

# SOLUNUM YOLU PATOJENLERİNDE SPİRAMİSİN DUYARLILIĞI

Gülçin Bayramoğlu,<sup>1</sup> İftihar Köksal<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon

<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Trabzon

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çeşitli solunum yolu örneklerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae* suşlarının spiramisine duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya 143 izolat dahil edilmiş, izolatların tür düzeyinde tanımlanması konvansiyonel yöntemlere ilaveten *H. influenzae*'da BBL Crystal N/H (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD), diğer bakterilerde BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) kullanılarak yapılmıştır. Spiramisinin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile, *S. pneumoniae* ve *S. pyogenes* izolatlarında direnç fenotipi D zon testi ile araştırılmıştır.

**Bulgular:** Spiramisine MİK değerleri 50 *S. pneumoniae* izolatından 42'sinde (%84), 24 *S. pyogenes* izolatının tümünde (%100) <1 mg/L bulunmuştur. On sekiz *M. catarrhalis* izolatının 9'unda (%50) 1 mg/L, 9'unda (%50) 2 mg/L olmak üzere tümünde (%100) MİK değerleri

<4 mg/L saptanmıştır. Elli bir *H. influenzae* izolatının 50'sinde (%98) MİK değeri >4 mg/L üzerinde bulunmuştur. Eritromisin direnci saptanan 18 *S. pneumoniae* izolatından 11'inde (%61) yapısal MLSB fenotipi ve 7'sinde (%39) M fenotipi belirlenmiştir. Spiramisine MİK aralıkları, eritromisine duyarlı saptanan izolatlarda <0,06-0,12 mg/L, yapısal MLSB direnci olan izolatlarda 0,06->64 mg/L ve M fenotipi olan izolatlarda <0,06-0,12 mg/L saptanmıştır. Yirmidört *S. pyogenes* izolatından yalnızca birinde (%4) eritromisin direnci (indüklenebilir MLSB fenotipi) saptanmış ve bu izolat spiramisine MİK değeri 0,06 mg/L olarak belirlenmiştir.

**Sonuç:** Spiramisine *M. catarrhalis*, eritromisine dirençli *S. pneumoniae* ve *S. pyogenes* izolatları da dahil önemli solunum yolu patojenlerine oldukça etkili bulunmuş olup, spiramisine duyarlılık durumu göz önünde bulundurularak alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde seçenekler arasında değerlendirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Spiramisine, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, duyarlılık **Nobel Med 2014; 10(2): 25-30**

## SPIRAMYCIN SENSITIVITY IN RESPIRATORY TRACT PATHOGENS

### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study was to investigate the sensitivity to spiramycin of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* strains isolated from various respiratory tract specimens at the Karadeniz Technical University School of Medicine Hospital.

**Material and Method:** One hundred forty-three isolates were included. In addition to conventional techniques, identification of isolates at species level were established using BBL Crystal N/H (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) for *H. influenzae* and the BD Phoenix automated microbiology system (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) for other bacteria. Spiramycin minimal inhibitory concentration (MIC) values were investigated using the broth microdilution method, and with the D zone test for detection of resistance phenotypes in *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* isolates.

**Results:** Spiramycin MIC values were <1 mg/L in 42

(84%) of the 50 *S. pneumoniae* isolates and all 24 (100%) of the *S. pyogenes* isolates. MIC values were <4 mg/L in all (100%) 18 *M. catarrhalis* isolates, 1 mg/L in 9 (50%) and 2 mg/L in 9 (50%). Spiramycin MIC values were >4 mg/L in 50 (98%) of the 51 *H. influenzae* isolates. Structural MLSB phenotype was identified in 11 (61%) of the 18 erythromycin-resistant *S. pneumoniae* isolates and M phenotype in 7 (39%). Spiramycin MIC ranges were <0.06-0.12 mg/L in erythromycin-sensitive isolates, 0.06->64 mg/L in structural MLSB-resistant isolates and <0.06-0.12 mg/L in M phenotype isolates. Erythromycin resistance was determined in only one (4%) of the 24 *S. pyogenes* isolates (inducible MLSB phenotype).

