

2012-2014 YILLARINDA ALT SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* VE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIĞIN YILLARA VE YAŞ GRUPLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Yeşim BEŞLİ^{1,2}, Onur KARATUNA^{1,3}, Işın AKYAR^{1,3}

¹Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları, Mikrobiyoloji Bölümü, İSTANBUL

²Acıbadem Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İSTANBUL

³Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Streptococcus pneumoniae ve *Haemophilus influenzae* bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu etkenleri arasında önde gelmeleri ve tedavileri için kullanılan antibiyotiklere karşı geliştirdikleri direnç nedeniyle klinik önemlerini korumaktadırlar. Ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için direnç epidemiyolojisinin izlenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda 2012-2014 yıllarında alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiş *S.pneumoniae* (n = 223) ve *H.influenzae* (n = 363) suşunun antimikrobiyal duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İncelenen *S.pneumoniae* suşlarının % 92.4'ü penisiline, % 45.7'si eritromisine, % 56.5'i klindamisine, % 48.4'ü trimetoprim-sülfametoksazole, % 49.8'i tetrasiikline duyarlı bulunmuştur. *H.influenzae* suşlarının % 63.4'ü ampisiline, % 90.1'i ampisilin-sulbaktama, % 89.3'ü sefuroksime, % 61.7'si trimetoprim-sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur. Beş yaş ve altı hasta grubunda *S.pneumoniae* suşlarının eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol ve tetrasiiklin duyarlılığının diğer yaş gruplarına göre belirgin farklılık gösterdiği saptanmıştır (sırasıyla p< 0.001, p< 0.001, p< 0.001, p< 0.006). *H.influenzae* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarında ise trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığının diğer yaş gruplarına göre belirgin farklılık gösterdiği saptanmıştır (p< 0.018). İncelenen üç yıllık dönemde *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşlarında değerlendirilen antibiyotiklerin hiçbirinde antimikrobiyal duyarlılık oranlarında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (p> 0.5).

Çalışma sonuçlarımız ile solunum yolu enfeksiyonu etkeni *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşları için farklı yaş gruplarında ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklerin etkinliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan kümülatif antimikrobiyal duyarlılık verisi oluşturulmuştur.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal duyarlılık, direnç sürveyansı, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*

SUMMARY

Evaluation of Antimicrobial Susceptibility in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* Strains Isolated from Lower Respiratory Tract Samples Between 2012 and 2014 According to Years and Age Groups

Streptococcus pneumoniae and *Haemophilus influenzae* are still considered to be clinically important pathogens as they are among the leading causes of bacterial infections in lower respiratory tract and have the ability to develop resistance to antimicrobials used for the treatment. In order to determine the empirical treatment options, resistance epidemiology should be monitored. In this study we aimed to evaluate the antimicrobial susceptibility of *S.pneumoniae* (n = 223) and *H.influenzae* (n = 363) strains isolated from lower respiratory tract samples between 2012-2014. The susceptibility rates were determined as 92.4 % for penicillin, 45.7 % for erythromycin, 56.5 % for clindamycin, 48.4 % for trimethoprim-sulfamethoxazole and 49.8 % for tetracycline among the *S.pneumoniae* isolates. The susceptibility rates were determined as 63.4 % for ampicillin, 90.1 % for ampicillin-sulbactam, 89.3 % for cefuroxime and 61.7 % for trimethoprim-sulfamethoxazole among the *H.influenzae* isolates. The susceptibility rates for erythromycin, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and tetracycline susceptibility rates in *S.pneumoniae* isolates were found significantly different in patients ≤ 5 years of age compared to patients in other age groups (p< 0.001, p< 0.001, p< 0.001, p< 0.006, respectively). In the three-year study period no significant difference in antimicrobial susceptibility according to years was detected in *S.pneumoniae* and *H.influenzae* isolates for all evaluated antibiotics (p> 0.05).

Our findings enabled us to generate a cumulative antimicrobial susceptibility test data for *S.pneumoniae* and *H.influenzae* strains isolated from respiratory tract infections which may be useful in the evaluation of the efficacy of antimicrobials used in the empirical treatment in different age groups.

