

Pnömonok Suşlarında Penisilin Direncinin Araştırılması

Oral Öncül¹, Şaban Çavuşlu¹, M. Fevzi Özsoy¹, Hüsnü Altunay¹, O. Şadi Yenen²

Özet: Hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş 49 ve sağlıklı bireylerin nazofarinks kültürlerinden izole edilmiş 99 olmak üzere toplam 148 pnömonok suşunda penisilin direnci Bauer-Kirby disk difüzyon yöntemi ve Mueller-Hinton buyyonunda mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Disk difüzyon yöntemiyle 28 suşta (%19) penisilin direnci saptanmış ve bunların 18'inde (%12) mikrodilüsyon yöntemiyle orta düzey direnç bulunmuştur (MİK 0.6-1.2 (µg/ml). Hiçbir suşta yüksek düzey direnç saptanmamıştır. Taşıyıcı ve hasta grup arasında penisilin direnci açısından büyük bir fark görülmemiş ve penisilin direnci her iki grupta da % 12 olarak belirlenmiştir. Penisilin direnci çocukluk yaş grubunda (0-10 yaş) % 22 iken, erişkin yaş grubunda (> 10 yaş) % 9 bulunmuştur (p > 0.05).

Anahtar Sözcükler: *Streptococcus pneumoniae*, penisilin direnci.

Summary: Screening for penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. The penicillin resistance in 148 pneumococcal strains isolated in our hospital were analyzed. Ninety-nine of the pneumococcal strains were isolated from nasopharyngeal culture of healthy individuals and 49 of them from various clinical specimens. Bauer-Kirby disk diffusion and microdilution methods were used for penicillin susceptibility. By disk diffusion method 28 out of 148 strains were penicillin resistant; and 18 of them were found moderately resistant by microdilution method (MIC 0.6-1.2 (µg/ml). None of the strains were highly resistant. There was no difference in penicillin resistance between healthy carriers and clinically ill cases and it was 12 % for both groups. The penicillin resistance was 22 % in pediatric group (ages 0-10) and 9 % in adults (ages > 10).

Key Words: *Streptococcus pneumoniae*, penicillin resistance.

Giriş

Streptococcus pneumoniae, toplumda edinilmiş pnömoninin en yaygın etkenidir ve ölümlü sonuçlanan pnömonilerden sorumlu ajanlar arasında ilk sırayı almaktadır (1). Pnömonok infeksiyonları, penisilin ampirik tedavide başarıyla kullanıldığı uzun yıllar boyunca sorun teşkil etmemiş; ne var ki 1967'de ilk kez penisiline dirençli pnömonokların Avustralya'da belirlenmesi ve bu tip bildirimlerin giderek yaygınlaşmasının ardından penisiline dirençli pnömonok infeksiyonları tüm dünyada sorun olmaya başlamıştır (2). Penisiline direnç oranları her ülkede ve ülkenin değişik coğrafi bölgelerinde farklılık göstermekle birlikte Kore, İspanya, Macaristan ve Güney Afrika'da en yüksek seviyede bulunmaktadır. Ülkemizde pnömonoklara karşı penisilin direnci ilk olarak 1992 yılında saptanmış, sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda % 17'lere ulaşan yüksek direnç oranları bildirilmiştir (3,4).

Pnömonokların penisiline direnç geliştirmelerinin nedeni, bakterinin hücre membranında bulunan ve hücre duvar sentezinde rol alan penisilin bağlayan protein adlı enzimin çeşitli nedenlerle yapısal değişikliğe uğramaları ve penisiline olan ilgilerinin azalmasından kaynaklanmaktadır (5).

Yöntemler

Bu çalışmada Haziran 1994 ve Mayıs 1997 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi ile Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi laboratuvarlarında çeşitli yaş gruplarına ait 49'u (% 33) çeşitli klinik örneklerden ve 99'u (% 69) sağlıklı kişilerin nazofarinksinden izole edilen toplam 148 pnömonok suşu kullanılmıştır. Pnömonokların izole edildiği hasta ve sağlıklı yaş grubu, 0-2, 3-10, 11-60 ve 60 yaş üzeri olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. 0-2 yaş grubundan 10 izolat, 3-10 yaş grubundan 27 izolat, 11-60 yaş grubundan 86 izolat ve 60 yaş üzeri gruptan da 25 izolat elde edilmiştir.

