istatistiksel olarak anlamlı olan farklılıklar saptanmıştır (Tablo 5). Yıllar içinde bazı ülkelerde artan penisiline direnç bildirilirken, direncin azaldığı ülkeler de mevcuttur. Penisiline direnç oranları yüksek seyreden İspanya, Fransa ve İsrail gibi ülkelerde anlamlı bir düşüş olduğu gözlenirken, Finlandiya ve Türkiye'de penisiline direnç oranlarındaki (sırasıyla % 13 ve % 28) artış dikkat çekmektedir⁽⁶⁾. Yeni sınır değerlerle tüm dünyada menenjit dışı infeksiyonlarda penisiline direnç oranları düşmüş görünmektedir. Ancak eski sürveyans verilerini de göz önüne alarak, yeni verilerin analizini yapmak ve infeksiyonun lokalizasyonuna göre tedavi stratejisini belirlemek doğru bir yaklaşım olacaktır.

Ülkemizde *S.pneumoniae* suşlarında yapılan çalışmalar incelendiğinde, 1996-1997 yılları arasında yapılan bir çalışmada ODPD suş % 32, YDPD suş % 3 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Özalp ve ark.⁽²¹⁾ tarafından yapılan başka bir çalışmada ODPD suş % 29.6, YDPD suş % 2 oranında sap-

tanmıştır. Gür ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından 2002 yılında yayınlanan 283 suşun değerlendirdiği çok merkezli bir çalışmada da ODPD suş % 25.8, YDPD suş % 3.9 olarak bulunmuştur. Pnömonokok direnciyle ilgili 1980-2005 yılları arasındaki çalışmalar değerlendirildiğinde ülkemizde pnömokoklarda penisiline direnç farklı bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Trabzon'da ve Aydın'da yapılan çalışmalarda YDPD suş saptanmazken, Konya'da % 4, Ankara'da % 7.1-7.6, İstanbul'da % 10.7-15.0, Gaziantep'te % 9.3 oranlarında YDPD suş saptandığı bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Yeni sınır değerlere göre karşılaştırmalı veriler ise henüz sınırlı sayıdadır.

Çalışmamızda, menenjit dışı örneklerde önceki sınır değerlere göre % 29.4 oranında penisiline direnç (ODPD+YDPD) bulunmuştur. Bu oran, Amerika'ya (% 43), Uzak Doğu ülkelerine, Avrupa'da Fransa ve İspanya'ya göre daha düşük; ancak İsveç, Almanya gibi ülkelerin oranlarına göre daha yüksek düzeydedir.

ABD'de 2008 yılında menenjit dışı invaziv pnömokok infeksiyonlarında, önceki değerlerle % 25.3 olarak saptanan penisiline direncin, yeni sınır değerlerle % 6.8 olarak saptandığı belirtilmiştir. Menenjitli suşlarda ise penisiline direnç oranı % 10.7'den % 27.5'e çıkmıştır⁽²⁾. Benzer şekilde Tayvan'da 2000-2007 yıllarındaki pnömokok infeksiyonlarından elde edilen izolatların yeni sınır değerlere göre direnç oranının (ODPD+YDPD) % 73.6'dan % 4.1'e düştüğü bildirilmiştir⁽²⁵⁾. 12137 suşluk başka bir çalışmada ise menenjit dışı örneklerde ODPD ve YDPD suş oranları sırasıyla % 5.5 ve % 1.0 iken, yeni değerlerle bu oranlar sırasıyla % 0.3 ve % 0 olmuştur. Aynı çalışmada menenjitli hasta örneklerinde, yeni sınır değerlere göre YDPD suş oranı % 6.5 olarak bulunmuştur⁽¹³⁾. Başka bir çalışmada, önceki sınır değerlerle penisiline direnç oranları (ODPD +YDPD) % 44 iken, yeni değerlere göre değerlendirildiğinde bu oran % 5.7 olmuştur⁽²⁸⁾. Doğan ve ark.⁽⁵⁾'nin yeni sınır değerlere göre yaptığı çalışmada ise menenjit dışı örneklerde YDPD suş oranı % 6.1'den % 0.5'e gerilerken, menenjitli hasta izolatlarında YDPD suş oranı % 6.6'dan % 33.3'e çıkmıştır. Çalışmamızda, menenjit dışı örneklerde önceki sınır değerlerle % 25.3 ODPD, % 4.1 YDPD olan oranlar yeni sınır değerleri ile % 1.8 ODPD ve