**Conclusion:** Spiramycin was quite effective against major respiratory tract pathogens, including *M. catarrhalis* and erythromycin-resistant *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*. In the light of this sensitivity status, spiramycin may be considered among the treatment options for upper and lower respiratory tract infections.

**Key Words:** Spiramycin, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, susceptibility **Nobel Med 2014;** 10(2): 25-30

## GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonlarında makrolidler sık kullanılan antibiyotiklerdir. Makrolidler 14, 15 ve 16 üyeli lakton halkası olan makrolidler olarak ayrılmaktadır. Eritromisin, diritromisin, roksitromisin ve klaritromisin 14 üyeli, azitromisin 15 üyeli, josamisin, spiramisin, rokitamisin ve midekamisin asetat 16 üyeli makrolidlerdir. Makrolidler duyarlılık ve klinik etkileri bakımından bir bütün olarak değerlendirilmemeli ve gruplar arasındaki farklılıklar dikkate alınmalıdır.<sup>1</sup>

Makrolid grubu antibiyotiklerden birisi olan spiramisin 16 üyeli lakton halkası ile buna eklenmiş üç şekerden oluşmuştur. Diğer makrolid antibiyotiklere benzer şekilde ribozomun 50S alt birimine bağlanarak peptidil-tRNA translokasyonunu engelleyerek protein sentezini inhibe eder.<sup>2</sup> Streptokoklar, pnömokoklar, *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis* ve *Mycoplasma pneumoniae* gibi solunum yolu patojenlerinin çoğuna karşı etkilidir. Yan etkilerinin az olması, iyi tolere edilmesi, hücre ve dokularda yüksek düzeylere ulaşması, solunum sisteminde dağılımının iyi olması ve postantibiyotik etkisinin uzun olması üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen antibiyotikler olmasını sağlamaktadır. Özellikle son yıllarda immün yetmezlikli hastaların sayısında artış, *Streptococcus pneumoniae*'de beta-laktam antibiyoti-

tiklere, *Streptococcus pyogenes*'de eritromisine karşı artan direnç oranları, spiramisin eritromisin ve diğer makrolidlere karşı dirençli bakterilerde de etkili olabilmesi solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde spiramisin kullanımını ön plana çıkarmıştır.<sup>3,4</sup> Buna karşılık son yıllarda spiramisin sık görülen solunum yolu patojenlerine etkinliğinin araştırıldığı çalışma sayısı son derece sınırlıdır.<sup>4-6</sup> Bu çalışmada solunum yolu örneklerinden izole edilen *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae* suşlarının spiramisine duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

### Bakteriyel İzolatlar

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2008-2013 yılları arasında farklı yaşlarda hastaların çeşitli solunum yolu örneklerinden izole edilen 50 *S. pneumoniae*, 51 *H. influenzae*, 24 *S. pyogenes* ve 18 *M. catarrhalis* olmak üzere toplam 143 izolat çalışıldı. Örnek kalitesi değerlendirilerek enfeksiyon etkeni olarak rapor edilen ve her hastadan ilk izolat çalışmaya dahil edildi.

Katalaz negatif, alfa hemolitik, optokin diskine (5 µg) (Bioanalyse, Türkiye) duyarlı, %2'lik sodyum deoksikolatda eriyen, mum alevi şeklinde gram-pozitif →

diplokoklar *S. pneumoniae* olarak tanımlandı. Çikolatamsı agarda üreyen fakat %5 koyun kanlı agarda üremeyen, triptikaz soy agarda X+V faktörleri disklerin (Bioanalyse, Türkiye) etrafında üreme gösteren, oksidaz pozitif, küçük pleomorfik gram-negatif basiller *H. influenzae* olarak değerlendirildi. Katalaz negatif, beta hemolitik, basitrasin diskin (0,04 U) (Bioanalyse, Türkiye) duyarlı ve L-pirolidonil-β-naftilamid (PYR) testi pozitif gram-pozitif koklar *S. pyogenes* olarak tanımlandı. Katalaz, oksidaz ve DNaz testi pozitif, agar yüzeyinde buz-hokeyi topu gibi kayan koloniler oluşturan, gram-negatif diplokoklar *M. catarrhalis* olarak değerlendirildi. İzolatların tür düzeyinde tanımlanması konvansiyonel yöntemlere ilaveten *H. influenzae*'da BBL Crystal N/H (*Neisseria/Haemophilus*) (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD), diğer bakterilerde BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) kullanılarak yapıldı. İzolatlar, çalışma yapılana kadar -80°C'de dondurucuda boncuklu bakteri saklama viallerinde saklandı.

