

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU ETKENLERİ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* VE *STREPTOCOCCUS PYOGENES*'İN TELİTROMİSİN VE 11 ANTİMİKROBİK İLACA İN VİTRO DUYARLILIĞI: e-BASKETT-II SÜRVEYANS ÇALIŞMASININ TÜRKİYE SONUÇLARI

IN VITRO SUSCEPTIBILITY OF RESPIRATORY ISOLATES OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* AND *STREPTOCOCCUS PYOGENES* TO TELITHROMYCIN AND 11 OTHER ANTIMICROBIAL AGENTS: TURKISH RESULTS OF e-BASKETT-II SURVEILLANCE STUDY

Deniz GÜR*, Lütfiye MÜLAZIMOĞLU, Serhat ÜNAL***
e-BASKETT-II ÇALIŞMA GRUBU******

ÖZET: Solunum yolu enfeksiyonlarında tedavinin çoğunlukla ampirik olması nedeniyle kullanımda olan antibiyotiklere karşı direnç oranlarına ilişkin bölgesel verilere gereksinim duyulmaktadır. e-BASKETT-II sürveyansı bu amaçla Eylül 2002 ve Haziran 2003 tarihleri arasında bir çok farklı ülkede yürütülmüş çok merkezli in vitro bir araştırmadır. Bu sürveyansın Türkiye bölümünde, 18 merkezden toplanan 260 *Streptococcus pneumoniae* ve 312 *Streptococcus pyogenes* solunum yolu izolatının penisilin G, amoksisilin, sefuroksim, seftriakson, eritromisin, klaritromisin, azitromisin, klindamisin, telitromisin, tetrasiklin, levofloksasin ve vankomisine karşı in vitro duyarlılıkları CLSI önerilerine göre disk difüzyon testi ile araştırılmış ve MİK değerleri mikrodilüsyon testi ile belirlenmiştir. Eritromisine dirençli olan izolatlarda polimeraz zincir reaksiyonu ile makrolid direnç genleri araştırılmıştır. *S.pneumoniae*'da izolatların %11.5'i penisiline yüksek, %22.7'si orta dirençli bulunmuş, eritromisin, klaritromisin ve azitromisin için direnç oranı %17.3 olarak belirlenmiştir. İzolatların %21.5'i tetrasikline dirençli bulunmuş, levofloksasin ve vankomisine direnç gözlenmemiştir. Sadece bir izolat telitromisine orta duyarlı (MİK=2µg/mL) bulunmuştur. Eritromisine dirençli izolatların %77.8'inde *ermB*, %17.8'inde

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara. (dgur@hacettepe.edu.tr)

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

**** Ankara Üni. (İ.Balık, A.Azap), Cerrahpaşa Tıp Fak. (R.Öztürk, M.Yılmaz), Çukurova Üni. (A.Yaman, N.Saltoğlu), Dicle Üni. (C.Ayaz), Dokuz Eylül Üni. (N.Çakır, A.Yüce), Ege Üni. (MA.Özinel), Erciyes Üni. (B.Sümerkan), Gazi Üni. (H.Arslan, D.Arman), Hacettepe Üni. (D.Gür, S.Ünal, P.Zarakolu), İnönü Üni. (Y.Ersoy, M.Fırat), İstanbul Üni. (H.Eraksoy, A.Çağatay), Karadeniz Teknik Üni. (İ.Köksal, R.Çaylan), Kocaeli Üni. (H.Vahaboğlu, A.Willke), Marmara Üni. (V.Korten, L.Mülazimoğlu), Ondokuz Mayıs Üni. (H.Lebelibicioğlu, M.Günaydın), Osmangazi Üni. (G.Usluer, İ.Özgüneş), Uludağ Üniversitesi (S.Gedikoğlu, C.Özakın).