Keywords: antimicrobial susceptibility, *Haemophilus influenzae*, resistance surveillance, *Streptococcus pneumoniae*

İletişim adresi: Yeşim Beşli, Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları, Mikrobiyoloji Bölümü, İSTANBUL

Tel: (0216) 500 47 45; GSM: (0543) 221 29 82

e-posta: yesim.besli@acibademplabmed.com.tr

Alındığı tarih: 07.07.2015, Yayına kabul: 16.11.2015

GİRİŞ

Bakteriyel solunum yolu infeksiyonları dünya çapında sık morbidite ve mortalite nedenlerinden olup, alt solunum yolu infeksiyonlarına (ASYİ) en sık neden olan bakteriyel patojenler arasında *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* yer almaktadır^(8,25). İlk 4-8 saat içerisinde başlanan antimikrobiyal tedavinin mortalite, hastanede kalış süresi ve sağlık harcamalarında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir^(11,15). Ampirik tedavinin seçilmesinde potansiyel etken patojenlerin bölgesel sıklığının ve bölgesel duyarlılık profilinin bilinmesini gerektirmektedir⁽²⁸⁾.

Son yıllarda gerçekleştirilen antimikrobiyal sürveyans çalışmalarının sonuçları, ASYİ tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılığın azaldığını göstermektedir⁽²⁵⁾. Bazı bölgelerde *S.pneumoniae* izolatlarında penisiline duyarlılığın % 60'ın ve makrolidlere duyarlılığın ise % 65'in altında olduğu bildirilmektedir⁽²²⁾. *H.influenzae*'da da benzer şekilde ampisilin direnci önem kazanmaktadır. Özellikle bazı coğrafi bölgelerde ampisiline duyarlılığın % 72'ye kadar düştüğü bildirilmektedir⁽⁵⁾. Son 10 yıl içerisinde gerçekleştirilen çalışmalarda *H.influenzae*'da trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılık oranının % 82 civarında seyrettiği, kinolon direncinin ise oldukça nadir saptandığı bildirilmektedir^(21,26).

Kurumumuz merkez laboratuvarı, başta İstanbul olmak üzere, ülkemizin çeşitli illerinde bulunan çok sayıda hastaneden klinik örnek kabul etmektedir. Bu örneklerden izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi, ülkemizde antibiyotiklere direnç oranları hakkında güncel veri sunmakla birlikte bu oranların yıllar içerisindeki değişiminin gözlenmesine olanak sağlayacaktır. Bu amaçla, çalışmamızda 2012-2014 yıllarında laboratuvarımızda alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarının yıllara göre değişiminin izlenmesi ve yaş gruplarına göre gösterdiği farklılıkların değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında 01.01.2012-31.12.2014 tarihleri arasında kurumumuz Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na (İstanbul) alt solunum yolu infeksiyonu şüphesi olan hastalardan tanı amacıyla gönderilmiş balgam, trakeal aspirasyon materyali ve bronkoalveoler lavaj sıvısı örneklerinden mikroskopik incelemede yassı epitel hücresi miktarı uygun (≤ 10 her $10\times$ 'lik büyütme) olanlar çalışmaya alınmıştır. Gram boyamada lökosit varlığı göz önünde bulundurularak kültürde yoğun üremesi olan bakteriler değerlendirmeye alınmıştır⁽¹⁸⁾. Patojen olma olasılığı bulunan *S.pneumoniae* (n= 223) ve *H.influenzae* (n= 363) suşları antimikrobiyal duyarlılık sonuçları açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan örneklerde üreme olması durumunda sadece tarihi en eski olan örnekte üreyen suş çalışmaya dahil edilmiştir.

Streptokok olduğundan şüphelenilen koloniler *S.pneumoniae* için 5 µg optokin diskinde (BD BBL "Taxo" Discs, A.B.D.) duyarlılığına göre değerlendirilmeye alınmıştır. *Haemophilus* olduğundan şüphelenilen koloniler *H.influenzae* için X, V ve XV faktör içeren diskler (BD BBL "Taxo" Discs, A.B.D.) etrafında üreme özelliklerine göre değerlendirilmeye alınmıştır. İzolatların in vitro antimikrobiyal duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre, Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır⁽⁶⁾. *S.pneumoniae*'nin penisilin duyarlılığının belirlenmesi için CLSI önerileri doğrultusunda 1 µg oksasilin diski (BD BBL "Taxo" Discs, A.B.D.) kullanılmış ve gerekli durumlarda (1 µg oksasilin diski ile inhibisyon zon çapı ≤ 19 mm ise) penisilin için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri üretici firmanın önerileri doğrultusunda gradiyent difüzyon test yöntemiyle (E-test, bioMérieux, Fransa) belirlenmiştir. Penisilin için MİK değeri ≤ 2 µg olarak saptanan *S.pneumoniae* suşları penisilin duyarlı olarak kabul edilmiştir. Testin kalite kontrolü için *H.influenzae* ATCC 49247 ve *S.pneumoniae* ATCC 49619 suşları kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları CLSI ölçütlerine göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak değerlendirilmiştir. Duyarlılık testi sonu-