Klinik izolatların 29'u balgam, 4'ü kan, 3'ü BOS, 11'i kulak akıntı örneği ve 2'si de adenoid vejetasyon kültürlerinden izole edilmiştir.

İzole edilen pnömonok suşlarının tanımlanmasında % 5-10 CO₂'li ortamda inkübe edilen koyun kanlı agardaki bakteri kolonilerin makroskopik görünümü ve hemoliz yapma özelliği, Gram boyası ile yapılan mikroskopik inceleme, kapsül boyama, katalaz testi, optokin deneyi ve safrada erime deneyi kullanıldı (6-8). Alfa hemoliz yapan, Gram-olumlu ve mum alevi şeklinde morfoloji gösteren, katalaz-olumsuz, optokin duyarlı ve safrada eriyen bakteriler pnömonok olarak tanımlandı.

Pnömonok suşlarında penisilin direnci NCCLS önerilerine uygun olarak Bauer-Kirby disk difüzyon ve Mueller-Hinton buyyonunda (MHB) mikrodilüsyon yöntemleriyle araştırıldı.

(1) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa- İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

Tablo 1. Pnömonokların Yöntemlere Göre Penisiline Duyarlılığı

Yöntemler	Du		ODD*		Di	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Disk Difüzyon	120	(81)	-	-	28	(19)
Mikrodilüsyon	130	(88)	18	(12)	-	-

Du: Duyarlı ODD: Orta düzey dirençli Di: Dirençli
*NCCLS'e göre disk difüzyon yönteminde ODD tanımı yoktur (9)

Kirby-Bauer disk difüzyon yönteminde NCCLS önerileri doğrultusunda penisilin yerine oksasilin diskleri tercih edildi (9). Mikrodilüsyon yönteminde lize edilmiş at kamı eklenmiş MHB kullanıldı. Standard suş olarak *S. pneumoniae* ATCC 29546 suşu kullanıldı.

Disk difüzyon yönteminde ≥ 21 mm zon çapı duyarlı, < 20 mm zon çapı ise dirençli olarak değerlendirildi (9). Mikrodilüsyon yönteminde kullanılan penisiline direnç tanımı Hansman ve sonra da Jacobs ve arkadaşları tarafından orijinal değerlerin tanımlandığı şekilde belirlendi (10). Böylece penisilin için, MİK aralığı 2 $\mu\text{g/ml}$ ve üzerinde olan durumlarda "yüksek düzey direnç", 0.12-1 $\mu\text{g/ml}$ arası "orta düzey direnç" ve 0.12 $\mu\text{g/ml}$ 'nin altında bulunan değerler için de "duyarlı" tanımı kullanıldı (11).

Çalışmamızda elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri χ^2 ve Fisher'in kesin χ^2 testleri ile yapıldı.

Sonuçlar

Disk difüzyon yöntemiyle 28 pnömonok suşunda (%19) penisilin direncinin varlığı saptanmıştır. Mikrodilüsyon yöntemiyle yaptığımız çalışmada ise 18 pnömonok suşunda (%12) penisiline orta düzey direncin geliştiği ve hiçbir suşta yüksek düzey direncin belirlenemediği gözlenmiştir. Disk difüzyon yöntemiyle penisiline dirençli olarak saptanan 10 pnömonok suşunun, mikrodilüsyon yöntemiyle penisiline duyarlı olduğu anlaşılmıştır (Tablo 1).

Pnömonok suşlarının izole edildikleri kaynaklara göre mikrodilüsyon yöntemiyle saptanan penisilin duyarlılığı Tablo 2'de gösterilmiştir.

İzole edilen pnömonok suşlarının mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenen penisilin direncinin yıllara göre dağılımı Şekil 1'de, yaş

gruplarına göre dağılımı ise Şekil 2'de gösterilmiştir.

İrdeleme

Pnömonok infeksiyonları bütün dünyada, küçük çocuklar, güçsüzlüğe yol açan tıbbi durumu olanlar ve yaşlılar için başta gelen hastalık ve ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (10,12). Günümüzde toplumsal kaynaklı pnömonilerin % 25-40'ından sorumlu olan

