

# *Streptococcus pneumoniae*'nin Çocukluk Döneminde Etken Olduğu İnvazif İnfeksiyonlar ve Antibiyotiklere Karşı Direnç Durumu

Gönül Tanır, Candemir Karacan, Hatice Topal, Şengül Özkan

**Özet:** İnfeksiyon Hastalıkları Servisinde 25 aylık sürede yatırılarak izlenen kültürle kanıtlanmış 51 invazif pnömokok enfeksiyonlu hastanın retrospektif olarak incelendiği bu çalışmada en sık invazif enfeksiyonların pnömoni/plevral empiyem (%49) ve menenjit (%43.1), diğer tanuların sepsis, yumuşak doku apsesi ve endokardit (total %7.8) olduğu saptanmıştır. Tüm invazif enfeksiyonlu hastaların medyan yaşı 30 ay, erkek/kız hasta oranı 2/1 olarak belirlenmiştir. Menenjitin yaşı daha küçük olan hastalarda ortaya çıktığı saptanmıştır ( $p=0.007$ ). *Streptococcus pneumoniae* izolatlarında total penisilin direnci % 9.8, orta düzey penisilin direnci % 7.8, yüksek düzey penisilin direnci, seftriakson direnci, çoklu ilaç direnci %1.96, eritromisin direnci %11.8, kotrimaksazol direnci %37.2 olarak bulunmuştur. İlaç direnci ile hastanın yaşı, cinsiyeti ve tanısı arasında istatistiki ilişki saptanmamıştır. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinin pnömonili bir hasta ve endokarditli bir hasta olmak üzere sadece iki hastada değiştirilmesi gerekmiştir. Plevral empiyemli bir hasta kaybedilmiş, diğer hastalar sağlıklı olarak taburcu edilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** *Streptococcus pneumoniae*, penisilin direnci, seftriakson direnci, invazif enfeksiyonlar.

**Summary:** Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections and antibiotic resistance patterns in children. Eighty-one patients with culture-proven invasive pneumococcal infection who were followed as inpatients in Pediatric Infectious Diseases Department were included in this study. The most common invasive infections were as follows; pneumonial/pleural empyema (49%), meningitis (43.1%) and sepsis, soft tissue abscess, endocarditis (7.8%). Median age for all patients with invasive infection was 30 months and male/female ratio was found to be 2/1. Meningitis was more diagnosed in younger patients than the older patients ( $p=0.007$ ). Total penicilline resistance of *S. pneumoniae* was 9.8%. Intermediate penicilline, high-level penicilline, ceftriaxone, erythromycin and cotrimoxazole resistance rates were 7.8%, 1.9%, 1.9%, 11.8% and 37.2% respectively. There were no statistical relationship between drug resistance and patient's age, sex and diagnosis. Initial empirical antibiotic treatment was changed in two patients with pneumonia and endocarditis. A patient with pleural empyema died, the other patients cured.

**Key Words:** *Streptococcus pneumoniae*, penicillin resistance, ceftriaxone resistance, invasive infections.

## Giriş

*Streptococcus pneumoniae* hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde pnömoni ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar ve ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. *S. pneumoniae* bu invazif enfeksiyonların yanında gizli bakteriyemi ve otitis media'nın da en sık nedeni olarak bildirilmektedir (1). 1960'ların ortalarında bildirilmeye başlanan penisilin direnci tüm dünyada artmakta ve çoklu ilaç direnci ortaya çıkmaktadır (2). *S. pneumoniae*'nin penisilin ve çoklu ilaç direnci, invazif enfeksiyonların ampirik antibiyotik tedavilerinin belirlenmesinde dikkate alınması gereken bir sorundur (3). *S. pneumoniae*'nin ilaç direnci coğrafi bölgelere ve ülkelere göre dirençli klonların yayılımı, antibiyotik kullanma politikaları ve alışkanlıkları, yaşam koşulları ve diğer bazı faktörlere bağlı olarak değiştiği için, her ülkenin çok merkezli sürveyans çalışmaları ile kendi direnç durumunu belirlemesi ve izlemesi gerekmektedir (4).