#### Antimikrobiyal duyarlılık testleri ve beta-laktamaz saptanması

Spiramisin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'da önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile saptandı.<sup>7-8</sup> Steril U tabanlı plaklarda, her bir bakteri için uygun besiyerlerinde spiramisin (Henan Topfond Pharmaceutical Co., Ltd.) 64 mg/L-0,06 mg/L arası iki katlı seri dilüsyonları hazırlandı. *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* ve *M. catarrhalis*'in %5 koyun kanlı agarda, *H. influenzae*'nın çikolatamsı agarda 24 saatlik bakteri kültürlerinden 0,5 McFarland bulanıklığına eşit bakteri süspansiyonu hazırlanıp son inokülüm konsantrasyonu 5x10<sup>5</sup> cfu/ml'e ayarlandı. *S. pneumoniae* ve *S. pyogenes* izolatları %2,5-5 lize kan ve spiramisin seri dilüsyonlarını içeren katyon eklenmiş Mueller-Hinton sıvı besiyerine ekildi. *S. pneumoniae* ATCC 49619 kontrol suşu olarak kullanıldı. Çikolatamsı agarda üreyen *H. influenzae* izolatları spiramisin seri dilüsyonlarını içeren *Haemophilus* test besiyerine ekildi. *H. influenzae* ATCC 49247 ve ATCC 49766 kalite kontrol suşları olarak kullanıldı. *M. catarrhalis* izolatları spiramisin seri dilüsyonlarını içeren katyon eklenmiş Mueller-Hinton sıvı besiyerine ekildi. *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 kalite kontrol suşu olarak kullanıldı. Tüm bakteriler 35°C'de normal atmosfer koşullarında 20-24 saat inkübe edilerek, gözle üreme görülmeyen en düşük antibiyotik konsantrasyonları MİK olarak belirlendi.

*S. pneumoniae* izolatlarının penisiline duyarlılığı oksasilin diski (1 µg) ve E test ile CLSI standartlarına uygun olarak belirlendi.<sup>9</sup> *S. pneumoniae* ve *S. pyogenes* izolatlarında direnç fenotipi, eritromisin (15 µg) ve

**Tablo 1:** Bakterilerin izole edildiği klinik örnekler

Bakteri Türleri	Klinik Örnekler						
	Bo.S	Bu.S	K.S	B	BAL	TA	T
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=50)			3	26	11	8	2
<i>Streptococcus pyogenes</i> (n=24)	8		9	3		4	
<i>Moraxella catarrhalis</i> (n=18)		3	1	10	1	3	
<i>Haemophilus influenzae</i> (n=51)			1	31	7	12	

Bo.S: Boğaz sürüntüsü, Bu.S: Burun sürüntüsü, K.S: Kulak sürüntüsü, B: Balgam, BAL: Bronkoalveolar Lavaj, TA: Transtrakeal Aspirat, T: Torasentez

klindamisin (2 µg) diskleri merkezler arası 15-20 mm. olacak şekilde yerleştirilerek %5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar besiyerinde (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) D zon testi ile araştırıldı.<sup>9,10</sup> Eritromisin ve klindamisin her ikisinde direnç görülmesi yapısal MLSB fenotipi, klindamisin inhibisyon zonunun eritromisine bakan tarafında küntleşme görülmesi indüklenbilir MLSB fenotipi ve eritromisine dirençli klindamisine duyarlı izolatlar M fenotipi olarak değerlendirildi. *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* izolatlarında beta-laktamaz aktivitesi nitrosefin disk (Oxoid, UK) testi ile araştırıldı.

