

***Streptococcus agalactiae* suşlarının antimikrobiyal direnç paterni: beş yıllık tek merkez değerlendirmesi**

Antimicrobial resistance pattern of Streptococcus agalactiae strains: five years evaluation of single center

Ünsal Savcı¹, Mustafa Şahin², Sezer Toprak³, Mustafa Sungur⁴

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Çorum, Türkiye

³İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Çorum, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Streptococcus agalactiae*'nin ciddi neonatal ve postpartum enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca immünsupresif hastaları da etkilemektedir. Bu hastalıkların tedavisinde penisilin ilk tercih edilen antimikrobiyal ajandır. Ancak penisilin alerjisi olan hastalar, son zamanlarda bildirilen penisilin toleransı ve diğer alternatif antimikrobiyal ajanlara karşı artan direnç oranları tedaviyi zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen GBS suşlarında antibiyotik direnç profillerini belirleyerek daha etkili tedaviye katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2012 - 2016 yılları arasında klinik mikrobiyoloji laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 80 GBS suşu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel metodlar ve VITEK®-2 (BioMérieux, Fransa) otomatize identifikasyon cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Tüm GBS izolatları penisilin, imipenem, meropenem, linezolid, trimetoprim sulfametoksazol, tigesiklin, teikoplanin ve vankomisine duyarlı bulunmuştur. İzolatların tetraksiklin, eritromisin, siprofloksasin, klindamisin, moksifloksasin ve ampisilin direnç oranları ise sırasıyla %91,5, %50,0, %31,0, %23,7, %23,3 ve %2,9'dur.

Sonuç: Çalışmamızda bölgemizde GBS izolatlarında penisiline direnç görülmemiştir. Penisilin, bu enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilen ajan olarak kullanılmaktadır. Ancak alternatif ilaçlarda artan direnç oranları göz önüne alındığında GBS enfeksiyonlarının etkin tedavi ve profilaksisi için antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Grup B streptokok, penisilin, antimikrobiyal duyarlılık

ABSTRACT

Aim: *Streptococcus agalactiae* is known to cause severe neonatal and postpartum infections. It also affects immunosuppressive patients. Penicillin is the first preferred antimicrobial agent in the treatment of these diseases. However, recent reports of penicillin tolerance and increased resistance to alternative antimicrobial agents in patients with penicillin allergies make treatment more difficult. In this study, we aimed to contribute to more effective treatment by determining antibiotic resistance profiles in GBS strains isolated from various clinical specimens.

Material and Method: A total of 80 GBS strains isolated from various clinical specimens in clinical microbiology laboratory between 2012 and 2016 were evaluated retrospectively. Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and an automated identification analyzer VITEK®-2 (BioMérieux, France).

Results: All GBS isolates were found as susceptible to penicillin, imipenem, meropenem, linezolid, trimethoprim sulfamethoxazole, tigecycline, teicoplanin and vancomycin. The resistance rates of tetracycline, erythromycin, ciprofloxacin, clindamycin, moxifloxacin and ampicillin in isolates were 91.5%, 50.0%, 31.0%, 23.7%, 23.3% and 2.9% respectively.

Conclusion: In our study, penicillin resistance was not observed in GBS isolates. Penicillin has been using as the first preferred agent in the treatment of these infections. However, considering the increasing resistance rates in alternative drugs, antimicrobial susceptibility testing for the effective treatment and prophylaxis of GBS infections is suggested.

Keywords: Group B streptococcus, penicillin, antimicrobial susceptibility

Sorumlu Yazar: Ünsal Savcı, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, 19040, Çorum, Türkiye

E-posta: unsalsavci@gmail.com

Geliş Tarihi: 21.05.2018

Kabul Tarihi: 07.06.2018

Corresponding Author: Ünsal Savcı, Hitit University, Erol Olçok Training and Research Hospital, Medical Microbiology, 19040, Çorum, Turkey

E-mail: unsalsavci@gmail.com

Received: 2018.05.21

Accepted: 2018.06.07

Cite this article as: Savcı Ü, Şahin M, Toprak S, Sungur M. Antimicrobial resistance pattern of *Streptococcus agalactiae* strains: five years evaluation of single center. *J Health Sci Med* 2018; 1 (2): 25-28.