ajanlar pnömonoklardır (13). Pnömonok infeksiyonlarından kaynaklanan bakteriyemilerde ölüm oranı % 20, yaşlılarda, özellikle altta yatan kronik hastalığı bulunanlarda ise % 40 düzeylerinde devam etmektedir ve bu oran yoğun bakım hastalarında % 76'ya kadar yükselmektedir (10,14). Pnömonoksik pnömoni salgınlarının sayısı azdır, morbidite her 100 000 kişide 1-5 arasında değişmektedir (15). Pnömonok infeksiyonları 0-2 yaş ve 65 yaş üzeri gruplarda daha sık görülmekte ve fatal seyretmektedir (16). Pnömoni ve otitis media olgularında genellikle izolatlar elde edilemediğinden, bakteriyemisi ve menenjitli olanlarda ise duyarlılıkla ilgili sonuçlar hemen öğrenilemediğinden, pnömonok infeksiyonlarının çoğunda tedavi ampiriktir. Pnömonok suşlarının penisilin ve diğer antibiyotiklere duyarlı olduğu dönemde ampirik tedavi seçimi oldukça doğrudan bir yaklaşım sayılır ve bu durum herhangi bir sorun teşkil etmezdi (17). Ancak 1960'lı yıllarda başlayan ve giderek artan penisilin direnci pnömonokların tedavilerinde uygulanan ampirik yaklaşımları sınırlayarak tedavi ilkelerinin ve duyarlılık paternlerinin dikkatle ele alınmasını gerekli kılmıştır.

Çoğu laboratuvarında penisilin dirençli pnömonok (PDP)'ların kan ve BOS izolatlarında taranması için 1 μg 'lık oksasilin disklerinin kullanımı önerilmektedir (5,11). Bu metod tüm izolatlardaki orta düzey direnç ve yüksek düzey direnci birlikte belirler. Diğer taraftan disk difüzyon testiyle dirençli olarak saptanan pnömonok suşlarının MİK değerleri belirlendiğinde gerçekte penisiline duyarlı olduğu görülebilir (2). Çalışmamızda 148 pnömonok izolatında penisiline direnç disk difüzyon yöntemiyle 28 suşta (% 19) bulunduğu halde, mikrodilüsyon yöntemiyle 18 suşta (% 12) belirlenmiştir. Bir başka deyişle disk difüzyon testinde penisiline dirençli olarak bulunan 10 pnömonok suşunun mikrodilüsyon yönteminde

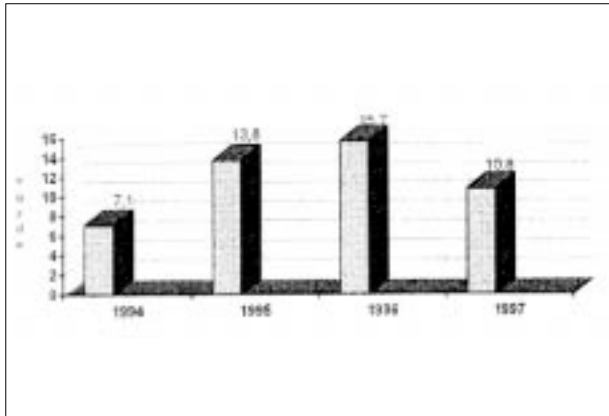
duyarlı olduğu saptanmıştır.

Pnömonoklarda penisilin direncinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar ve çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde disk difüzyon yöntemiyle penisiline dirençli olduğu saptanan pnömonok suşlarının yaklaşık üçte birinin mikrodilüsyon yönteminde penisiline duyarlı olduğu görülmektedir. E testi ve agar dilüsyon yöntemleri ile de benzer sonuçlar alındığı anlaşılmaktadır. Bundan dolayı, disk difüzyon yön-

Tablo 2. Pnömonokların İzole Edildikleri Kaynaklara Göre Mikrodilüsyon Yöntemiyle Penisiline Duyarlılığı

Klinik Örnek	Du		ODD		Di		Toplam Sayı
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Nazofarinks sürüntüsü	87	88	12	12	-	-	99
Balgam	28	97	1	3	-	-	29
Hemokültür	4	100	-	-	-	-	4
Kulak akıntısı	7	64	4	36	-	-	11
BOS	3	100	-	-	-	-	3
Adenoid vejetasyon	1	50	1	50	-	-	2
Toplam	130	88	18	12	-	-	148