cunda orta duyarlı veya dirençli olarak belirlenen suşlar "dirençli" olarak kabul edilmiş, antibiyotiklere duyarlılık oranlarının hesaplanmasında sadece duyarlı suşlar değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Elde edilen duyarlılık oranları yıllara göre (2012, 2013 ve 2014) ve yaş gruplarına göre (5 yaş ve altı, 6-15 yaş arası, 16-64 yaş arası ve 65 yaş ve üzeri) ele alınarak incelenmiş ve veriler SPSS 17.0 istatistik programı ile bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. Çalışmada istatistik analiz tekniği olarak Ki-kare ve frekans testlerinden yararlanılmıştır. Test sonuçları % 5 ($p < 0.05$) anlamlılık düzeyine göre değerlendirmeye alınmıştır.

BULGULAR

Streptococcus pneumoniae

İncelenen üç yıllık dönemde solunum yolu örneklerinden 2012'de 88, 2013'te 84 ve 2014'te 51 adet olmak üzere toplam 223 *S.pneumoniae* suşu izole edilmiştir. Suşların yaş gruplarına dağılımı benzerlik gösterirken, 6-15 yaş arası hasta grubundan izole edilen suşların toplam suşlar arasındaki oranı (% 7.2) belirgin düşüklük göstermektedir (Tablo 1). Farklı yaş gruplarında *S.pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları da farklılık göstermektedir (Tablo 2). Diğer yaş grupları ile kıyaslandığında eritromisin ve klindamisin duyarlılığının ≤ 5 yaş gru-

Tablo 1. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* suşlarının farklı yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş	<i>S. pneumoniae</i> (n = 223)		<i>H. influenzae</i> (n = 363)	
	n	%	n	%
≤ 5	56	25.1	59	16.3
6 - 15	16	7.2	28	7.7
16 - 64	78	35.0	163	44.9
≥ 65	73	32.7	113	31.1

Tablo 2. Farklı yaş gruplarında *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları (%).

Yaş	Penisilin	Eritromisin	Klindamisin	Trim-sülfa*
≤ 5	98.2	19.6	30.4	26.8
6 - 15	87.5	43.8	62.5	25.0
16 - 64	88.5	59.0	70.5	61.5
≥ 65	93.2	52.1	60.3	56.2

*Trim-sülfa: Trimetoprim-sülfametoksazol

bunda oldukça düşük olduğu izlenmiş ve bu oranın istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (eritromisin için $p < 0.001$, klindamisin için $p < 0.001$). Trimetoprim-sülfametoksazol ve tetrasiklin duyarlılığı ise 15 yaş altı gruplarda diğer yaş gruplarına oranla daha düşük olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (trimetoprim-sülfametoksazol için $p < 0.001$, tetrasiklin için $p < 0.006$). Penisiline duyarlı suşların oranının ≤ 5 yaş grubunda % 98.2 iken diğer yaş gruplarında % 87.5 - % 93.2 arasında değiştiği saptanmış olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.5$). Duyarlılık oranları yıllara göre incelendiğinde; penisilin ($p > 0.5$), eritromisin ($p > 0.5$), klindamisin ($p > 0.5$) ve trimetoprim-sülfametoksazol ($p > 0.5$) duyarlılıkları değerlendirilen üç yıllık dönem içerisinde dikkat çekici bir değişiklik göstermemiştir (Tablo 3). Çalışma suşları arasında vankomisin ve moksifloksasinden herhangi birisine orta duyarlı ya da dirençli izolat saptanmamış ve bu antibiyotiklere ait verilere tablolarda yer verilmemiştir.

Tablo 3. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında yıllara göre antibiyotiklere duyarlılık oranları (%).