#### BULGULAR

Bakterilerin izole edildiği örnekler göre dağılımı Tablo 1'de, test edilen izolatlarda spiramisin MİK değerlerinin dağılımı Tablo 2'de, MİK50 ve MİK90 değerleri Tablo 3'te verildi. Çalışılan izolatların çoğu alt solunum yolu izolatlarıydı (Tablo 1). Elli *S. pneumoniae* izolatından 42'sinde (%84), 24 *S. pyogenes* izolatının tümünde (%100) spiramisin MİK değerleri <1 mg/L bulundu. On sekiz *M. catarrhalis* izolatının 9'unda (%50) 1 mg/L, 9'unda (%50) 2 mg/L olmak üzere tümünde (%100) MİK değerleri <4 mg/L saptandı. Elli bir *H. influenzae* izolatında ise MİK değeri <1 mg/L olan izolat saptanmayıp 50'sinde (%98) MİK değeri >4 mg/L üzerinde bulundu (Tablo 2). Elli *S. pneumoniae* izolatından 18'inde (%36) eritromisine direnç, 20'sinde (%40) penisiline direnç ve 10'unda (%20) penisiline orta duyarlılık saptandı. Eritromisin direnci saptanan *S. pneumoniae* izolatlarından 11'inde (%61) yapısal MLSB fenotipi, ve 7'sinde (%39) M fenotipi belirlendi. İndüklenbilir MLSB fenotipi saptanmadı.

Yirmi dört *S. pyogenes* izolatından yalnızca 1'inde (%4) eritromisin direnci ve indüklenbilir MLSB fenotipi saptandı. Bu izolatta spiramisin MİK değeri 0,06 mg/L olarak belirlendi. Ellibir *H. influenzae* izolatının 2'si (%4), 18 *M. catarrhalis* izolatının 16'sı (%89) beta-laktamaz pozitif bulundu. Beta laktamaz pozitifliği ile spiramisin MİK değerlerinde yükselme arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 3). →

**Tablo 2:** Spiramisin MİK değerlerinin dağılımı

Bakteri Türleri	MİK (mg/L)										
	<0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	>64
<i>S. pneumoniae</i> (n=50)	32	9			1			2		2	4
<i>S. pyogenes</i> (n=24)	8	15		1							
<i>M. catarrhalis</i> (n=18)					9	9					
<i>H. influenzae</i> (n=51)							1	1	17	28	4

**Tablo 3:** Spiramisinin MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri

Bakteri Türleri	n	MİK Aralığı (mg/L)	MİK <sub>50</sub> (mg/L)	MİK <sub>90</sub> (mg/L)
<i>S. pneumoniae</i> tümü	50	<0,06->64	<0,06	32
Eritromisine duyarlı	32	<0,06-0,2	<0,06	0,12
Yapısal MLSB fenotipi	11	0,06->64	32	>64
M Eflüks fenotipi	7	<0,06-0,12	<0,06	<0,06
Penisilin duyarlı (MİK ≤0,06 mg/L)	20	<0,06-0,12	<0,06	<0,06
Penisilin orta duyarlı (MİK 0,12-1 mg/L)	10	<0,06-32	<0,06	0,12
Penisilin dirençli (MİK ≥2 mg/L)	20	<0,06->64	<0,06	>64
<i>S. pyogenes</i> tümü	24	<0,06-0,5	0,12	0,12
<i>M. catarrhalis</i> tümü	18	1-2	1	2
Beta-laktamaz pozitif	16	1-2	1	2
Beta-laktamaz negatif	2	1-2	1	2
<i>H. influenzae</i> tümü	51	4-64	32	32
Beta-laktamaz pozitif	2	32-64	32	64
Beta-laktamaz negatif	49	4-64	32	32