Du: Duyarlı ODD: Orta düzey dirençli Di: Dirençli

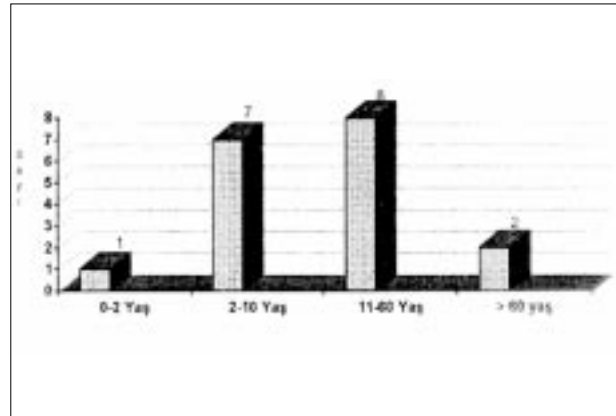


Şekil 1. Pnömonoklarda penisilin direncinin yıllara göre dağılımı (mikrodilüsyon yöntemiyle).

temiyle penisiline dirençli bulunan suşların yaklaşık 1/3'ünün gerçekten penisiline duyarlı olduğu akıldla bulundurulmuş oksasiline dirençli suşların penisilin duyarlılığını araştırmak üzere dilüsyon yöntemlerine başvurulması daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Standard laboratuvar besiyerleri pnömonokların antibiyotik duyarlılıklarını belirleme konusunda birçok pnömonok suşunun üremesini sınırlayacağından ve hatalı sonuçlar verebileceğinden MİK tayininde kullanılmaları önerilmez (11,18). Disk difüzyon testinin bir tarama yöntemi olarak hazırlık safhasının zorluk göstermemesi ve her yerde kolaylıkla uygulanabilmesi büyük bir avantaj teşkil etmektedir. Ancak, disk difüzyon yöntemiyle oksasiline dirençli bulunan pnömonok suşlarının mutlaka dilüsyon teknikleri ile ya da E testi gibi yöntemler kullanılarak doğrulanması ve MİK değerlerinin belirlenmesi gereklidir (19).

Türkiye'de pnömonokların penisilin direncini belirlemek üzere bu alanda ilk çalışma Tunçkanat ve arkadaşları (3) tarafından 1992 yılında yayımlanmıştır. Penisilin duyarlılığının metisilin diski kullanılarak yapıldığı disk difüzyon yönteminde 87 suşun 35'i (% 40.3) orta duyarlı, 12'si (% 13.8) yüksek dirençli bulunmuştur. Bu suşların 68'ine agar dilüsyon yöntemi uygulanmış ve % 26.4 oranında orta düzey penisilin direnci, % 7.3 oranında da yüksek düzey penisilin



Şekil 2. Pnömonoklarda penisilin direncinin yaş gruplarına göre dağılımı (mikrodilüsyon yöntemiyle).

direnci saptanmıştır. 1994 yılında aynı hastaneden Gür ve arkadaşları (4)'nin yayımladığı bir başka çalışmada da pnömonokların penisiline direnci agar dilüsyon yöntemiyle araştırılmış ve çalışmaya alınan 70 pnömonok suşunda orta düzey direnç % 30 oranında bulunurken, yüksek düzey direnç % 17 olarak belirlenmiştir. Toplam dirençli suş oranı % 47'dir. Yüksek düzey dirençli 12 izolatın 10'u çocuk hastalardan izole edilmiş ve bu 10 çocuğun da yedisinde kistik fibroz, lenfoma ve AIDS gibi alta yatan hastalıkların bulunduğu bildirilmiştir. Yurdumuzda pnömonoklarda penisilin direnci ile ilgili yapılan araştırmalar ve sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde Aydın ve arkadaşları (24)'nin çalışması hariç tutulursa, toplam 433 pnömonok suşunda 307 (% 70.9) suş penisiline duyarlıdır. Suşların 109'u (% 25.2) penisiline orta düzey dirençli ve 17'si (% 3.9) yüksek düzey dirençli bulunmuştur. Her iki kategori söz konusu olduğunda toplam penisilin direnci % 29'dur.

Çalışmamızda pnömonokların penisilin için orta düzey direnç oranını % 12 olarak belirledik. Yüksek düzey dirençli pnömonok suşlarıyla ise karşılaşmadık. Pnömonokların penisilin duyarlılıkları araştırılırken dirençle ilgili, çocuk yaş grubu ve bu yaş grubunda geçirilmiş sık otitis media ile sık beta-laktam antibiyotik kullanım öyküsü, fonksiyonel ya da anatomik nedenli dalak fonksiyon bozuklukları, orak hücreli

Tablo 3. Türkiye'de Pnömonoklarda Penisilin Direncinin Belirlenmesine Yönelik Çalışmalar