mefA, bir izolatta ise (%2.2) *ermB* ve *mefA* birlikte bulunmuştur. *S.pyogenes* izolatlarının tümü beta-laktamlara ve vankomisine duyarlı bulunmuş, bir izolat levofloksasine orta düzeyde direnç göstermiştir. *S.pyogenes*'de makrolidlere direnç izolatların %1.3'ünde gözlenmiş, bunların üçünde *mefA* geni, bir izolatta da *ermB* geni saptanmıştır. Telitromisin, makrolidlere dirençli solunum yolu izolatlarında yüksek bir in vitro aktivite göstermiştir. Sonuç olarak e-BASKETT-II çalışması, ülkemizde solunum yolu enfeksiyonu etkenlerine karşı kullanımda olan çeşitli antimikrobik ilaçlar ile telitromisinin kıyaslandığı en kapsamlı in vitro çalışmalardan birini oluşturmaktadır.

Anahtar sözcükler: Solunum yolu izolatları, antibiyotik direnci, telitromisin, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

ABSTRACT: In respiratory tract infections, therapy is often empirical and there is a need for local data on the rate of resistance to available antimicrobials. In this multicentre study which is a part of the international e-BASKETT-II surveillance study, respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* (n=260) and *Streptococcus pyogenes* (n=312) collected between September 2002 and June 2003 from 18 hospitals in Turkey were tested against penicillin G, amoxicillin, cefuroxime, ceftriaxone, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, clindamycin, telithromycin, tetracycline, levofloxacin and vancomycin. Antibiotic susceptibilities were determined with disk diffusion method and confirmed with broth dilution method following the CLSI guidelines. Isolates which were resistant to erythromycin were genotyped by polymerase chain reaction. In *S.pneumoniae* 11.5% of the isolates were highly and 22.7% were intermediately resistant to penicillin. Rate of resistance to erythromycin, clarithromycin, azithromycin was 17.3%, and 21.5% of the isolates were resistant to tetracycline. Resistance to levofloxacin and vancomycin was not observed and only one isolate was found intermediately resistant (MIC=2µg/mL) to telithromycin. Genotypes in erythromycin-resistant isolates were *ermB* (77.8%), *mefA* (17.8%) and *ermB+mefA* (2.2%). *S.pyogenes* isolates were uniformly susceptible to beta-lactams and vancomycin, and only one isolate was intermediately resistant to levofloxacin. Macrolide resistance was observed in 1.3% of the isolates and three out of these harboured the *mefA* gene. One isolate with an MIC of 4µg/mL for telithromycin had *ermB* gene. Telithromycin has demonstrated a good in vitro activity against macrolide-resistant respiratory tract isolates. As a result, e-BASKETT-II surveillance study has been one of the most extensive in vitro studies comparing telithromycin to available antimicrobial agents for respiratory tract infections in Turkey.

Key words: Respiratory isolates, antimicrobial resistance, telithromycin, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

G İ R İ Ş

Toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli dört etkeni *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'dir^{1,2}. Bu izolatlarda antibiyotiklere artan oranda gözlenen

ve coğrafi konum ile zamana göre değişiklik gösteren direnç, endişe vericidir. Uygun bir ampirik antibiyotik tedavisini seçebilmek için farklı coğrafi bölgelerde belirli zaman aralıklarında direnç oranlarının belirlenmesi gerekmektedir³⁻⁵.

e-BASKETT-I çalışması 2001 yılında yapılmış olan uluslararası çok merkezli bir sürveyanstır. Temel amacı, toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonu etkeni *S.pneumoniae* ve *S.pyogenes*'in telitromisinin de içinde bulunduğu çeşitli antimikrobik ilaçlara karşı duyarlılığını araştırmak ve önemli direnç fenotiplerinin sıklığını saptamaktır. e-BASKETT-I'den sonra direnç gelişimini izlemek ve zamana göre kıyaslamak amacıyla 2002 ve 2003 yılları arasında e-BASKETT-II çalışması yürütülmüştür. İn vitro duyarlılık testlerinin yanında bu sürveyansta makrolid grubu antibiyotiklere karşı direncin genetik mekanizması da araştırılmıştır.