GİRİŞ

Streptococcus agalactiae (Grup B streptokoklar, GBS) sağlıklı bireylerde sindirim ve üriner sistemde primer bir kommensal olarak kolonizedir. GBS dünya çapında ciddi neonatal morbidite ve mortalite oluşturmaktadır (1). GBS'lerin 1930'lara kadar sadece ineklerde mastite neden olduğu biliniyordu. 1935 yılında Lancefield ve Hare tarafından postpartum kadınlarda vajinal kültürde izole edilmesinden sonra, Fry GBS'nin neden olduğu üç fatal purpural sepsis vakasını ilk defa bildirdi. 1960'lardan sonra bu mikroorganizmaların neden olduğu maternal ve yeni doğan enfeksiyonlarının sayısında artışlar bildirildi. Bu yıllarda Amerika ve Avrupa'da neonatal enfeksiyonların önde gelen nedeni oldu (1,2). Yetişkinlerde yeni doğanlara göre daha sık GBS enfeksiyonları görülür. Bu enfeksiyonun sıklığı gebelerde gebe olmayan kadınlara ve erkeklere göre daha fazladır. Gebelerde en sık amniyonit, endometrit ve yumuşak doku enfeksiyonları görülür. Erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda; deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, ürosepsis, bakteriyemi ve pnömoni en sık görülen enfeksiyonlardır. Gebeliğe ek olarak diyabet, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, HIV ve kanser GBS enfeksiyonları için predispozan faktörlerdir (3). Peripartum dönemde vajinal, rektal ve üriner kanallarda GBS ile kolonize olan anneden bebeğe bulaş ve yeni doğan enfeksiyonu riskinin oldukça yüksek olmasından dolayı CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tüm gebelerde gestasyonun 35-37. haftalarında vajinal ve rektal kolonizasyon taraması yapılmasını ve kültür sonuçlarına göre penisilin tedavisini önermektedir (4). Şimdiye kadar GBS suşlarında penisilin direnci bildirilmemiştir, ancak penisilin alerjisi olanlarda beta-laktam antibiyotiklerin kullanımı kısıtlanmaktadır. Ayrıca alternatif olabilecek diğer ajanlara (eritromisin ve klindamisin gibi) karşı direnç gelişen GBS suşlarının olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur (5).

Bu çalışmanın amacı hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen GBS suşlarında antibiyotik direnç profillerini belirleyerek doğru tedavinin yapılmasına katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2012-2016 yılları arasında Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarımıza gelen toplam 80 klinik örnekten izole edilen *S. agalactiae* izolatları retrospektif olarak değerlendirildi. Laboratuvarımıza gelen klinik örneklerin Koyun kanlı agar besiyerine ekimleri yapıldı ve 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Üreyen kolonilerin Gram boyamasında Gram pozitif kok görünümünde, katalaz testi negatif olan bakterilere

hem A, B, C, D, F ve G antijenlerine göre Lancefield serolojik gruplandırma testi (Dreadnought trading Estate Bridport, Dorset- DT6 5BU, United Kingdom) hem de VITEK®-2 (BioMérieux, Fransa) otomatize identifikasyon cihazı ile tür tanımlamaları yapıldı. Antibiyotik direnç durumları yine VITEK®-2 (BioMérieux, Fransa) cihazı ile belirlendi. Antibiyotiklere orta seviyede duyarlı olan suşlar dirençli kabul edildi. Direnç oranları CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) standartlarına göre belirlendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uyumlu şekilde yürütüldü.

BULGULAR

GBS suşlarının izole edildiği 80 hastanın 71 (%88,8)'i kadın, 9 (11,3)'u erkekti. Klinik örneklerin 57 (%71,2)'si idrar, 11 (%13,8)'i vajen sürüntüsü, 10 (%12,5)'u yara ve 2 (%2,5)'si kan örneklerinden oluşmuştur. *S. agalactiae* suşlarının on dört farklı antibiyotiğe duyarlılıkları değerlendirilmiştir. GBS izolatlarının tümü penisilin, imipenem, meropenem, linezolid, trimetoprim sulfametoksazol, tigesiklin, teikoplanin ve vankomisine duyarlı bulunmuştur. İzolatların tetraksiklin, eritromisin, siprofloksasin, klindamisin, moksifloksasin ve ampisilin direnç oranları ise sırasıyla %91,5, %50,0, %31,0, %23,7, %23,3 ve %2,9'dur. 2012-2016 yılları arası *S. agalactiae* suşlarının direnç oranları Tablo 1. de gösterilmiştir