Çalışma Grubu	İzolat Sayısı	ODD (%)	YDD (%)	Yöntem	Yıl	Kaynak
Tunçkanat <i>et al.</i>	68	26.3	7.3	Agar dilüsyon	1992	3
Gür <i>et al.</i>	70	30	17	Agar dilüsyon	1994	4
Sümerkan <i>et al.</i>	49	22	-	Agar dilüsyon	1992-94	20
Mülazımoğlu <i>et al.</i>	94	13	1	Mikrodilüsyon	1994	21
Kanra <i>et al.</i>	40	30	-	Agar dilüsyon	1994-95	22
Öngen <i>et al.</i>	41	34	-	Agar dilüsyon	1994	23
Aydın <i>et al.</i>	35	14	-	Agar dilüsyon	1997	24
Özalp <i>et al.</i>	53	40	2	E testi	1997	25
Kocagöz <i>et al.</i>	86	21	3.5	E testi	1997	26
Çalışmamız	148	12	-	Mikrodilüsyon	1997	

ODD: Orta düzey direnç YDD: Yüksek düzey direnç

anemi gibi altta yatan çeşitli kronik hastalıklar, kreşler, yurtlar, okullar, hastaneler ve kırsal yaşama merkezleri ile ilgili önemli risk faktörlerini göz ardı etmemek gereklidir (5,17,27). Çalışmamızda izole edilen 148 pnömokok suşunun 86 (% 58)'si 11-60 yaş grubundan, 25 (%17)'i 60 yaş üzeri gruptan ve 37 (% 25)'si de 0-10 yaş grubundan izole edilmiştir. Penisilin direnci hem sağlıklı bireylerde, hem de hasta grubunda izole edilen suşlarda % 12 oranında bulunmuştur.

Belirlediğimiz direnç oranlarının Tunçkanat ve arkadaşları (3) ile Gür ve arkadaşları (4)'nın bildirdikleri rakamlardan daha düşük olmasını ve yüksek düzey direnç ile ilgili belirgin farklılığın bulunmasını, çalışma grubunu oluşturan çocuk yaş grubu hastalarımızın sayısının erişkin gruba göre daha az olmasından ve olgularımızın altta yatan herhangi bir hastalığa sahip olmamalarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Dünyanın her tarafında olduğu gibi çocuklar erken yaşlarda sık olarak karşılaştıkları antibiyotiklerin direnç geliştirici sonuçlarından etkilenen en büyük grubu oluşturmaktadırlar (12). Kreş, okul, yurt gibi toplu yaşam birimlerini sıklıkla paylaşıyor olmaları, taşıyıcıların yeterince tedavi edilememesi ve yeni geliştirilmekte olan protein konjuge aşuların 0-2 yaş grubu çocuklarda henüz kullanımının başlatılmaması, bu grupta direnç oranının dünyanın her bölgesinde olduğu gibi Türkiye'de de yüksek değerlere ulaşmasına neden olmaktadır. Öngen ve arkadaşları (23) tarafından, İstanbul'da çocuklarda yapılan bir çalışmada izole edilen pnömokokların % 34 oranında penisiline orta düzey direnç gösterdiği, yüksek düzey direnç belirlenmediği bildirilmiştir. Kanra ve arkadaşları tarafından (22) 1994-1995 yıllarında Ankara'da yine çocuk yaş grubu hastalara ait 40 pnömokok izolatıyla yapılan bir çalışmada ise % 30 oranında orta düzey direnç bulunmuş, yüksek düzey dirençli pnömokoka rastlanmadığı bildirilmiştir. Bunların dışında Sümerkan ve arkadaşları (20) tarafından Kayseri'den bildirilen bir çalışmada, 1992-1994 yılları arasında 49 pnömokok izolatında % 22 oranında orta düzeyde direnç saptanmış, ancak yüksek düzey dirençli suş belirlenmemiştir.

Çalışmamızda MHB mikrodilüsyon testi ile pnömokoklarda 0-2 yaş arası 10 olgunun 1'inde (% 10), 3-10 yaş arası 27 olgunun 7'sinde (% 26), 11-60 yaş arasında bulunan 86 olgunun 8'inde (% 9) ve 60 yaşın üzerindeki 25 olgunun 2'sinde (% 8) orta düzey penisilin direnci belirlenmiştir. 0-10 yaş grubu birlikte değerlendirildiğinde dirençli suş sayısı, 37 pnömokok suşunda 8 (% 22) iken, 11-60 yaş grubundan izole edilen 86 pnömokok suşunda 8 (% 9) ve 60 yaş üzeri gruptan izole edilen 25 pnömokok suşunda ise 2 (% 8) olarak belirlendi. Her iki grup karşılaştırıldığında 0-10 yaş grubundan izole edilen pnömokoklardaki penisilin direncinin 10-60 yaş grubu pnömokoklardaki penisilin direncine oranla daha yüksek olduğu ortaya çıkarken her iki grup arasındaki sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$).