Türkiye, e-BASKETT-II çalışmasında 18 merkez ile yer almıştır. Bu makalede e-BASKETT-II çalışmasının (HMR3647A/0009) Türkiye'ye ilişkin verilerinin sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Türkiye'de 12 ilden 18 laboratuvarın katılımı ile gerçekleştirildi. Çalışma süresi içinde (Eylül 2002-Haziran 2003) her laboratuvarında *S.pneumoniae* ve *S.pyogenes*'in solunum yolu izolatları ardışık olarak toplandı. Üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan hastalardan klinik olarak anlamlı olan örnekler kabul edildi. Bu örnekler, makroskopik olarak pürülan veya mukopürülan olan, her alanda <10 epitel hücresi ve ≥ 25 lökosit görülen balgam (veya endotrakeal aspirasyon), fiberoptik endoskopi ile alınan alveoler aspirasyon örneği, bronşial fırça örneği, bronkoalveolar lavaj (BAL), sinüs aspiratı, parasentez ile alınan orta kulak sıvısı, kulak akıntısı ve boğaz kültürü (*S.pyogenes* için) olarak belirlendi. Her hastadan tek izolat çalışmaya dahil edildi. Bakteri tanısı her laboratuvarında rutin yöntemlerle yapıldı.

Antibiyotik duyarlılık testleri, her merkezde disk difüzyon yöntemi ile NCCLS/CLSI standartlarına göre uygulandı⁶. Aynı izolatlar referans merkeze (Drugs R&D, Fransa) gönderilerek bakteri tanıları doğrulandı ve aynı antibiyotikler için mikrodilüsyon yöntemi ile MİK değerleri saptandı. Bu amaçla %3 lize at kanı eklenmiş Mueller-Hinton sıvı besiyeri kullanıldı, iki kat antibiyotik dilüsyonlarını içeren mikropaklar kullanıma kadar -70°C'da saklandı. Kullanılan antibiyotikler ve test edilen konsantrasyonlar şöyle idi: Penisilin G (0.03-16mg/L), amoksisilin (0.03-16mg/L), sefuroksim (0.03-16mg/L), seftriakson (0.03-16mg/L), eritromisin (0.03-16mg/L), klaritromisin (0.03-16mg/L), azitromisin (0.06-16mg/L), klindamisin (0.03-16mg/L), tetrasiklin (0.5-16mg/L), telitromisin (0.03-16mg/L), levofloksasin (0.5-16mg/L), vankomisin (0.125-1mg/L).

Eritromisine dirençli (MİK ≥ 0.5 mg/L) bulunan izolatlar, referans laboratuvarında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile *erm*(A), *erm*(A) alt grup (TR), *erm*(B), *erm*(C) ve *mef*(A) yönünden genotiplendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 18 merkezden toplam 260 *S.pneumoniae* ve 312 *S.pyogenes* izolatı alınmıştır. *S.pneumoniae* suşları, balgam (%68.5), endotrakeal aspirat (%11.6), BAL (%8.6), alveolar aspirasyon (%1.9), orta kulaktan püy (%6.2), kulak akıntısı (%0.8) ve sinüs aspiratından (%2.4) izole edilmiştir.

S.pneumoniae'ya karşı test edilen antimikrobik ilaçların in vitro aktiviteleri Tablo I'de gösterilmektedir. İzolatların %11'i penisiline dirençli ($MİK \geq 2 \mu\text{g/mL}$), %22.7'si ise orta dirençli ($MİK \leq 0.06-1 \mu\text{g/mL}$) bulunmuştur. Kırkbeş izolatta eritromisin $MİK$ değerleri duyarlı sınırının üzerinde çıkmıştır; bunların tümü penisiline orta dirençli ya da dirençli bulunmuştur. Bu izolatlardan birinde telitromisin $MİK$ değeri $2 \mu\text{g/mL}$ bulunmuş, diğerlerinin tümünde telitromisin $MİK$ değeri $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir. Tüm pnömokoklar levofloksasin ve vankomisine duyarlı bulunmuştur. Antimikrobik ilaçların *S.pneumoniae*'ya karşı $MİK$ dağılımları Tablo II'de gösterilmektedir.