% 0 YDPD olarak yorumlanmıştır. Buna göre menenjit dışı örneklerde YDPD suş oranı % 4.1'den % 0'a düşmüştür. Menenjitli hastalarda ise, öncesinde saptanmayan YDPD suş oranı % 19.4'e çıkmıştır.

Çalışmamızda, değişen sınır değerlere göre, menenjit dışı suşlarda penisiline direnç oranlarında belirgin bir azalma olmuştur. Direnç oranlarındaki azalma diğer çalışmalarda da vurgulanmıştır. Yeni sınır değerlerle penisilin daha güvenli bir seçenek haline gelmiştir. Alternatif tedavi seçenekleri ise penisiline dirençli suşlarda veya penisilinün geçişinin iyi olmadığı bilinen bölgelerin infeksiyonlarında tercih edilmelidir.

Çoklu direnç oranı ise birçok çalışmada olduğu gibi^(7,29) çalışmamızda da penisiline direnç ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Özellikle kotrimoksazole direnç penisiline dirençli suşlar arasında daha yüksek bulunurken (% 33); kloramfenikole direncin (% 8) daha düşük oranda olduğu görülmüştür. Çalışmamızda eritromisine direnç (orta duyarlı ve dirençli suşlar) % 11.4 olarak bulunmuştur. PROTEKT çalışmasında ise bu oran % 29.3 olarak bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Ülkemizin, 2004-2005 yılı Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) çalışması sonuçlarına göre ise eritromisine direnç % 16.9, kotrimoksazole direnç ise % 46.8 olarak saptanmıştır⁽²⁴⁾.

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda bölgemizden izole edilen suşlarda YDPD suş oranının yüksek olmadığını söyleyebiliriz. Bununla beraber CLSI'nin yeni değerleri ile invaziv pnömokok infeksiyonlarında penisilin duyarlılığının saptanmasında belirgin farklılıklar ortaya çıkmış; menenjit dışı infeksiyonlardan izole edilen suşların daha duyarlı, menenjit etkeni suşların daha dirençli bulunmasına neden olunmuştur. Bu düzenleme penisilinün klinik etkinliğini daha doğru yansıttak ve sefalosporin kullanımını azaltacak gibi görünmektedir. Menenjit izolatlarında ise penisiline duyarlı olmayan tüm suşlar YDPD kabul edildiğinden penisilin kullanımı bu hastalarda daha sınırlı hale gelmiştir. Direnç oranlarının coğrafik bölgelere göre değişimini ve giderek artışı da göz önüne alınarak klinisyenin dikkatli olması ve ülkemiz genelinde yeni sınır değerler