Bu çalışmada, kendi birimimizde *S. pneumoniae*'nin neden olduğu invazif enfeksiyonların sıklığı, sistemlere ve yaşlara göre dağılımı ve antibiyotik direnç durumunun ve birimimizde kullanılan ampirik antibiyotik tedavilerinin uygun olup olmadığının, dirençle ilişkili faktörlerin belirlenmesi, ülkemizdeki direnç çalışmalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

## Yöntemler

**Hastalar:** Kasım 1999-Aralık 2001 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Servisine yatırılan hastalardan normalde steril olan bölgelerden veya apse drenaj materyallerinden *S. pneumoniae* üretilenler invazif enfeksiyon kabul edilerek çalışmaya alınmıştır. Aynı hastada aynı zamandaki çift üremeler çalışmaya alınmamıştır. Aynı dönemde serviste izlenen diğer bakteriyel menenjit ve plevral empiyemli hastaların dosyalarına ulaşılarak diğer etkenler belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, yatış tarihi, kültür tarihi, tanı, antibiyotik tedavisi, klinik gidiş, antibiyotik tedavi deği-

**Tablo 1. Streptococcus pneumoniae İnfeksiyonlarının Sistemlere Göre Dağılımı**

Tanı	Sayı	(%)
Menenjit	17	(33.3)
Menenjit+serebrit	1	(1.96)
Posttravmatik menenjit	3	(5.88)
Menenjit + orbita selülit + KST*	1	(1.96)
<b>Toplam menenjit</b>	<b>22</b>	<b>(43.1)</b>
Plevral ampiye	21	(41.2)
Pnömoni	4	(7.84)
<b>Toplam pnömoni</b>	<b>25</b>	<b>(49)</b>
Sepsis + septik şok + DIC	1	(1.96)
Endokardit	1	(1.96)
Yumuşak doku apsesi	2	(3.92)
<b>Toplam diğer tanı</b>	<b>4</b>	<b>(7.8)</b>
<b>Toplam</b>	<b>51</b>	<b>(100)</b>

\* Kavernoöz sinüs trombozu

şikliği ve prognozları ile ilgili bilgiler kayıt edilmiştir. İnva- zif infeksiyonlar daha sonra lokalizasyonlarına göre grup- landırılmıştır. Menenjit tanısı beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültüründe *S. pneumoniae* üretilen hastalar için, pnömoni tanısı uyumlu semptomları, klinik bulguları ve radyolojik bulguları olan ve kan kültüründe, plevral sıvı varlığında plevral sıvı kültüründe *S. pneumoniae* üretilen hastalar için, sepsis tanısı uyumlu klinik bulguları olan ve kan kültürün- de *S. pneumoniae* üretilen hasta için, endokardit tanısı eko- kardiyografik olarak vejetasyonları saptanan ve kan kültür- lerinde *S. pneumoniae* üretilen hasta için, yumuşak doku apsesi tanısı yumuşak dokuda lokal inflamatuvar lezyonu bu- lanan ve drenaj materyalinde *S. pneumoniae* üretilen hasta- lar için kullanılmıştır (5,6).

**Bakteriyolojik Yöntemler: Streptococcus pneumoniae İdentifikasyonu.** Kan, BOS, plevral sıvı ve pü örnekleri kanlı agar (Oxoid) ve çikolata agarı (Oxoid) besiyerlerine ekilmiş, 35.5°C'deki CO<sub>2</sub>'li etüvde 24 saat inkübe edilmiş- tir. Alfa-hemoliz yapan, yassı, katalaz-negatif koloniler iz- leme alınmış, Gram boyaması yapılmıştır. Gram boyama- sında lanset şeklinde, zincir yapmış bakteriler pnömokok olarak düşünülmüştür. Diğer streptokoklardan ayırt etmek için optokin testi yapılmıştır. Optokin (5 µg) ve oksasilin (1 µg) testi için kanlı agar besiyerine ekilmiş, 35.5°C'de 24 sa- at inkübe edilmiştir. Optokin testinde 6 mm'lik diskin etra-

fında 14 mm'nin üzerinde inhibiyon zonu oluşturan bakte- riler pnömokok olarak değerlendirilmiştir. Enterokoklardan ayırt etmek için safra eskülin ve tuz tolerans testi yapılmış- tir. Safra eskülin besiyerine ve %6'lık NaCl besiyerine eki- lerek 35.5°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Safra eskülin tes- ti ve tuz tolerans testi negatif olan bakteriler pnömokok ola- rak değerlendirilmiştir (7).