## TARTIŞMA

Makrolid kullanımında artış makrolid direncinde artışı da beraberinde getirmekte ve direnç önemli bir sorun oluşturmaktadır. Makrolidlere direnç metilasyon veya mutasyonla hedef bölge değişikliği, antibiyotigin aktif eflüks pompası ile dışarı atılması ve inaktivasyonu olmak üzere başlıca üç mekanizma ile gelişmektedir. Bakterilerde bu üç mekanizmanın sıklığı ve klinik etkileri değişebilmektedir. *S. pneumoniae* ve *S. pyogenes*'de ilk iki mekanizma en sık görülen direnç mekanizmalarını oluşturmaktadır.<sup>11</sup> Antibiyotiklerin ribozomal hedef bölgelerinin metilasyonu aracılığı ile gelişen direnç makrolid, linkozamid ve streptogramin B direncine neden olmakta ve MLSB fenotipi olarak adlandırılmaktadır. MLSB fenotipi yapısal veya indüklenbilir olabilmektedir. Yapısal MLSB fenotipi yüksek düzeyde dirence neden olarak, 14, 15, 16 üyeli makrolidlere, linkozamidlere, klindamisine ve streptogramin B'ye karşı çapraz dirence neden olmaktadır.<sup>11,12</sup> İndüklenbilir MLSB direnci ise bakteri türleri arasında farklılık gösteren karmaşık fenotiplere yol açmaktadır. Örneğin

*Staphylococcus spp.*'de 14 ve 15 üyeli makrolidlerde dirence neden olurken 16 üyeli makrolidlere duyarlılık devam etmekte, *Streptococcus spp.*'de ise 14 ve 15 üyeli makrolidlerde direnç veya orta duyarlılık gözlenirken, 16 üyeli makrolidler duyarlı, orta duyarlı veya dirençli olabilmektedir.<sup>11</sup> Eflüks aracılığı ile gelişen direnç ise M fenotipi olarak adlandırılmakta, 14 ve 15 üyeli makrolidlere düşük düzeyde direnç gözlenirken, 16 üyeli makrolidler genellikle etkilenmemektedir.<sup>13</sup>

Makrolidlere karşı direnç analizi coğrafik bölgelere göre yapılmalıdır. Yapısal MLSB fenotipinin baskın olduğu bölgelerde eritromisin duyarlılığı diğer makrolidlere direncin iyi bir göstergesi olabilirken M eflüks fenotipi gibi diğer direnç mekanizmalarının baskın olduğu bölgelerde 16 üyeli makrolidler ayrıca test edilmeden direnç saptanamamaktadır.<sup>13</sup> Bununla birlikte uluslararası geçerliliği olan sınır değerlerin bulunmaması spiramisin gibi 16 üyeli makrolidlere direncin belirlenmesini zorlaştırmaktadır.<sup>4</sup> Yalnızca Fransa klavuzunda stafilokoklar ve anaerob bakterilerde spiramisin için <1 mg/L duyarlılık >4 mg/L direnç sınır değerleri olarak bildirilmektedir.<sup>4,14</sup>