dikkate alınarak direnç oranlarının belirlenmesi amaçlı kapsamlı çalışmaların sürdürülmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Bishai WR: Clinical significance of pneumococcal resistance and factors influencing outcomes, *Respir Med* 2005;4(1):19-23.
2. Center for Disease Control and Prevention (CDC): Effect of new susceptibility breakpoints on reporting of resistance in Streptococcus pneumoniae-United States, 2006-2007, *Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(50):1353-5.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri Ed.: D Gür): Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Ondokuzuncu Bilgi Eki, M100-S19, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2009).
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri Ed.: D Gür): Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onyedinci Bilgi Eki, M100-S17, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2007).
5. Doğan Ö, Gülmez D, Haşçelik G: Effect of new breakpoints proposed by Clinical and Laboratory Standards Institute in 2008 for evaluating penicillin resistance of Streptococcus pneumoniae in a Turkish University Hospital, *Microb Drug Resist* 2009 Nov 16; [Epub ahead of print].
6. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): Annual Report 2007, Bilthoven, The Netherlands (2008).
7. Felmingham D, Grüneberg RN: The Alexander Project 1996-1997: Latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother* 2000;45(2):191-203.
8. Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of Streptococcus pneumoniae from the PROTEKT surveillance study and comparative in-vitro activity of the ketolide, telithromycin, *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl 1):S25-37.
9. Garau J: Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia, *Lancet Infect Dis* 2002;2(7):404-15.
10. Gur D, Ozalp M, Sumerkan B et al: Prevalence of antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Morexella catarrhalis and Streptococcus pyogenes: results of a multicentre study in Turkey, *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(3):207-11.
11. Güler N: Ülkemizde saptanan pnömokok tipleri ve direnç, *Çocuk Enf Derg* 2007;1(Özel Sayı):46-51.
12. Halpern MJ, Schmier JK, Snyder LM et al: Meta-analysis of bacterial resistance to macrolides, *J Antimicrob Chemother* 2005;55(5):748-57.
13. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M: New penicillin susceptibility breakpoints for Streptococcus pneumoniae and their effects on susceptibility categorisation in Germany (1992-2008), *Int J Antimicrob Agent* 2009;34(3):271-3.
14. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Grüneberg RN: The Alexander Project 1998-2000: Susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents, *J Antimicrob Chemother* 2003;52(2):229-46.
15. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ: Trends in anti-bacterial resistance among Streptococcus pneumoniae isolated in the USA: update from PROTEKT US years 1-4, *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008;7:1.
16. Jenkins SG, Farrell DJ, Patel M, Lavin BS: Trends in anti-bacterial resistance among Streptococcus pneumoniae isolated in the USA, 2000-2003: PROTEKT US years 1-3, *J Infect* 2005;51(5):355-63.
17. Kaygusuz A: Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2000;15(1):132-9.
18. Klugman KP, Lonks JR: Hidden epidemic of macrolide resistant pneumococci, *Emerg Infect Dis* 2005;11(6):802-7.
19. Mufson MA, Chan G, Stanek RJ: Penicillin resistance not a factor in outcome from invasive Streptococcus pneumoniae community-acquired pneumonia in adults when appropriate empiric therapy is started, *Am J Med Sci* 2007;333(3):161-7.
20. Musher DM: Streptococcus pneumoniae, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. baskı" kitabında s. 2128-47, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
21. Ozalp M, Karna G, Gur D: Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in a children's hospital in Turkey, *Turk J Pediatr* 2004;46(4):329-32.
22. Peterson LR: Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter?, *Clin Infect Dis* 2006;42(2):224-33.
23. Reinert RR: The antimicrobial resistance profile of Streptococcus pneumoniae, *Clin Microbiol Infect*

- 2009;15(3):7-11.
24. Sievers J and SOAR Study Group: Antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* from ten countries in Africa and the Middle East: Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2004-2006, 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstracts p.112, San Francisco (2006).
25. Su LH, Wui TL, Kuo AJ, Chia JH, Chiu CH: Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* at a university hospital in Taiwan, 2000-07: impact of modified non-meningeal penicillin breakpoints in CLSI M100-S18, *J Antimicrob Chemother* 2009;64(2):336-42.
26. Tleyjeh IM, Tlaygeh HM, Hejal R, Montori VM, Baddour LM: The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2006;42(6):788-97.
27. Ulusoy S: Dirençli pnömokok infeksiyonlarında antimikrobiyal ilaç seçimi, *Flora* 2003;8(1):22-6.
28. Vila-Corcoles A, Bejarano-Romero F, Salsench E et al: Drug-resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates among Spanish middle aged and older adults with community-acquired pneumonia, *BMC Infect Dis* 2009;9:36.
29. Zhanel GG, Palatnick L, Nichol KA, Bellyou T, Low DE, Hoban DJ: Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study 1997-2002, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(6):1867-74.