Antibiyotik	2012 (n = 88)	2013 (n = 84)	2014 (n = 51)	Toplam (n = 223)
Penisilin	92.0	94.0	90.2	92.4
Eritromisin	46.6	45.2	45.1	45.7
Klindamisin	56.8	54.8	58.8	56.5
Trim-sülfa*	47.7	46.4	52.9	48.4
Tetrasiklin	58.0	46.4	41.2	49.8

*Trim-sülfa: Trimetoprim-sülfametoksazol

Haemophilus influenzae

İncelenen üç yıllık dönemde solunum yolu örneklerinden 2012'de 114, 2013'te 119 ve 2014'te 130 adet olmak üzere toplam 363 *H.influenzae* suşu izole edilmiştir. Suşların yaş gruplarına göre dağılımı gruplar arasında değişkenlik göstermektedir; suşların % 76'sı ≥ 16 yaş hastalardan (16-64: % 44.9, ≥ 65 yaş: % 31.1), % 24'ü ise ≤ 15 yaş hastalardan (≤ 5 yaş: % 16.3, 6-15 yaş: % 7.7) elde edilmiştir (Tablo 1). Farklı yaş gruplarında *H.influenzae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları ampisilin ($p > 0.5$), ampisilin-sulbaktam ($p > 0.5$) ve sefuroksim ($p > 0.5$) açısından belirgin bir farklılık göstermemektedir (Tablo 4). Trimetoprim-sülfametoksazol için ise ≤ 5 yaş grubunda duyarlılık oranının diğer yaş grupla-

Tablo 4. Farklı yaş gruplarında *Haemophilus influenzae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları (%).

Yaş	Ampisilin	Amp-sulb*	Sefuroksim	Trim-sülfa**
≤ 5	59.3	86.4	88.1	44.1
6 - 15	60.7	92.9	82.1	71.4
16 - 64	61.3	88.3	89.0	63.2
≥ 65	69.0	93.8	92.0	66.4

*Amp-sulb: Ampisilin-sulbaktam

**Trim-sülfa: Trimetoprim-sülfametoksazol

rına göre düşük oranda olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.018). Ayrıca ampisilin-sulbaktam ve sefuroksim için duyarlılık oranları tüm yaş gruplarını kapsayacak şekilde yüksek saptanmıştır.

Duyarlılık oranları yıllara göre incelendiğinde değerlendirilen üç yıllık dönem içerisinde ampisilin (p> 0.5), ampisilin-sulbaktam (p> 0.5), sefuroksim (p> 0.5) ve trimetoprim-sülfametoksazol (p> 0.5) duyarlılıklarında dikkat çekici bir değişiklik gözlenmemektedir (Tablo 5). Çalışılan tüm *H.influenzae* suşlarının duyarlılıkları değerlendirildiğinde; tedavide ilk seçenekler arasında yer alan ampisilin ve trimetoprim-sülfametoksazol için duyarlılık oranının yaklaşık % 60 seviyesinde olduğu, ikinci seçenek olarak kullanılabilen ampisilin-sulbaktam ve sefuroksim duyarlılık oranlarının ise yüksek olduğu gözlenmektedir. Çalışmamız retrospektif özellikte olduğundan ve betalaktamaz testi verisi eksik kökenler bulunduğu BLNAR özellikteki suşların değerlendirilmesi yapılamamıştır. Çalışma suşları arasında seftriakson ve meropenemden herhangi birine orta duyarlı ya da dirençli izolat saptanmamış ve bu antibiyotiklere ait verilere tablolarda yer verilmemiştir.

Tablo 5. *Haemophilus influenzae* suşlarında yıllara göre antibiyotiklere duyarlılık oranları (%).