Ülkemizdeki tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, pnömokoklarda penisilin direncinin yurt dışında olduğu gibi özellikle çocuk yaş grubunda yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Çocuklarda immün sistemin yeterince güçlü olmaması, kulak, burun ve boğaz anatomik yapılarının enfeksiyonlar açısından uygun zemin oluşturmaları nedeniyle otitis media enfeksiyonlarına sık olarak rastlanmaktadır (10,28). Çalışmamızda 11 kulak materyalinden izole edilen pnömokok-

larda penisilin direncini 4 suşta (% 36) belirledik. Kulak materyali alınan olguların 8'i 0-10 yaş çocuk grubuna aitti ve bunların 3'ünde (% 38) direnç saptanmıştı. Adenoid vejetasyondan izole edilen iki suşun bir tanesi de penisiline dirençli olarak saptandı, ancak bu suşlar erişkin yaş grubuna aitti. Mülazımoğlu ve arkadaşları (21), nazofarinks kültürlerinden izole edilen 94 pnömokok suşunun % 13'ünde orta düzey penisilin direnci, % 1'inde ise yüksek düzey penisilin direnci bildirmişlerdir.

Epidemiyolojik incelemeler, sık sık antibiyotik kullanımının ya da profilaktik antibiyotik uygulanmasının, özellikle bir ya da birden fazla dirençli suşun bulunduğu kreş, yurt ve hastane gibi kurumlarda, ilaca dirençli pnömokok suşlarının yayılmasına yol açabilecek risk etmenleri olduğunu göstermiştir (29). Kreşler, günlük bakım merkezleri, okullar, askeri birlikler ve hastaneler, özellikle solunum yolu patojenlerinin kişiden kişiye naklinin kolaylaştığı kurumsal ortamlardır (27,30). Çalışmamızda 10-60 yaş arasında bulunan 86 hastamızın 62'sini asker popülasyonu oluşturmaktaydı ve bu yaş grubundan izole edilen 8 penisiline dirençli pnömokok suşunun 7 (% 11)'si de asker popülasyonuna aitti. 7 penisiline dirençli pnömokok suşunun 6'sı askeri kırsal yaşama gibi toplu yaşam merkezlerinde yaşayan ve sigara kullanım öyküsü bulunan taşıyıcılardan izole edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda pnömokoklarda penisiline direncin yıllar içinde sürekli bir artış eğiliminde olduğu bildirilmektedir (31). Çalışmamızda pnömokoklarda penisilin direncini araştırmaya başladığımız 1994 yılından beri giderek artan bir direnç seviyesi ile karşılaştık. 1994'te % 7.1 olan penisiline direnç, 1995'te % 13.8'e, 1996'da % 15.7'ye ve 1997'nin ilk beş ayı için % 10.8'e yükselmiştir. Bunun dışında direnç oranlarına paralel olarak yıllar içinde nazofarinksden izole edilen pnömokoklarda direnç görülme sıklığı da artmaktadır. Direncin orta düzeylerde olmasına rağmen, tüm dünyada olduğu gibi giderek artan direnç oranları yakın bir gelecekte tehlikenin daha da artabileceği gerçeğini akla getirmektedir. Yıllar içindeki saptadığımız direnç artış oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Pnömokoklarda penisilin direnci tüm dünyada sorun olmaya başlayan önemli bir konudur. Dirençle mücadele her toplumda gerekli ekipmanların kurularak bazı uygulamaları ve yaptırımları gerekli kılan, disiplin ve sabır isteyen bir süreci gerektirir. İspanya'da beliren yüksek direnç oranları ile mücadele açısından ülke çapında başlatılan uygulamalar ve bazı tedbirler son zamanlarda iyi sonuçlar vermeye başlamış ve bu tip mücadelenin tüm dünyada etkin şekilde uygulanması gerçeğini ortaya çıkarmıştır (32). Dirençle mücadele açısından antibiyotik direnç paternini ve gerekli sürveyans araştırmalarını yapabilecek, öneriler ve çözümler getirebilecek ülke çapında hizmet verebilen bir teşkilat kurulmalıdır. Bu teşkilat, merkezi sistemde uygulama ve araştırma sonuçlarını belli aralıklarla tartışılabilir ve yeni hedefler belirleyebilir. Bunun dışında periyodik olarak toplu yaşam merkezlerinde bulunan çocuk ve yetişkin yaş gruplarında ve hastane personeline taşıyıcılık oranlarının belirlenmesi, bu tip taşıyıcıların antibiyotik kullanımı gerektiğinde dikkatli takibi ve sık beta-laktam antibiyotik kullanımlarının kısıtlanması gereklidir. Kreş, yurt gibi çocukların bir arada yaşam sürdürdükleri merkezlere yeni katılan çocukların mutlaka nazofarinks