TARTIŞMA

GBS enfeksiyonları tedavi edilebilir ve korunulabilir enfeksiyonlar olmasına rağmen, günümüzde özellikle gebeler ve yeni doğanlar için hala ciddi hastalıklara neden olmaktadır. Gebelerde yapılan araştırmalarda *S. agalactiae* ile vajinal kolonizasyonun %4-18,6 oranları arasında değiştiği bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise *S. agalactiae* ile vajinal kolonizasyon oranı %2-10,6 oranları arasında değişmektedir. Amerika ve Avrupa'da görülen bu yüksek kolonizasyon oranları bu bölgelerde çok eşli cinsel yaşama ve çalışmalara dahil edilen siyahi ırkın fazla olmasına bağlanabilir (6). *S. agalactiae* genel olarak penisilinlere duyarlı kabul edilir ve GBS enfeksiyonlarının hem profilaksisi hem de tedavisinde birinci kuşak ajanlar kullanılır. Ancak son zamanlarda penisilin toleransına bağlı tedavi başarısızlıklarının olduğu çalışmalar bildirilmektedir (7). Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) GBS duyarlılığı için penisilin MİK değerini 0,12 µg/ml'ye eşit veya daha az olarak tanımlamıştır (8). Bununla birlikte GBS suşlarında 1994 yılından beri penisilin duyarlılığında periyodik olarak bir azalma (MİK 0,25 µg/ml - 1 µg/ml) bildirilmiştir ve bu durum esas olarak PBP1a, PBP2b ve PBP2x

Tablo 1. 2012-2016 yılları arası S. agalactiae direnç oranları

	2012	2013	2014	2015	2016	Toplam
Antibiyotikler	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Penisilin	0/10 (0,0)	0/16 (0,0)	0/8 (0,0)	0/10 (0,0)	0/16 (0,0)	0/60 (0,0)
Ampisilin	0/11 (0,0)	0/16 (0,0)	0/8 (0,0)	0/19 (0,0)	2/16 (12,5)	2/70 (2,9)
Siprofloksasin	1/11 (9,09)	5/16 (31,3)	4/9 (44,4)	7/19 (36,8)	5/16 (31,3)	22/71 (31,0)
Moksifloksasin	2/10 (20,0)	3/17 (17,6)	4/9 (44,4)	2/9 (22,2)	3/15 (20,0)	14/60 (23,3)
Klindamisin	4/10 (40,0)	4/17 (23,5)	3/9 (33,3)	0/8 (0,0)	3/15 (20,0)	14/59 (23,7)
Eritromisin	2/10 (20,0)	11/17 (64,7)	5/9 (55,5)	6/19 (31,6)	10/15 (66,7)	34/68 (50,0)
İmipenem	0/10 (0,0)	0/17 (0,0)	0/9 (0,0)	0/19 (0,0)	0/16 (0,0)	0/71 (0,0)
Meropenem	0/8 (0,0)	0/17 (0,0)	0/8 (0,0)	0/19 (0,0)	0/16 (0,0)	0/68 (0,0)
Linezolid	0/9 (0,0)	0/17 (0,0)	0/8 (0,0)	0/19 (0,0)	0/16 (0,0)	0/69 (0,0)
SXT	0/10 (0,0)	0/17 (0,0)	0/9 (0,0)	0/19 (0,0)	0/16 (0,0)	0/71 (0,0)
Tetrasiklin	9/10 (90,0)	16/17 (94,1)	9/9 (100,0)	17/19 (89,5)	14/16 (87,5)	65/71 (91,5)
Tigesiklin	0/9 (0,0)	0/16 (0,0)	0/8 (0,0)	0/19 (0,0)	0/15 (0,0)	0/67 (0,0)
Teikoplanin	0/10 (0,0)	0/15 (0,0)	0/9 (0,0)	0/19 (0,0)	0/16 (0,0)	0/69 (0,0)
Vankomisin	0/8 (0,0)	0/13 (0,0)	0/8 (0,0)	0/19 (0,0)	0/16 (0,0)	0/64 (0,0)

mutasyonlarının adım adım birikmesinden kaynaklanmaktadır (9-15). Çalışmamızda beş yıl boyunca penisiline direnç görülmemesine karşılık tetrasiklin çalışılan tüm antibiyotikler içerisinde (%91,5) direnç oranı en yüksek antibiyotik olmuştur. Çalışmamız ile benzer olarak GBS izolatlarında tetrasikline karşı bu yüksek direnç oranı diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (5,11,16,17). GBS suşlarında yapılan çalışmalarda eritromisin için %7-25, klindamisin için %3-15 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir (18-20). Bizim çalışmamızda bildirilen çalışmalardan oldukça yüksek oranda eritromisin direnci (%50,0) ve klindamisin direnci (%23,7) tespit edilmiştir. Çalışmamızda GBS izolatlarının tümünde penisiline ek olarak imipenem, meropenem, linezolid, trimetoprim sulfametoksazol, tigesiklin, teikoplanin ve vankomisin direncine de rastlanmamıştır. Hastanemizde GBS suşlarında penisilin direncinin görülmemesi ve ampisilin direncinin (2/70, %2,9) oldukça düşük olması bu iki antibiyotik tedavide hala ilk olarak tercih edilmesine neden olmaktadır. Günümüze kadar bildirilen çalışmalarda penisilin direnci görülmemesine rağmen son zamanlarda penisilin toleransı sonucunda tedavide sorunların yaşandığı bildirilmektedir (21).