Antibiyotik	2012 (n = 114)	2013 (n = 119)	2014 (n = 130)	Toplam (n = 363)
Ampisilin	61.4	63.0	65.4	63.4
Amp-sulb*	89.5	89.9	90.8	90.1
Sefuroksim	89.5	84.9	93.1	89.3
Trim-sülfa**	61.4	57.1	66.2	61.7

*Amp-sulb: Ampisilin-sulbaktam

**Trim-sülfa: Trimetoprim-sülfametoksazol

TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen alt solunum yolu örneklerinde üremiş *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşlarının çoğu beş yaşın altında veya 16 yaş ve üzerindeki hastalardan izole edilmiştir. Her iki patojen mikroorganizma için de 6-15 yaş hasta grubu yaklaşık % 7'lik bir pay almaktadır. İncelenen üç yıllık dönemde solunum yolu örneklerinden elde edilen *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığında belirgin değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Gerek *S.pneumoniae* gerekse *H.influenzae* için yapılmış geniş ölçekli antimikrobik surveyans çalışmalarının sonuçları da benzerlik göstermektedir^(4,7). Çalışmamızda *S.pneumoniae* için penisilin duyarlılığının tüm yaş gruplarında yüksek seyrettiği görülmüştür. ≤ 5 yaş grupta *S.pneumoniae* suşlarında makrolid duyarlılığı ve yine ≤ 5 yaş grupta hem *S.pneumoniae* hem de *H.influenzae* suşlarının trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığı diğer yaş gruplarına kıyasla anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bunlara ek olarak 6-15 yaş grubunda da *S.pneumoniae* suşlarında makrolid direnci anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur.

Ülkemizde penisiline duyarlılığını kaybetmiş pnömokok suşlarının ilk elde edilişi 1991 ve 1992 yıllarında gerçekleşmiştir⁽²⁴⁾. 1996-2006 yıllarını içeren bir araştırmada penisilin direncinin % 13 - % 41.5 oranlarında seyrettiği bildirilmiştir⁽¹³⁾. CLSI tarafından 2008 yılında penisilin duyarlılığının değerlendirme ölçütlerinin değiştirilmesi ile bu oranın % 0 - % 5.5'e kadar düştüğü gösterilmiştir⁽¹²⁾. Ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak, çalışmamızda penisiline duyarlı olmayan pnömokok oranının % 7.6 olduğu ve yıllar içinde anlamlı bir değişiklik göstermediği tespit edilmiştir. Pnömokoklarda makrolid duyarlılığını ele almak gerekirse A.B.D.'de 1998-2011 yılları arasında % 82.2'den % 55.2'ye düştüğü bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Son verilere göre Avrupa surveyans ağına dahil ülkelerde ise pnömokoklarda makrolid duyarlılığı % 61.9 ve üzerinde saptanmışken ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında 2001-2010 yılları arasında % 92 - % 62.6 oranlarında duyarlılık bildiren çalışmalar mevcuttur^(7,10,12,19,22,26). Çalışmamıza dahil edilen üç yıllık dönemde ise eritromisin

duyarlılığının oldukça sabit seyrettiği ve verilerimizin bu oranlarla uyumlu olduğu görülmektedir. Pnömonokok infeksiyonlarının tedavisinde öncelikli seçenekler arasında yer alan trimetoprim-sülfametoksazol için saptadığımız duyarlılık oranları yıllar içerisinde belirgin bir değişiklik göstermemiştir. Ülkemizde çeşitli çalışmalarda bu oran % 57.2 - % 32.8 aralığında bildirilmektedir ve çalışmamızın verileri de bu oranlar ile uyumludur^(9,10,12,19,23).

Yaş gruplarına göre *S.pneumoniae* suşlarında duyarlılık oranlarının değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça kısıtlı sayıdadır. Kempf ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ Fransa'da yaptıkları bir çalışmada 2001-2011 yıllarında 0-16 yaş arası çocukların orta kulak sıvısından izole edilen *S.pneumoniae* suşları için duyarlılık oranları değerlendirilmiş ve penisilin duyarlılığı % 42.7 - % 23.1 oranında bulunmuştur. Portekiz'de 2014 yılında 66 yaş ve üzeri hastalarda pnömonokok taşıyıcılığının incelendiği bir çalışmada penisilin duyarlılığı % 88.3 olarak saptanmıştır⁽¹⁾. Ülkemizde ise Bayer ve ark.⁽²⁾ 6-13 yaş arası çocuklarda *S.pneumoniae* nazofarengeal taşıyıcılığını inceledikleri çalışmada ise penisilin duyarlılığı % 87 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 15 yaş ve altında penisilin duyarlılığı Kempf ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ verilerine göre daha yüksek oranda iken, 5-15 yaş grubunda Bayer ve ark.'nın⁽²⁾ çalışmasına göre daha düşük oranda saptanmıştır. 65 yaş ve üzeri grupta penisilin duyarlılığı ise bizim çalışmamızda Portekiz'de yapılan çalışmaya göre daha yüksek oranda saptanmıştır⁽¹⁾. Kempf ve ark.⁽¹⁴⁾, 0-16 yaş arasında eritromisin duyarlılığının % 44.6 - % 22.4; trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığı ise % 76.8 - % 46.2 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir. Bayer ve ark.⁽²⁾ ise 6-13 yaş grubunda makrolid duyarlılığı % 96, trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığı ise % 70 olarak saptanmıştır. Çalışmaya almış olduğumuz suşlarda makrolid ve trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılıkları söz konusu çalışmalardan daha düşük oranda izlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda *S.pneumoniae* suşlarında eritromisin ve trimetoprim-sülfametoksazolun, özellikle ≤ 5 yaş grubu hastalar olmak üzere, tüm yaş gruplarında güvenilir bir seçenek olma özelliğini yitirdiği gözlenmektedir. Yüksek makrolid direnci, özellikle küçük yaş