florasının tespiti ve zaman içinde flora değişiminin izlenmesi mücadele açısından önemlidir. Riskli popülasyonun pnömokok polisakarid ve konjuge protein aşuları ile aşılanmaları penisiline dirençli pnömokok oranını azaltmak ve taşıyıcı oranlarını en aza indirebilmek açısından uygulanabilecek etkin mücadele yöntemlerinden birisidir. Dirençle mücadele açısından önemli bir faktör de antibiyotik kullanımının kültür antibiyogramsız reçete dışında ya da halk arasında öneri temelinde kullanımı alışkanlığının ortadan kaldırılması ve gereksiz antibiyotik kullanımının sonlandırılmasıdır (5,10,14,33).

Penisiline dirençli pnömokokların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotikler günümüzde sınırlıdır. Bu nedenle gelişebilecek penisiline dirençli pnömokok infeksiyonlarında kullanım amacıyla yeterli doku konsantrasyonlarına erişebilen ve direnç gelişimine yol açmayan yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Direnç konusunda beliren tehlikenin boyutları ve ülke bazında oluşan ekonomik kayıplar gözönüne serilerek, medya ve çeşitli bilimsel kuruluşların desteğinde, konuyla ilgili toplantılar, programlar ve konferanslar düzenlenerek halk bilincendirilmeli, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi açısından uyarılmalı ve dirençle mücadelede etkin katılımın sağlanmasına uğraş verilmelidir. Direnç prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarını test etmeye yönelik merkezleri denetleyecek ve standard oluşturacak referans kalite kontrol laboratuvarları kurulmalı ve yaygınlaştırılmalıdır.

