

Streptococcus Pneumoniae Suşlarının Çeşitli Antibakteriyel Ajanlara Duyarlılığı

SUSCEPTIBILITY OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE STRAINS AGAINST VARIOUS ANTIBACTERIAL AGENTS

Zeynep GÜLAY, Tuba ATAY, Meral BİÇMEN, Nuran YULUĞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Başta penisilinler olmak üzere çeşitli antibakteriyel ajanlara dirençli Streptococcus pneumoniae kökenleri tüm dünyada giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. Çalışmamızda, Haziran 1999-Ocak 2000 ayları arasındaki altı aylık bir sürede, ikisi kan, biri yara, biri göz sürüntüsü ve 19'u solunum yolu örneklerinden soyutulan 23 S. pneumoniae suşunun penisilin, eritromisin, klaritromisin, siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim-sulfametaksazole (TMP/SMX) duyarlılığı araştırılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Penisilin duyarlılığının taranması amacıyla oksasilin (1 µg) disk difüzyon yöntemi kullanılmış, oksasilin inhibisyon zonu ≤19 mm olarak saptanan 10 suşun (%45), penisilin, sefotaksim ve klaritromisin MİK düzeyleri E-Test® ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bunlardan üçünün penisiline orta dirençli olduğu saptanmıştır. Suşların eritromisin, klaritromisin ve TMP/SMX'e direnç yüzdeleri, sırasıyla, %13, %17 ve %49 bulunmuştur, kinolon grubu antibiyotiklere direnç gözlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmaya alınan suş sayısı az olmasına rağmen sonuçlarımız, bölgemizdeki pnömokok suşlarında penisilin direncinin yüksek boyutlarda olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Streptococcus pneumoniae, penisilin direnci

SUMMARY

Objective: It has been reported that Streptococcus pneumoniae strains resistant to various antibacterial agents especially to penicillins have been increasing all over the world. In our study, a total of 23 S. pneumoniae strains which were isolated from blood (n=2), wound (n=1), eye (n=1) and respiratory system specimens (n=19) during six months period between June 1999 and Jan 2000 were analyzed for susceptibility to penicillin, erythromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX).

Material and Method: Oxacillin (1µg) disk diffusion method has been used in order to screen penicillin susceptibility. Penicillin, cefotaxime and clarithromycin MIC levels of 10 strains (45%) of which the oxacillin inhibitory zone was found to be ≤19 mm, were evaluated by the means of E-Test®.

Result: Three of these strains were found to be intermediately resistant to penicillin. Percentages of resistance of strains against erythromycin, clarithromycin and TMP/SMX, were 13%, 17% and 49% respectively and no resistance against quinolone group of antibiotics was observed.

Conclusion: Although the number of the strains that has been taken into the study were low, our results demonstrate that the prevalence of penicillin resistance in pneumococcus stains in our region is not high.

Key words: Streptococcus pneumoniae, penicillin resistance

Zeynep GÜLAY
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tel: 0232 2595959/4503

Streptococcus pneumoniae toplum kökenli pnömonilerin önde gelen etkenidir. Başta penisilin grubu olmak üzere çeşitli antibiyotiklere dirençli S. pneumoniae kökenleri tüm dünyada giderek artan oranlarda bildirilmektedir (1,2).

Pnömonoklarda penisilin direnci, hücre membranında bulunan ve hücre duvar sentezinde rol alan penisilin bağlayan proteinlerin yapısal değişikliği sonucu penisiline olan afinitelerinin azalmasından kaynaklanmaktadır (3). Bunun sonucunda suşun penisiline duyarlılığı azalmakta ve özellikle menenjit gibi enfeksiyonların tedavisinde başarısızlık oranı artmaktadır (4).

Pnömonoklarda penisilin direncinin ön planda olmasına karşın penisiline dirençli pnömonoklarda makrolid ve kinolon direncine de rastlanmaktadır. Bu suşlarda eritromisin tüm makrolid grubu antibiyotiklerin direnç oranlarını yansıttığı halde, kinolon grubu antibiyotiklerde direnç oranları farklılık göstermektedir (3).

Penisiline direnç oranları ülkelere ve coğrafi bölgelere göre farklılık gösterdiği için, çalışmamızda bölgemizdeki S. pneumoniae suşlarının penisilin ve klinik tedavide kullanılabilen diğer ajanlara karşı direnç düzeyini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Suşlar: Çalışmaya, Haziran 1999-Ocak 2000 ayları arasında Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarlarında ikisi kan, biri yara, biri göz sürüntüsü ve 19'u solunum yolu örneklerinden soyutulan toplam 23 Streptococcus pneumoniae suşu alınmıştır. Suşlar, çalışma zamanına kadar yağsız sütte dondurularak stoklanmış, çalışma sırasında kanlı agar plaklarına aktararak canlandırılmıştır. Kalite kontrolü amacıyla S. pneumoniae ATCC 49619 suşu da duyarlılık deneylerine alınmıştır.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri: İzolatların penisilin, eritromisin, klaritromisin, siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim sulfametaksazol (TMP-SMX) duyarlılığı NCCLS önerilerine göre disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır (5).