hastalarda, bu sınıftaki antibiyotiklerin uygun olmayan ve aşırı kullanımı ile ilişkilendirilebilir. Portekiz'de yapılan çalışmada ise 66 yaş ve üzerinde, makrolid duyarlılığı % 80.5, trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığı % 92.4 ve tetrasiklin duyarlılığı % 83.1 olarak bildirilmiştir⁽¹⁾. Bu çalışmada makrolid, trimetoprim-sülfametoksazol ve tetrasiklin duyarlılıkları ise sırasıyla % 52.1, % 56.2 ve % 56.2 olarak söz konusu çalışmadan daha düşük oranlarda saptanmıştır. Çalışma gruplarının ve çalışma yıllarının farklılık göstermesi göz önünde bulundurulduğunda direnç oranlarının farklılık göstermesi doğal olarak değerlendirilmiştir.

H.influenzae için CLSI tarafından öncelikli olarak bildirilmesi önerilen antibiyotiklerden biri olan ampisilin duyarlılığına ilişkin veri sunan çalışmalar incelendiğinde; ampisilin duyarlılığı, Fransa'da yapılmış 2004-2012 yıllarını kapsayan çok merkezli bir çalışmada % 75.6⁽⁴⁾, A.B.D.'de gerçekleştirilen 2008-2010 yıllarına ait verileri içeren bir çalışmada ise % 73.7⁽¹⁷⁾ olarak saptanmıştır. Ülkemizde, 1987-2007 yılları arasında yapılmış farklı çalışmalar incelendiğinde ampisilin duyarlılığının % 47.5 - % 89 gibi değişik oranlarda bildirildiği görülmüştür^(16,20). Bizim çalışmamızda ise ampisilin duyarlılığı % 63.4 olarak belirlenmiş olup, bu oranın ülkemiz verileri ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Çalışmada amoksisilin-klavulanik asit ve sefuroksim için de benzer veriler elde edilmiştir. *H.influenzae* suşlarında ampisilin-sulbaktam duyarlılığına ilişkin ülkemize ait veriler duyarlılık oranlarının % 80 - % 95 arasında yer aldığını göstermektedir⁽²⁰⁾. Bizim çalışmamızda ise bu oranlara benzer oranda saptanmış olup, yıllara göre büyük değişiklik sergilemediği belirlenmiştir. *H.influenzae*'de sefuroksim duyarlılığına ilişkin veri sunan ülkemiz çalışmalarında sefuroksim duyarlılığı % 53.4 ve % 100 aralığında bildirilmektedir^(3,16).

Bizim çalışmamızda ise bu oranlara benzer oranda saptanmış olup, yıllara göre büyük değişiklik sergilemediği belirlenmiştir. *H.influenzae*'de sefuroksim duyarlılığına ilişkin veri sunan ülkemiz çalışmalarında sefuroksim duyarlılığı % 53.4 ve % 100 aralığında bildirilmektedir^(3,16). Bizim çalışmamızda sefuroksim duyarlılığı % 89.3 olarak saptanmıştır.