Yaptığımız çalışma, pnömokoklarda penisilin direncinin toplumda giderek artan bir tehlike unsuru teşkil ettiğini ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızda kullanılan izolat sayısı bugüne kadar yurt içinde yapılan çalışmalarda kullanılan suş sayılarının en fazlasını içermekle birlikte hasta grubundan yeteri kadar örneğin olmaması ve bu grupta risk unsuru oluşturan özelliklerin bulunmaması, direnç oranlarının normalde bulunabilecek değerlerin daha altında saptanmasını sağlamış olabilir. Ülkemizde halk arasında bilinçsiz antibiyotik kullanımının yaygın olması, hekimlerimizin zaman zaman gereksiz yere antibiyotik önermeleri, reçetesiz ve kültür antibiyogramsız antibiyotik satışlarının yapılması, toplu yaşam merkezlerinde hijyenik şartların yeterince sağlanamaması, bu tip yerlerde yaşam süren taşıyıcı popülasyonun belirlenmemesi ve takip edilememesi, sağlık politikalarını yönlendirenlerin konuya gerekli hassasiyeti göstermemesi gibi nedenlere bağlı olarak direnç oranlarının giderek artacağı kaçınılmaz bir gerçektir. Konuyla ilgili ciddi tedbirlerin alınmasına ve daha geniş boyutlarda çok merkezli yeni çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Study of comparative antipneumococcal activities of penicillin G, RP 59500, erythromycin, sparfloracin, ciprofloxacin, and vancomycin by using time-kill methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2065-72
- Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 171-96
- Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bül* 1992; 26: 307-13
- Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HE. Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 440-1
- Watson DA, Musher DM, Verhoef J. Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 479-90
- Akan E. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 2. baskı. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık, 1993: 40-8
- Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji*. 8. baskı, İzmir: Fakülteler Kitabevi 1996: 276-85
- Facklam RR, Washington II JA. Streptococcus and related catalase-negative gram-positive cocci. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Jean-Shadomy H, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1991:238-57
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. M2-A5. Approved Standard*. Villanova, Pa: NCCLS, 1995
- Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:1811-30
- Jorgensen JH, Swenson JM, Tenover FC, Ferraro MJ, Hindler JA, Murray PR. Development of interpretive criteria and quality control limits for broth microdilution and disk diffusion antimicrobial susceptibility testing of Streptococcus pneumoniae. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2448-59
- Appelbaum PC, Gladkova C, Hryniewicz W, et al. Carriage of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae by children in eastern and central Europe. A multicenter study with use of standardized methods. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 712-7
- File TM, Tan JS, Plouffe JF. Community-acquired pneumonia. What's needed for accurate diagnosis. *Postgrad Med* 1996; 99(1): 95-102
- Mufson MA. Pneumococcal infection. *Curr Opin Infect Dis*, 1994; 7: 178-83
- Chalkley LJ, Koornhof HJ. Intra- and inter-specific transformation of Streptococcus pneumoniae to penicillin resistance. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 21-8
- Cristina M, Brandileone C, Viera VSD, et al. Distribution of serotypes of Streptococcus pneumoniae isolated from invasive infections over a 16-year period in the Greater Sao Paulo area, Brazil. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2789-91
- Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliot JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994; 271: 1831-5
- Marshall KJ, Musher DM, Watson D, Mason EO. Testing of Streptococcus pneumoniae for resistance to penicillin. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1246-50
- Macias EA, Mason EO, Ocera HY, Larocco MT. Comparison of E test with standard broth microdilution for determining antibiotic susceptibilities of penicillin-resistant strains of Streptococcus pneumoniae. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 430-2
- Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M. Pnömokok infeksiyonları ve penisilin direnci. *Klimik Derg* 1994; 7: 129-30
- Mülazımoğlu L, Erdem I, Taşer B, Semerci I, Korten V. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae (Pen RSP) at day-care centers in İstanbul [Abstract]. In: *7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Vienna/Austria, March 26-30, 1995) Abstracts. Taufkirchen: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1995:62
- Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M, Erdem G, Ecevit Z, Seçmeer G. Çocuklarda hastalık etkeni olan Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 25-31
- Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K. Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in İstanbul, Turkey. [Letter]. *J Clin Microbiol Infect* 1995; 1: 150

24. Aydın BS, Bakır M, Dökmetaş I, Elaldı N, Bakıcı MZ. Bölgemizdeki Streptococcus pneumoniae suşlarının bazı antibiyotiklere direnç durumu [Özet]. In: Tekeli E, Willke A, eds. 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (6.10 Ekim 1997, Antalya) *Kongre Program ve Özet Kitabı*. İstanbul Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997:676
25. Özalp M, Anadol D, Kiper N, Gür D. Haemophilus influenzae ve Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci [Özet]. In: Tekeli E, Willke A, eds. 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (6.10 Ekim 1997, Antalya) *Kongre Program ve Özet Kitabı*. İstanbul Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997:723
26. Kocagöz S, Gür D, Ünal S. Erişkin yaş hasta grubundan izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının antimikrobiyal direnci ve serotip dağılımları. [Özet]. *Ankem Derg* 1997; 11: 6
27. Mannheimer SB, Riley LW, Roberts RB. Association of penicillin-resistant pneumococci with residence in a pediatric chronic care facility. *J Infect Dis* 1996; 74: 513-519
28. Reicher MR, Rakovsky J, Sobutova A, et al. Multiple antimicrobial resistance of pneumococci in children with otitis media, bacteremia, and meningitis in Slovakia. *J Infect Dis* 1995; 171: 1491-96
29. Tan TQ, Mason EO, Kaplan SL. Systemic infections due to Streptococcus pneumoniae relatively resistant to penicillin in a children's hospital: clinical management and outcome. *Pediatrics* 1992; 90: 928-33
30. Mason EO, Kaplan SL, Lamberth LB, Tillman J. Increased rate of isolation of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in a children's hospital and in vitro susceptibilities to antibiotics of potential therapeutic use. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1703-7
31. Spika JS, Facklam RR, Plikaytis BD, Oxtoby MJ. Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in the United States, 1979-1987. *J Infect Dis* 1991; 163: 1273-8
32. Baquero F. Antibiotic resistance in Spain: what can be done?. Task Force of the General Direction for Health Planning of the Spanish Ministry of Health. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 819-23
33. McGowan JE. Antibiotic-resistant bacteria and healthcare systems: four steps for effective response. *Infect Control Hospital Epidemiol* 1995; 16: 67-70