Sonuç olarak; penisilin alerjisi olan hastalar için de alternatif tedavi seçenekleri olan diğer antibiyotiklerde ise hızla direnç oranları artmaktadır. Bu nedenle gebeler, yeni doğanlar ve immünespresif hastalarda ciddi hastalıklara neden olan GBS enfeksiyonlarının etkin tedavi ve profilaksisi için antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılması önerilir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Da Cunha V, Davies MR, Glaser P. *Streptococcus agalactiae* clones infecting humans were selected and fixed through the extensive use of tetracycline. Nature communications 2014; ncomms5544.
2. Topkaya AE, Çiragil P, Sezer O, Karateke A, Küçükercan M. The serotype distribution of group B streptococci isolated from pregnant women. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35: 81-4.
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. Manual of Clinical Microbiology. Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT ve ark. (çeviren). 9. Baskı, İstanbul: Atlas 2007; 8: 1721-92.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51 (No. RR-11): 1-22.
5. Yenişehirli G, Bulut Y, Demirtürk F, Çalışkan AC. Gebe kadınlardan izole edilen *Streptococcus agalactiae* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları ve serotip dağılımı. Mikrobiyol Bül 2006; 40: 155-60.
6. Karakuş M, Karaca Derici Y, Günçiner Ş. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. Ege Tıp Dergisi 2007; 46: 3.
7. Longtin J, Vermeiren C, Shahinas D, et al. Novel mutations in a patient isolate of *Streptococcus agalactiae* with reduced penicillin susceptibility emerging after long-term oral suppressive therapy. Antimicrobial Agents Chemother 2011; 55: 2983-5.
8. CLSI. 2010. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th informational supplement M100-S20. Clin Laboratory Standards Inst, Wayne, PA.
9. Betriu C, Gomez M, Sanchez A, Cruceyra A, Romero J, Picazzo J. Antibiotic resistance and penicillin tolerance in clinical isolates of group B streptococci. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2183-6.

10. Dahesh S, Hensler ME, Van Sorge NM, et al. Point mutation in the group B streptococcal pbp2x gene conferring decreased susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2915-8.
11. de Azavedo JC, M McGavin, C Duncan, D E Low, A McGeer. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and noninvasive group B streptococcus isolates from Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3504-8
12. Gaudreau C, Lecours R, Ismael J, et al. Prosthetic hip joint infection with a *Streptococcus agalactiae* isolate not susceptible to penicillin G and ceftriaxone. *J. Antimicrob. Chemother* 2010; 65: 594-5.
13. Kimura, K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2890-7.
14. Nagano, N, K Kimura, Y Nagano, H Yakumaru, Y. Arakawa. Molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility recurrently isolated from a sacral decubitus ulcer. *J Antimicro Chemother* 2009; 64:1326-8.
15. Nagano N, Nagano Y, Kimura K, Tamai K, Yanaqisawa H, Arakawa Y. Genetic heterogeneity in pbp genes among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4258-67.
16. Ko WC, Lee HC Wang LR, et al. Serotyping and antimicrobial susceptibility of group B streptococcus over an eight-year period in Southern Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 334-8.
17. Motlova J, Strakova L, Urbaskova P, et al. Vaginal and rectal carriage of *Streptococcus agalactiae* in the Czech Republic: incidence, serotypes distribution and susceptibility to antibiotics. *Indian J Med Res* 2004; 119 : 84-7.
18. Bland MB, Vermillion ST, Soper DE, et al. Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in late third-trimester rectovaginal cultures. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1125-6.
19. Tsolia M, Psoma M, Gavrili S, et al. Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 832-8.
20. Andrews JI, Diekema DJ, Hunter SK, et al. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 859-62.
21. Wu JJ, Lin KY, Hsueh PR, et al. High incidences of erythromycin-resistant streptococci in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 844-6.