Penisilin duyarlılığının taranması amacıyla oksasilin (1µg) (Oxoid disk) ile disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Oksasilin inhibisyon zonu ≤ 19 mm olan suşlar

oksasiline dirençli kabul edilmiş ve bu suşların penisilin sefotaksim ve klaritromisin MİK değerleri E-Test™ (Biodisk-Solna) ile belirlenmiştir.

Penisilin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri; ≤ 0.06 olan suşlar duyarlı, 0.12-1 olanlar orta (düşük düzeyde dirençli), ≥ 2 olanlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Sefotaksim için bu değerler sırası ile $\leq 0.5, 1$ ve ≥ 2 olarak alınırken klaritromisin için MİK değeri; ≤ 0.25 olan suşlar duyarlı, 0.5 olanlar orta düzeyde dirençli, ≥ 1 olanlar ise dirençli olarak alınmıştır (6).

BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmaya alınan 23 S. pneumoniae suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı Tablo I'de gösterilmiştir. Suşların 10'u (%45) oksasilin disk tarama yöntemiyle dirençli bulunmuştur.

Tablo I. Pnömonokların değişik antibiyotiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi

Antibiyotik duyarlılığı (%)	Antibiyotikler					
	OX	E	K	CIP	LEV	TMP-SMX
S	55	87	83	100	100	51
I	0	9	4	0	0	22
R	45	4	13	0	0	27

OX: Oksasilin, E: Eritromisin, K: Klaritromisin, CIP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametaksazol

Ancak bu suşların penisilin ve sefotaksim MİK değerleri değerlendirildiğinde, sadece üçünün penisiline düşük düzeyde dirençli olduğu, bir suşun ise sefotaksime karşı düşük düzeyde direnç gösterdiği saptanmıştır. Oksasiline dirençli bulunan suşların iki tanesinin klaritromisine dirençli olduğu görülmüştür. Klaritromisine dirençli olarak saptanan suşlardan biri penisiline düşük düzeyde dirençliyken, diğer suşun penisiline duyarlı olduğu bulunmuştur. Penisiline düşük düzeyde direnç saptanan iki suşun ise klaritromisine duyarlı olduğu saptanmış olup iki grup arasında direnç açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir. Tablo II'de oksasilin diski ile dirençli olarak bulunan suşların oksasilin inhibisyon zon çapları ile penisilin, sefotaksim ve klaritromisin MİK değerleri gösterilmiştir.

Suşların eritromisin, klaritromisin ve TMP/SMX

direnç yüzdeleri sırasıyla %13, %17 ve %49 bulunmuş, kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç gözlenmemiştir (Tablo I).

Toplum kaynaklı pnömonilerin en önemli etkeni olan *S. pneumoniae* otitis media, sinüzit, menenjit ve bakteriyemi gibi diğer ciddi klinik tablolara da yol açmaktadır (7).

Bu tip infeksiyonların tedavisinde penisilin ve türevleri uzun yıllar boyunca başarıyla kullanılmıştır. Ancak bu grup antibiyotiklere direnç gelişimi tedavi başarısızlıklarına neden olmaktadır.

Penisilin dirençli pnömokoklar dünyada ilk kez 1967 yılında rapor edilmiştir (8). Günümüzde ise bölgelere göre değişmekle birlikte direnç oranlarının giderek arttığı görülmektedir (1,9,10). Dünyadaki en yüksek direnç oranları Güney Afrika Cumhuriyeti, Güney Amerika, İspanya, Doğu Avrupa, Yeni Gine ve Kore'den bildirilmektedir.

Pnömokoklardaki penisilin direnci tek başına olabileceği gibi makrolidler, klindamisin, TMP-SMX, kloramfenikol ve tetrasiklinleri kapsayan çoğul direnç olarak da karşımıza çıkmaktadır. Çoğul dirençli pnömokoklar ise ilk kez 1977 yılında Güney Afrika Cumhuriyetinden bildirilmiştir (11).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *S. pneumoniae* suşları arasındaki orta düzey penisilin direnç oranları %9.7 ile %44.2 arasında değişirken, yüksek düzey penisilin direnç oranlarının %17'ye kadar çıktığı bildirilmektedir (12-18).

Ülkemizde penisilin direncini ortaya koyan ilk çalışma Tunçkanat ve arkadaşları (13) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada düşük düzeyli penisilin direnci %26.4 oranında bulunurken, yüksek düzeydeki penisilin direnci %7.3 olarak belirlenmiştir.

Gür ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı bir çalışmada (14), 70 pnömokok suşunun %30'u düşük düzeyde, %17'si ise yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur. Ancak dirençli suşların elde edildiği hastaların çoğunun kistik fibrozis, lenfoma, AIDS gibi alta yatan kronik infeksiyonlara sahip olması nedeniyle bu sonuçların Türkiye'deki genel penisilin direncini yansıtmadığı düşünülmektedir.