Tablo I: Antimikrobik İlaçların *S.pneumoniae*'ya Karşı İn Vitro Aktivitesi

Antimikrobik İlaç	$MİK (\mu\text{g/mL})$			Duyarlı %	Orta Duyarlı %	Dirençli %
	Dağılım	$MİK_{50}$	$MİK_{90}$			
Penisilin G	$\leq 0.03-4$	≤ 0.03	2	65.8	22.7	11.5
Amoksisilin	$\leq 0.03-4$	≤ 0.03	1	98.1	1.9	0
Sefuroksim	$\leq 0.03-16$	≤ 0.03	4	81.1	0.4	18.5
Seftriakson	$\leq 0.03-2$	≤ 0.03	1	95.8	4.2	0
Eritromisin	$\leq 0.03->16$	≤ 0.03	>16	82.7	0	17.3
Klaritromisin	$\leq 0.03->16$	≤ 0.03	>16	82.7	0.8	16.5
Azitromisin	$\leq 0.06->16$	≤ 0.06	>16	82.3	0.8	16.9
Klindamisin	$\leq 0.03->16$	≤ 0.03	>16	86.5	0	13.5
Tetrasiklin	$\leq 0.5->16$	≤ 0.5	>16	78.5	1.1	20.4
Vankomisin	$\leq 0.125-1$	0.5	0.5	100	0	0
Levofloksasin	$\leq 0.5-2$	1	1	100	0	0
Telitromisin	$\leq 0.03-2$	≤ 0.03	≤ 0.03	99.6	0.4	0

Tablo II: *S.pneumoniae*'da Antimikrobik İlaçların $MİK$ Dağılımları ($\mu\text{g/mL}$)

Antimikrobik İlaç	≤ 0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16
Penisilin G	161	10	15	20	8	16	29	1			
Amoksisilin	181	14	14	4	11	24	7	5			
Sefuroksim	143	16	17	16	19	1	5	32	10	1	
Seftriakson	168	18	22	4	7	30	11				
Eritromisin	174	40	1			5	3	3	1	1	32
Klaritromisin	211	3		1	2	6	2	1	1	2	31
Azitromisin		173 ^a	40	1		2	5	1	1	1	36
Klindamisin	166	58	1					1	1	5	28
Tetrasiklin					193 ^b	8	3	3	7	10	36
Vankomisin			9 ^c	73	176	2					
Levofloksasin					48 ^b	207	5				
Telitromisin	248	4	4	1	2		1				

^a $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, ^b $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, ^c $\leq 0.125 \mu\text{g/mL}$.

Genotiplendirme sonuçları (Tablo III) eritromisine dirençli izolatlarda en sık bulunan genin *erm(B)* olduğunu, bunu *mef(A)*'nın izlediğini göstermiştir. İzolatlardan birinde her iki gen birlikte bulunmuş, bir izolatta ise genotip belirlenememiştir.

S.pyogenes'e karşı antimikrobik ilaçların in vitro aktivitesi Tablo IV'de gösterilmektedir. İzolatların tümü beta-laktam antibiyotikler ve vankomisine duyarlı bulunmuştur. Eritromisine direnç dört izolatta (%1.3) saptanmış, bunların üçünde *mefA* geni, birinde ise *ermB* geninin bulunduğu gösterilmiştir. Eritromisine dirençli izolatların birinde telitromisin MİK değeri 4 µg/mL, birinde 1 µg/mL, ikisinde ise 0.5 µg/mL olarak izlenmiştir. İzolatlardan birinde levofloksasine orta düzeyde direnç saptanmıştır.