Pnömonoklarda giderek artan penisilin direnci, solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde makrolidlerin kullanımını artırmıştır. Özellikle otitis media tedavisinde pnömokoklara en az etkili makrolid olan azitromisinin yaygın kullanılması makrolidlerde direnç gelişmesine neden olmuştur.<sup>15</sup> Çalışmamızda *S. pneumoniae* izolatlarında eritromisin direnci %36 bulunmuştur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda da pnömokoklarda eritromisin direncinin %4-40 arasında değiştiği, M eflüks aracılı direnci takiben, yapısal MLSB fenotipinin en yaygın görülen makrolid direnç fenotipi olduğu görülmektedir.<sup>16-18</sup> Makrolid direnci ile ilgili çalışmalarda genellikle spiramisin duyarlılık durumu araştırılmamıştır. Spiramisin 16 üyeli bir makrolid olduğundan 14 ve 15 üyeli makrolidlerden farklı özelliklere sahip olup, eritromisin dirençli suşlara etkili olabilmektedir.<sup>3,4</sup> Sonuçlarımız bu bilgiyi desteklemektedir. Çalışmamızda *S. pneumoniae* izolatlarının %84'ünde spiramisin MİK değerleri 1 mg/L veya altında saptanmıştır. Çalışmamızda da en sık direnç fenotipi yapısal MLSB fenotipi (%61) ve ikinci sıklıkta M eflüks fenotipi (%39) olarak bulunmuştur. Eritromisine duyarlı saptanan izolatlarda spiramisin MİK aralığı <0,06-0,12 mg/L (MİK<sub>50</sub> 0,06, MİK<sub>90</sub> 0,12) bulunmuştur. *S. pneumoniae*'de makrolid direnç fenotipine göre spiramisin MİK değerleri incelendiğinde makrolidlere yapısal MLSB direnci olan izolatlarda spiramisin MİK aralığı 0,06-≥64 mg/L (MİK<sub>50</sub>: 32, MİK<sub>90</sub>: >64) ve M fenotipi olan izolatlarda MİK aralığı <0,06-0,12 mg/L (MİK<sub>50</sub>: 0,06, MİK<sub>90</sub>: 0,06) saptanmıştır. Mazzariol ve ark. çalışmamızla uyumlu olarak eritromisine duyarlı izolatlarda spiramisin MİK aralığını <0,06-8 mg/L (MİK<sub>50</sub>: <0,06, MİK<sub>90</sub>: 0,12), →

yapısal MLSB direnci olan izolatlarda spiramisin MİK aralığını <0,06→256 mg/L (MİK50: 128, MİK90: >256) ve M fenotipi olan izolatlarda <0,06–1 mg/L (MİK50: <0,06, MİK90: 0,12) olarak bildirmişlerdir.<sup>4</sup>

Çalışmamızın sonucunda penisiline duyarlı izolatlar da spiramisin MİK aralığı <0,06-0,12 mg/L (MİK50: <0,06, MİK90: <0,06), penisiline orta duyarlı izolatlar da spiramisin MİK aralığı <0,06-32 mg/L (MİK50: <0,06, MİK90: 0,12) ve penisiline dirençli izolatlar da spiramisin MİK aralığı <0,06->64 mg/L (MİK50: <0,06, MİK90: >64) saptanmıştır. *S. pneumoniae*'da penisilin direnci ve makrolid direnci arasında bir ilişki olduğu, penisilin MİK'i <0,06 mg/L olan izolatlar da makrolidlerin MİK90: değerinin genellikle 0,12 gibi düşük, penisiline orta derecede duyarlı (MİK 0,12-1 mg/L) veya dirençli izolatlar da (MİK >2 mg/L) genellikle makrolidlere de direnç olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup> Fakat bu çalışmalarda genellikle eritromisin gibi diğer makrolidler değerlendirilmiştir. Penisiline duyarlı *S. pneumoniae* izolatlarında spiramisin MİK50 ve MİK90 değerleri 0,03 bildirilirken, penisiline dirençli izolatlardaki MİK değerleri bildirilmemiştir.<sup>12</sup>

Çalışmamızda penisiline dirençli izolatlar da spiramisin MİK değerlerinin de yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda *S. pyogenes* izolatlarının yalnızca %4'ünde eritromisin direnci ve indüklenebilir MLSB fenotipi saptanmıştır. Bu izolatta spiramisin MİK'i düşük (0,06 mg/L) bulunmuştur. Ülkemizde *S. pyogenes* izolatlarında makrolid direncinin %1-%9 arasında değiştiği bildirilmektedir.<sup>6,18-21</sup>

Türkiye'de *S. pyogenes* izolatlarında en yaygın görülen makrolid direnç tipi M fenotipini takiben indüklenebilir MLSB fenotipi olarak saptanmıştır ki bu fenotiplerin saptandığı izolatlar da çalışmamız ile uyumlu olarak 16 üyeli makrolidlere duyarlılık sürebilmekte, eritromisin direnci 16 üyeli makrolidlere direnci yansıtmamaktadır.<sup>4-6</sup>