H.influenzae infeksiyonlarının tedavisinde

beta-laktam antibiyotikler gibi önemli bir yeri olan trimetoprim-sülfametoksazol için çalışma suşlarımızda duyarlılık % 61.7 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yapılmış çalışmalarda trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığını 2000 yılında Şenol ve ark.⁽²⁰⁾ % 64 olarak bildirirken, 2003 yılında Budak ve ark.⁽³⁾ % 74.1 olarak bildirmişlerdir. 2003-2006 yıllarında izole edilmiş *H.influenzae* izolatlarının değerlendirildiği İlki ve ark.'nın⁽¹²⁾ çalışmasında yıllar içinde trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığının % 80.8'den % 70.3'e gerilediği belirtilmiştir. *H.influenzae* suşlarının trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığı A.B.D.'de yapılan bir çalışmada % 80.0 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

H.influenzae için ampisilin ve trimetoprim-sülfametoksazol için duyarlılık oranları, ≤ 5 yaş grubu hastalarda en düşük olmak üzere sırasıyla, % 59.3 ve % 44.1 olarak belirlenmiştir. İlk gruptaki antibiyotiklere direnç saptanması durumunda ikincil olarak bildirilmesi önerilen ampisilin-sulbaktam ve sefuroksim için ise duyarlılık oranları hayli yüksek saptanmıştır. Farklı yaş gruplarında ampisilin, ampisilin-sulbaktam ve sefuroksim duyarlılıkları anlamlı değişiklik göstermezken, trimetoprim-sülfametoksazol için ≤ 5 yaş hasta grubunda en düşük oranda saptanmış ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. *H.influenzae*'de antibiyotiklere duyarlılık profilinin farklı yaş gruplarına göre değerlendirildiği bir çalışmaya erişilememiş olup, sonuçlarımız kıyaslanamamıştır. Trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığının ise ≤ 5 yaş grubunda diğer yaş gruplarına kıyasla belirgin olarak düşük olduğu gözlemlenmiştir (p= 0.018).

Sonuç olarak, 2012-2014 yıllarında, solunum yolu örneklerinden izole edilen *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşlarının incelenen antibiyotiklere duyarlılık oranlarında belirgin bir değişiklik olmadığı görülmüştür. *S.pneumoniae* izolatlarında ≤ 5 yaş hasta grubunda % 19.6 olarak saptanan eritromisin ve % 26.8 olarak saptanan trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılık oranları, bu antibiyotiklerin ampirik tedavi seçeneği olarak kullanılmaması gerektiğine işaret etmektedir. *H.influenzae* izolatları için ilk seçenek antibiyotikler arasında yer alan ampisilin ve trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılıklarının

sırasıyla, % 63.4 ve % 61.7 olarak saptanması tüm yaş grupları için bu antibiyotiklerin ampirik kullanım şansının azaldığını göstermektedir. Dünyadaki antibiyotik kullanımının % 70'inin ampirik olduğu göz önünde bulundurulduğunda, her hastanenin veya her bölgenin yerel duyarlılık haritalarının çıkarılarak tedaviyi düzenleyen klinisyenlere yol gösterecek verilerin oluşturulması gerekmektedir. Sonuçlarımız *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarında incelenen üç yıllık dönem içerisinde belirgin bir değişikliğin olmadığını göstermekte ancak ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin dikkatle seçilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Ayrıca çalışmamız ile mevcut ampirik tedavi yaklaşımlarının uygunluğunun değerlendirilmesinde ve gerekli değişikliklerin planlanmasında kullanılmak üzere veri sunulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Almeida ST, Nunes S, Santos Paulo AC et al. Low prevalence of pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal, *PLoS ONE* 2014;9(3):e90974. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0090974>
2. Bayer M, Aslan G, Emekdaş G, Kuyucu N, Kanık A. Sağlıklı çocuklarda *Streptococcus pneumoniae*'nin nazofarengeal taşıyıcılığı ve çoklu antibiyotik direnci, *Mikrobiyol Bul* 2008;42(2):223-30.
3. Budak F, Gür D. Klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarının çeşitli antimikrobik ilaçlara in-vitro duyarlılığı, *Mikrobiyol Bul* 2003;37(1):19-25.
4. Cattoir V, Dowzicky MJ. A longitudinal assessment of antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in France between 2004 and 2012, *Antimicrob Resist Infect Control* 2014;3(1):36. <http://dx.doi.org/10.1186/2047-2994-3-36>
5. Cerquetti M, Degli Atti MLC, Cardines R et al. Invasive type e *Haemophilus influenzae* disease in Italy, *Emerg Infect Dis* 2003;9(2):258-61. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0902.020142>
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing: Twenty-Second