Tablo III: Değişik Makrolid Direnç Genotipindeki *S.pneumoniae* İzolatlarında Telitromisin MİK Değerleri

Genotip	Telitromisin MİK(µg/mL)							Toplam (%)
	≤0.03	0.06	0.125	0.25	0.50	1	2	
<i>ermB</i>	32		1	1			1	35 (77.8)
<i>mefA</i>	2	3	2		1			8 (17.8)
<i>ermB+mefA</i>			1					1 (2.2)
Negatif*					1			1 (2.2)

**ermB*, *mefA*, *ermC* ve *ermA* genleri için PCR negatif.

Tablo IV: Antimikrobik İlaçların *S.pyogenes*'e Karşı İn Vitro Aktivitesi

Antimikrobik İlaç	Dağılım*	MİK ₅₀ *	MİK ₉₀ *	Duyarlı %	Orta Duyarlı %	Dirençli %
Penisilin G		≤0.03	≤0.03	100	0	0
Amoksisilin		≤0.03	≤0.03	100	0	0
Sefuroksim		≤0.03	≤0.03	100	0	0
Seftriakson		≤0.03	≤0.03	100	0	0
Eritromisin	≤0.03->16	≤0.03	≤0.03	98.7	0	1.3
Klaritromisin	≤0.03->16	≤0.03	≤0.03	98.7	0	1.3
Azitromisin	≤0.06->16	≤0.06	≤0.06	98.7	0	1.3
Klindamisin	≤0.03->16	≤0.03	≤0.03	98.7	0.6	0.6
Tetrasiklin	≤0.5->16	≤0.5	8	89.4	0.6	10.0
Vankomisin	≤0.125->1	05	0.5	100	0	0
Levofloksasin	≤0.5-4	≤0.5	1	99.7	0.3	0
Telitromisin	≤0.03-4	≤0.03	≤0.03	a	a	a

*µg/mL, a: NCCLS/CLSI tarafından sınır değeri verilmemiştir.

TARTIŞMA

Bu sörveyans çalışmasında, solunum yolları enfeksiyonlarından izole edilen *S.pneumoniae* ve *S.pyogenes*'e karşı ilk seçenek olabilecek antimikrobik ilaçların in vitro etkisi araştırılmıştır. *S.pneumoniae*'de penisiline dirençli veya

orta düzeyde dirençli olan izolatların oranı %34.2 olarak bulunmuştur. İzolatların %11.5'i penisilinin yüksek konsantrasyonlarına direnç göstermiştir. Bu araştırmanın sonuçları, e-BASKETT-I araştırması sonuçları ile kıyaslanamamaktadır, zira bir önceki süveyansta yer alan Türkiye'ye ait izolatların sayısı çok düşüktür. Buna karşın, Türkiye'de 1996 ve 1999 yılları arasında toplanan 417 solunum yolu izolatında penisiline orta düzeyde direnç %33.1, yüksek düzeyde direnç %3.1 olarak bildirilmiştir⁷. Türkiye'de solunum yolu izolatı *S.pneumoniae*'lar ile yapılan diğer bölgesel araştırmalarda direnç oranı %20 civarında bildirilmektedir. Buna karşın çalışmanın yapıldığı merkezlere göre direnç oranlarında büyük değişiklikler gözlenebilmektedir. Bazı merkezlerde yüksek düzeyde dirençli izolat bildirilmezken, başka bir hastanede solunum yolu izolatlarında %25.3 orta direnç, %10.8 yüksek direnç bildirilmiştir⁸⁻¹⁰. Bu araştırma sonucunda bulunan penisiline direnç oranı, Türkiye'den bildirilen diğer çalışmalara göre daha yüksektir.