Makrolidlerin *M. catarrhalis*'e karşı etkinliği genellikle iyidir ve MİK90 değerleri <2 mg/L spiramisin MİK aralığı 1-4 olarak bildirilmektedir.<sup>22</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde MİK aralığı 1-2 mg/L, MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 1 mg/L ve 2 mg/L olarak saptanmıştır. *M. catarrhalis* izolatlarının %88,9'u beta-laktamaz pozitif olduğundan spiramisin MİK değerleri daha çok beta-laktamaz pozitif izolatları yansıtmaktadır fakat beta-laktamaz pozitif izolatlar da dahil MİK'i 2 mg/L'in üzerinde olan izolat bulunmamıştır. Riou ve ark. benzer şekilde *M. catarrhalis* suşlarında beta laktamaz pozitifliği ve spiramisin direnci arasında ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir.<sup>23</sup>

*S. pyogenes* ve *M. catarrhalis* izolatlarının tümünde

MİK50 ve MİK90 değerleri etkinlik sınırları içinde olup, spiramisin bu etkenlere bağlı solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde veya penisilin allerjisi olan hastalarda tercih edilecek antibiyotikler arasında yer alabilir.

Çalışmamızda *H. influenzae*'da MİK50 ve MİK90 değerleri 32 mg/L saptanmış olup, izolatlar da beta-laktamaz pozitifliği yalnızca %4 olduğundan spiramisin MİK değerleri daha çok beta-laktamaz negatif izolatları yansıtmaktadır. Çeşitli çalışmalarda benzer şekilde *H. influenzae*'da spiramisin MİK50 değeri 8, MİK90 değeri 16 gibi yüksek olarak bildirilmiştir. Beta laktamaz pozitif ve negatif suşlar arasında diğer makrolidler için benzer MİK oranları saptanmasına rağmen beta-laktamaz pozitif suşlarda spiramisin MİK değerleri saptanmamıştır.<sup>12</sup> Spiramisin *H. influenzae*'ya karşı sınırlı bir in-vitro aktivite göstermektedir.<sup>2</sup> Aslında *H. influenzae* makrolid, linkozamid, streptogramin B ve ketolidlere karşı bir efluks pompasının varlığı ile intrinsek dirençli olarak bilinmektedir. *H. influenzae*'nın bazı türlerinde bu efluks pompası yetersiz olduğundan makrolidlerin MİK değerleri düşük olarak saptanmaktadır. Özellikle azitromisin in-vitro etkisi en fazla olan makrolid olarak bildirilmektedir. *H. influenzae*'da makrolid efluks pompasının klinik önemi çok tartışmalıdır, bazı araştırmacılar düşük MİK değerlerinin önemli olduğunu savunurken bazıları tedavide plasebo ile fark olmadığını saptamışlardır.<sup>24</sup> Bazı araştırmacılar ise in-vitro ve in-vivo sonuçların uyumlu olmadığını spiramisin H. influenzae'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanıldığını ve başarılı sonuçlar alındığını belirtmektedir. Tedavi başarısındaki nedenlerden biri spiramisin akciğer ve bronşial sekresyonlardaki konsantrasyonun yüksek olması olabilir. Enfeksiyon sahasındaki antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin en az 4 katı olması arzulanmakta olup, spiramisinde bu değer sağlanmaktadır.<sup>2,25</sup>

Genel olarak makrolidler, streptokokal farenjit veya *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae* gibi patojenlerin önemli yer tuttuğu otitis media ve sinüzit tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmemekle birlikte, akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde amoksisilin kadar etkili bulunmuştur.<sup>5,26</sup>

Bu antibiyotikler *M. pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *Chlamydia* spp. ve *L. pneumophila* gibi atipik etkenlere etkili olduklarından toplum kökenli pnömonilerin ampirik tedavisinde tercih edilebilecek antibiyotiklerdir. Bununla birlikte penisiline allerjik hastaların solunum yolu enfeksiyonlarında makrolidler ilk seçenek olarak tercih edilmektedir.<sup>5</sup>

## SONUÇ

Çalışmamızda 16 üyeli makrolidlerden biri olan spiramisin *M. catarrhalis*, eritromisine dirençli *S. pneumoniae* →

ve *S. pyogenes* izolatları da dahil önemli solunum yolu patojenlerine oldukça etkili bulunmuştur.