- Information Supplement. CLSI document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Pennsylvania USA (2013).
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC (2014).
 8. Felmingham D. Comparative antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens, *Chemotherapy* 2003;50(Suppl 1):S3-10.
<http://dx.doi.org/10.1159/000079816>
 9. Gelmez GA, Soysal A, Kuzdan C et al. Kronik akciğer hastalığı olan, akut alevlenme ve pnömoni tanısı ile başvuran çocuklarda Streptococcus pneumoniae serotip dağılımı ve duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):684-92.
 10. Gür D, Özalp M, Sümerkan B et al. Prevalence of antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pyogenes: results of a multicentre study in Turkey, *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(3):207-11.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00003-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00003-1)
 11. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett, JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia, *Arch Intern Med* 2004;164(6):637-44.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.6.637>
 12. İlki A, Sağıroğlu P, Elgörmüş N, Söyletir G. Trends in antibiotic susceptibility patterns of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae isolates: four years follow up, *Mikrobiyol Bul* 2010;44(2):169-75.
 13. Jones RN, Sader HS, Mendes RE, Flamm RK. Update on antimicrobial susceptibility trends among Streptococcus pneumoniae in the United States: report of ceftaroline activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2011), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75(1): 107-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.024>
 14. Kempf M, Varon E, Lepoutre A et al. Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolates from children with acute otitis media; a 2001–2011 survey by the French Pneumococcal Network, *Clin Microbiol Infect* 2015;21(1):35-42.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.009>
 15. Klugman KP. Clinical impact of antibiotic resistance in respiratory tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(Suppl 1):S6-10.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(07\)70004-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(07)70004-3)
 16. Özkul H, Özbek ÖA, Çoban H, Gülay Z. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde 2003-2006 yıllarında üretilen Haemophilus influenzae suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2007;21(2): 86-90.
 17. Pfaller MA, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. AWARE Ceftaroline Surveillance Program (2008-2010): trends in resistance patterns among Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in the United States, *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl 3):187-93.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis561>
 18. Richard B, Thomson JR (çeviri Zeynep Ş). Bakteriyolojik örneklerin toplanması, taşınması ve işleme alınması, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (edt). Klinik Mikrobiyoloji, 9.baskı (çeviri editörü Başustaoglu A)" kitabında s.319-20, ASM Press, Washington (2009).
 19. Şener B, Köseoğlu O, Fişenk İ, Haşçelik G, Günalp A. Streptococcus pneumoniae suşlarında makrolid, linkozamid, streptogramin, okzazolidinon ve ketolid direnci, *Mikrobiyol Bul* 2002;36(2):125-31.
 20. Şenol G, Nur EF. Akciğer enfeksiyonlarında Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae suşlarının izolasyon oranları ve antibiyotiklere direnci, *Toraks Derg* 2000;1(1):46-49.
 21. Tomic V, Dowzicky MJ. Regional and global antimicrobial susceptibility among isolates of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) from 2009 to 2012 and comparison with previous years of T.E.S.T. (2004-2008), *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:52.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12941-014-0052-2>
 22. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(7):1065-79.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2067-1>
 23. Tuncer İ, Arslan U, Fındık D, Ural O. Klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında artan penisilin direnci ve bazı antibiyotiklere karşı direnç durumu, *ANKEM Derg* 2005;19(1):35-8.
 24. Uncu H, Çolakoğlu Ş, Turunç T, Demiroğlu YZ, Arslan H. Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae klinik izolatlarının tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç

- oranları, *Mikrobiyol Bul* 2007;41(3):441-6.
25. Volturo GA, Low DE, Aghababian R. Managing acute lower respiratory tract infections in an era of antibacterial resistance, *Am J Emerg Med* 2006; 24(3):329-42.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2005.10.001>
26. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version, *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):S1-59.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x>
27. Yenişehirli G, Şener B. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci ve serotip dağılımı, *Mikrobiyol Bul* 2003;37(1):1-11.
28. Xiao Y, Wei Z, Shen P et al. Bacterial-resistance among outpatients of county hospitals in China: significant geographic distinctions and minor differences between central cities, *Microb Infect* 2015;17(6):417-25.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2015.02.001>