S.pneumoniae'ya karşı eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve klindamisin in vitro aktivitesi benzer bulunmuştur (%13.5-17.3). Her dört antibiyotikğin $MİK_{90}$ değerleri de $>16 \mu\text{g/mL}$ 'dir. Bu izolatların biri dışında tümü telitromisine duyarlıdır. Telitromisine orta duyarlı olan bir izolat ($MİK=2\mu\text{g/mL}$) aynı zamanda penisiline de dirençli bulunmuş ve *ermB* geni içerdiği saptanmıştır.

Ketolidler özgül olarak, makrolidlere direnç kazanmış olan solunum yolu izolatlarına karşı geliştirilmiştir^{11,12}. Telitromisin, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde klinik kullanım için onay almış olan ilk ketolid antibiyotiktir. Eritromisinin semisentetik bir türevi olup bir çok penisiline ve makrolide dirençli streptokoklara karşı yüksek bir in vitro aktivite göstermektedir¹³⁻¹⁶. *S.pneumoniae*'da makrolidlere karşı direnç, metilasyon ya da mutasyon sonucu ribozomal hedefin değiştirilmesi veya ilacın aktif atımı sonucu oluşmaktadır^{16,17}. Metilasyon *erm* geninin kazanılması ile oluşabilir; bu durumda eritromisine direnç ile birlikte diğer makrolidlere, linkozamidlere ve streptogramin B antibiyotiklere de çapraz direnç söz konusudur (MLS_B fenotipi). *S.pneumoniae*'da en sık belirlenen determinant *erm(B)* geni iken *erm(A)* daha nadirdir. *erm(B)*'nin kodladığı metilaz, yapısal veya indüklenebilir şekilde oluşabilir ki bu, indüksiyona neden olan bir makrolid varlığında aktive olmaktadır. Ketolidler kimyasal yapıları nedeniyle indüksiyona yol açmadığından, indüklenebilen dirençten etkilenmemekte, sadece yapısal tipte olan MLS_B direnci ketolidlere direnç oluşturmaktadır. Makrolidlere dirençte ikinci mekanizma *mefA* geni varlığında aktif atımın oluşmasıdır (M fenotipi). M tipi dirençten sadece 14 ve 15 üyeli makrolidler etkilenmektedir¹⁶.

e-BASKETT-II çalışmasında *erm(B)* geni içerdiği belirlenen, $MİK$ değeri $2\mu\text{g/mL}$ olan izolatta orta düzeydeki direncin yapısal olarak sentezlenen bu gene bağlı olduğu düşünülmüştür. Türkiye'deki çeşitli araştırmalar, MLS_B fenotipinin daha yaygın olduğunu göstermiştir¹⁸⁻²¹. Şener ve arkadaşları²¹, makrolide dirençli 76 izolattan 57'sinde yapısal, 19'unda ise indüklenebilen MLS_B direnci bildirmişler, 15 izolatta ise *mef(A)* genini göstermişlerdir. Bu çalışmada da, makrolide dirençli izolatların çoğunda *erm(B)* geni (%77.8), bulunmuş, %17.8'inde *mef(A)* saptanmıştır. Bir izolatta makrolide direnç determinantlarından hiçbirini bulunamamıştır; bu da bu izolatta direnç mekanizmasının ribozomal mutasyona bağlı olabileceğini

düşündürmektedir. Telitromisin MİK değerinin söz konusu izolatta 0.50 µg/mL olması, diğer bir deyişle izolatın eritromisine dirençli, telitromisine duyarlı bulunması da bunu destekler niteliktedir¹⁶. Buna karşın çalışmamızda, ribozomal mutasyonlar araştırılmadığından daha kesin bir yorum yapmak uygun değildir.