Spiramisin, duyarlılık durumu göz önünde bulundurularak alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının

tedavisinde seçenekler arasında değerlendirilebilir, klinik çalışmalarla da desteklenmelidir.

\* Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

i	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Gülçin Bayramoğlu Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, 61080, Trabzon <a href="mailto:gulcinbay@hotmail.com">gulcinbay@hotmail.com</a>
✓	<b>GÖNDERDİĞİ TARİH:</b> 03 / 01 / 2014 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 22 / 05 / 2014

#### KAYNAKLAR

1. Hamilton Miller JM. In-vitro activities of 14-, 15- and 16-membered macrolides against gram-positive cocci. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 141-147.
2. Rubinstein E, Keller N. Spiramycin renaissance. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 572-576.
3. Brook I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of spiramycin and their clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 303-310.
4. Mazzariol A, Koncan R, Vitali LA, Cornaglia G. Activities of 16-membered ring macrolides and telithromycin against different genotypes of erythromycin-susceptible and erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1171-1176.
5. Klugman KP, Capper T, Widdowson CA, Koornhof HJ, Moser W. Increased activity of 16-membered lactone ring macrolides against erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of South African isolates. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 729-734.
6. Acikgoz ZC, Gocer S, Tuncer S. Macrolide resistance determinants of group A streptococci in Ankara, Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 110-112.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved standard M7-A8, 2009. CLSI, Wayne, PA.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. Approved standard M45-A, 2006. CLSI, Wayne, PA.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23, 2013. CLSI, Wayne, PA.
10. Woods CR. Macrolide-inducible resistance to clindamycin and the D-test. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1115-1118.
11. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 482-492.
12. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2001; 61: 443-498.
13. Prieto J, Calvo A, Gómez-Lus ML. Antimicrobial resistance: a class effect? *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 7-12.
14. Members of the SFM Antibiogram Committee. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie report 2003. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 364-391.
15. Hyde TB, Gay K, Stephens DS, Vugia DJ, et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA* 2001; 286: 1857-1862.
16. Erdem H, Pahsa A. Antibiotic resistance in pathogenic *Streptococcus pneumoniae* isolates in Turkey. *J Chemother* 2005; 17: 25-30.
17. Telli M, Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. Evaluation of resistance mechanisms and serotype and genotype distributions of macrolide-resistant strains in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* [corrected] in Aydın, Turkey. *J Infect Chemother* 2011; 17: 658-664.
18. Gür D, Mülazimoğlu L, Unal S; e-BASKETT-II Çalışma Grubu. [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]. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 1-9.
19. Dundar D, Sayan M, Tamer GS. Macrolide and tetracycline resistance and emm type distribution of *Streptococcus pyogenes* isolates recovered from Turkish patients. *Microb Drug Resist* 2010; 16: 279-284.
20. Bayramoğlu G, Topkaya AE, Balıkcı A, Aydın F. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive group A streptococci identified in eastern Black Sea region of Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45: 446-453.
21. Colakoglu S, Alacam R, Hascelik G. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* in Ankara, Turkey. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 456-459.
22. Ali AB, Goldstein FW, Acar JF. In vitro activity of macrolides against traditional susceptible bacteria. In: Schonfeld W, Kirst HA. (eds.) *Macrolide antibiotics*. Birkhauser Verlag Basel Switzerland 2002: 185-200.
23. Riou JY, Guibourdenche M. Spiramycin: in-vitro activity on *Branhamella catarrhalis*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 53-56.
24. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 368-389.
25. Kavi J, Webberley JM, Andrews JM, Wise R. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 105-110.
26. Bunnag C, Jareoncharsri P, Voraprayoon S, et al. Efficacy of Spiramycin as an alternative to amoxicillin in the treatment of acute upper respiratory tract infections. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 461-466.