Kansak ve arkadaşlarının çalışmasında (15), *S. pneumoniae* suşlarının %50'si E Test yöntemiyle penisiline düşük düzeyde dirençli bulunurken, yüksek düzeyde dirence rastlanmamıştır. Aynı çalışmada, suşların %35'inin TMP-SMX'e %10'unun kloramfenikole dirençli olduğu bildirilmiştir.

Sümerkan ve arkadaşlarının (16) 1992-1994 yılları arasında yaptığı bir çalışmada, *S. pneumoniae* suşlarının %22'sinde orta düzeyde penisilin direnci saptanırken, aynı grubun 1997 yılında yaptığı bir çalışmada (17) orta düzeyde penisilin direncinin %23.4 olduğu bildirilmektedir. Her iki çalışmada da yüksek düzeyde penisilin direncine rastlanmamıştır.

Kocagöz ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı bir çalışmada (18), pnömokok suşları arasındaki orta düzey penisilin direnci %21 olarak bulunduğu halde yüksek düzey penisilin direnci %3.5 olarak belirlenmiştir.

Tablo II. Oksasiline dirençli bulunan pnömokokların penisilin, sefotaksim ve klaritromisin MİK değerleri

Suş No	Oksasilin disk difüzyon zon çapı (mm)	Penisilin MİK (µg/ml)	Sefotaksim MİK (µg/ml)	Klaritromisin MİK (µg/ml)
1	15	0.032	0.047	0.064
2	12	0.064	0.047	0.032
3	11	0.064	0.047	0.047
4	0	1	0.38	256↑
5	13	0.032	0.064	256↑
6	11	0.064	0.047	0.032
7	12	0.19	0.094	0.064
8	0	1	0.75	0.032
9	14	0.032	0.094	0.064
10	12	0.064	0.020	0.064

eritromisin direnci %13, klaritromisin direnci %17 ve TMP-SMX direnci %49 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak; çalışmaya alınan suş sayısı az olmasına rağmen bulgularımız, bölgemizdeki pñomokok suşlarında penisilin direncinin yüksek boyutlarda olmadığı düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Goldsmith CE, Mopre JE, Murphy PG. Pneumococcal resistance in the UK. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:11-18.
2. Yıldırım T, Gür D. Huzurevi yaşlılarında *S. pneumoniae* taşıyıcılığı ve penisilin direnci. *Ankem Dergisi* 1998;12:48-51.
3. Allen KD. Penicillin resistant pneumococci. *J Hospital Infect* 1991;17:3-13.
4. Kaplan SL, Mason ED. Management of infectious due to antibiotic resistance *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:628-631.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Sixth Edition Wayne Pa: 1997. NCCLS Approved Standart M2-A6 (M100-57).
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Fourth Edition. Wayne Pa: 1997 NCCLS Approved Standart M7-A4 (M100-37).
7. Musher DM, *Streptococcus pneumoniae*, In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practise of Infectious Diseases, Forth Edition. New York: Churchill Livingstone Inc 1995;1811-1830.
8. Hansman D, Glasgow H, Stunt J, Devitt L, Douglas R. Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from men. *N Engl J Med* 1971;284:175-177.
9. Mc Laughlin VA, Riley TV, Roberts Cl. Penicilin resistance in laboratory isolates of *Streptococcus pneumoniae*, in Western Australia, 1990-1994. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 611-615.
10. Öncül O, Çavuşoğlu Ş, Yenen OŞ. Penisiline dirençli pñomokoklar ülkemiz için gerçekten bir sorun mu. *Flora* 1999;4:3-23.
11. Appelbaum PC, Bhanjee A, Scragg SN, Halett AF, Bowen AJ, Cooper RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977; 2:995-997.
12. Akıncı E, Birengel S, Azap A, Balık İ, Tekeli E. Pñomokoklarda penisillin direncinin E test ile araştırılması. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Antalya, 4-9 Ekim 1998, Kongre kitabı (12-178 nolu bildiri).
13. Tunçkanat F, Akan O, Gür D, ve ark. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci, *Mikrobiyol Bül.* 1992;26:307-313.
14. Gür D, Tunçkanat F, Şener B et al. Penicillin resistance in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:440-441.
15. Kansak N, Oksüz L, Kaygusuz A ve ark. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Dergisi* 1998;12:1-7.
16. Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M. Pñomokok infeksiyonları ve penisilin direnci. *Klimik derg* 1993;6:29-30.
17. Sümerkan B, Eşel OD, Aygen B, Artan C. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Antalya, 4-9 Ekim 1998, Kongre Kitabı (12-169 nolu bildiri).
18. Kocagöz S, Gür D, Ünal S. Erişkin yaş hasta gruplarında izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnci ve serotip dağılımları. 12. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi. (2-6 Haziran 1997-Poster Sunusu), Kongre özet kitabı.