S.pyogenes'de tetrasiklin dışında çalışılan tüm antibiyotiklerin iyi bir in vitro antimikrobik aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Tetrasikline karşı ise %10.6 oranında bir direnç saptanmıştır. Türkiye'de *S.pyogenes*'de makrolidlere direnç yüksek bulunmamaktadır. Çok merkezli bir çalışmada solunum yolu izolatlarında azitromisine direnç %1.9 oranında gözlenmiştir²². Daha yakın zamanda yapılan araştırmalarda %2.6-4.2 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir²³⁻²⁵. Bu çalışmada dört izolat (%1.3) makrolidlere dirençli bulunmuş, bunların üçünün *mef(A)* içerdiği gösterilmiştir. Telitromisin, atım pompasından etkilenmeyen bir antibiyotik olarak sunulmaktadır, ancak yakın zamanda telitromisinin atım yoluyla *S.pyogenes*'den uzaklaştırılabildiği bildirilmiştir²⁶. Bununla birlikte bu mekanizma, MİK düzeylerinde artışa yol açmakta ancak tam dirence neden olmamaktadır.

S.pyogenes'de telitromisin için MİK sınır değerleri CLSI kılavuzlarında henüz yer almamaktadır; bu nedenle bu çalışmadaki izolatlar "dirençli" ya da "duyarlı" olarak gruplanmamıştır. Buna karşın telitromisin MİK değerlerinin, eritromisine dirençli izolatlarda duyarlı olanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. *erm(B)* geni içeren bir izolatta telitromisin MİK değeri 4µg/mL olarak bulunmuş, *mef* geni içeren diğer izolatlarda ise telitromisin MİK değerlerinin daha düşük olduğu izlenmiştir.

Telitromisin, makrolide dirençli izolatlar da dahil, *S.pneumoniae* ve *S.pyogenes* izolatlarına karşı iyi bir antimikrobik aktivite göstermiştir ve solunum yolu sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olabilir. Son yıllarda kullanımda olan antibiyotiklere karşı dirençli bakteriyel patojenlerin sayıca artışı, direnç mekanizmalarına dayanıklı etki mekanizması ve/veya farmakokinetiği farklı yeni antimikrobik ilaçların geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Solunum yolu patojenlerine yönelik antienfektif spektrumu yanında telitromisin, en az iki etki mekanizmasına sahip olduğundan direnç mekanizmalarından daha az etkilenmektedir. Öncelikle 50S ribozomda peptidil transferaz ile etkileşime girerek protein sentezini inhibe etmekte, ikinci olarak da Gram pozitif bakterilerde 50S alt biriminin oluşmasını engellemektedir^{27,28}. Bakterisidal etkisi yüksek olan tedaviler, dirençli bakterilerin seçimini önlemeleri açısından önemlidir. Solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde telitromisin gibi bakterisidal ilaçların kullanımı bu yönden de önemli olabilir. Bununla birlikte bu antibiyotiğin de belirli patojenlere karşı etkinliğini koruduğundan emin olmak için belirli aralıklarla direncin izlenmesi gerekmektedir²⁹⁻³⁰. Azitromisin ve klaritromisinin kullanıma girmesinden iki yıl sonra *S. pneumoniae*'da hızlı bir direnç artışı gözlenmiş, henüz 2001 yılında klinik kullanıma giren telitromisin için dirençte artış bildirilmemiştir³¹. Sonuç olarak, e-BASKETT gibi süveyans çalışmalarının belirli zaman dilimlerinde çeşitli mikroorganizmalarda antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi ve belirli bir antibiyotik için direnç artışının izlenmesi yönünden önemli olduğu düşünülmüştür.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı destekleyen Aventis Pharma International firmasına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Grüneberg N and the Alexander Project Group. 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: 229-46.
2. Baquero F, Barrett JF, Courvalin P, Morrissey I, Piddock L, Novick WJ. Epidemiology and mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. Clin Microbiol Infect 1998; 4 (Suppl 2): S19-26.
3. Inoue M, Kohno S, Kaku M, Yamaguchi K, Igari J, Yamanaka K. PROTEKT 1999-2000: A multicentre study of the antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan. Int J Infect Dis 2005; 9: 27-36.
4. Felmingham D. The need for antimicrobial resistance surveillance. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl 1): 1-7.
5. Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2002; 8 (Suppl.2): 12-42.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 14th Informational Supplement. Approved Standard, M100-S14, 2004. NCCLS, Wayne, Pa.
7. Gür D, Güçiz B, Haşcelik G, et al. *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in Turkey. J Chemother 2001; 13: 541-5.
8. Eşel D, Sümerkan B, Kocagöz S. Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 548-52.
9. Özakin C, Yılmaz E, Heper Y, Akalın H, Gedikoğlu S. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 2001; 7 (Suppl 1) P893.
10. Küçükbasmacı Ö, Gönüllü N, Aktaş Z, Gürol D, Berkiten R. In vitro activity of telithromycin compared with macrolides and fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. Int J Antimicrob Agents 2003; 22: 497-501.
11. Leclercq R. Overcoming antimicrobial resistance: profile of a new ketolide antibacterial, telithromycin. J Antimicrob Chemother 2001; 48 (Suppl T1): 9-23.
12. Bryskier A. Ketolides telithromisin, an example of a new class of antibacterial agents. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 661-9.
13. Ackermann G, Rodloff AC. Drugs of the 21st century: telithromycin (HMR 3647) the first ketolide. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 497-511.
14. Fogarty CM, Kohno S, Buchanan P, Aubier M, Baz M. Community-acquired respiratory tract infections caused by resistant pneumococci: clinical and bacteriological efficacy of the ketolide telithromycin. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 947-55.
15. Walsh F, Carnegy F, Willcock J, Amyes S. Comparative in vitro activity of telithromisin against macrolide-resistant and -susceptible *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 793-6.
16. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2727-34.
17. Lonks JR, Goldmann DA. Telithromycin: a ketolide antibiotic for treatment of respiratory tract infections. Clin Infect Dis 2005; 40: 1657-64.
18. Amsden GW. Pneumococcal macrolide resistance- Myth or reality? J Antimicrob Chemother 1999; 44: 1-6.
19. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3395-401.

20. Gülay Z, Biçmen M, Gür D. Resistance mechanisms to macrolide antibiotics in erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 10-13, 2003, Glasgow, UK. Poster no: 1544.
21. Şener B, Köseoğlu Ö, Gür D, Bryskier A. Mechanisms of macrolide resistance in clinical pneumococcal isolates in a university hospital, Ankara, Turkey. J Chemother 2005; 17: 31-5.
22. 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: 207-11.
23. Çiftçi E, Dogru U, Güriz H, Aysev D, Ince E. Investigation of risk factors for tonsillopharyngitis with macrolide resistant *Streptococcus pyogenes* in Turkish children. Pediatr Int 2002; 44: 647-51.
24. Akata F, Öztürk D, Tansel O, et al. Resistance to macrolides in group A streptococci from the European Section of Turkey: genetic and phenotypic characterization. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 461-3.
25. Açıkgöz ZC, Göçer S, Tuncer S. Macrolide resistance determinants of group A streptococci in Ankara, Turkey. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 110-2.
26. Cantón R, Mazzariol A, Morosini MI, Baquero F, Cornaglia G. Telithromycin activity is reduced by efflux in *Streptococcus pyogenes*. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 489-95.
27. Poehlsgaard J, Douthwaite S. Macrolide antibiotic interaction and resistance on the bacterial ribosome. Curr Opin Invest Drugs 2003; 4: 140-8.
28. Champney WS. Bacterial ribosomal subunit synthesis: a novel antibiotic target. Curr Drug Targets Infect Disord 2001; 1:19-36.
29. Goldstein F, Vidal B, Kitzis D. Telithromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1489-90.
30. Stratton CW. Dead bugs don't mutate: susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance. Emerg Infect Dis 2003; 9:10-6.
31. Farrell DJ, Felmingham D. The PROTEKT Global Study (year 4) demonstrates a continued lack of resistance development to telithromycin in *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 795-7.