**Antibiyotik duyarlılık testleri:** Bütün izolatlar %5 ko- yun kanlı Mueller-Hinton agarı üzerine konulan 1 µg'lık oksasilin diski kullanılarak penisilin direnci yönünden de- ğerlendirilmiş, oksasilin zonu (19 mm olan izolatlar için E- test® (AB BIODISK, Solna, Sweden) kullanılarak penisilin ve seftriakson MIC değerleri ölçülmüştür. MIC sonuçları- nın değerlendirilmesinde National Committee for Labora- tory Standards (NCCLS) kriterleri kullanılarak penisilin MIC değeri ≤ 0.06 µg/ml duyarlı, 0.12-1.0 µg/ml orta düzey dirençli, ≥ 2.0 µg/ml yüksek düzey dirençli, seftriakson MIC değeri ≤ 0.5 µg/ml duyarlı, 1.0 µg/ml orta düzey di- rençli, ≥2.0 µg/ml yüksek düzey dirençli kabul edilmiştir (8). Eritromisin, kotrimoksazol ve vankomisin direnci disk difüzyon (Bioanalyse) yöntemi kullanılarak değerlendiril- miştir. Eritromisin, kotrimoksazol ve vankomisin diskleri- nin antimikrobiyal içerikleri sırasıyla 15 µg, 1.25 µg (trime- topirim) + 23.75 µg (sülfametoksazol) ve 30 µg'dir.

### Sonuçlar

Kasım 1999-31 Aralık 2001 tarihleri arasındaki 25 aylık sürede, 51 hastanın normalde steril bölgelerine ya da apse dre- najlarının kültürlerinde toplam 58 *S. pneumoniae* suşu üretil- miştir. Bu izolatların 22'si BOS, 12'si kan, 21'i plevral sıvı, biri BAL sıvısı, ikisi pü kültürlerinden elde edilmiştir. Yedi hastada çift kültürde üreme olmuştur. Bunların 5'inin hem BOS ve hem kan kültürlerinde, birinin plevral sıvı ve kan kültürlerinde, birinin iki kan kültüründe *S. pneumoniae* üre- tilmiştir. Menenjit ve plevral ampiyem en sık tanılar olarak belirlenmiş, bunları pnömoni, yumuşak doku apsesi, sepsis ve endokardit tanıları izlemiştir. Kasım 1999-31 Aralık 2001 tarihleri arasında Dr Sami Ulus Çocuk Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Servisinde 106 bakteriyel menenjitli, 84 plevral ampiyemli hasta izlenmiştir. Bakteriyel menenjitli hastaların 46'sında (% 43.4), plevral ampiyemli hastaların 23'ünde (%27.4) etken üretilmiştir. Etken üretilen menenjitli hastalar- da *S. pneumoniae* 22 (%47.8), *Haemophilus influenzae* 11 (%23.9), *Neisseria meningitidis* 10 (%21.7), *Streptococcus pyogenes* 2 (%4.3), *Salmonella* subgrup I 1 (%2.2) olarak saptanmıştır. Etken üretilen plevral ampiyemli hastalarda *S. pneumoniae* 21 (%25), *H. influenzae* 1 (%1.2), viridans streptokok 1 (%1.2) olarak saptanmıştır. *S. pneumoniae* üretilen hastaların tanıları Tablo 1'de gösteril- miştir.

Hastaların yaş- ları 1 ay-168 ay ara- sında değişmekteydi (ortalama±SD: 46.3± 44.3 ay, medyan yaş: 30 ay). Hastaların

**Tablo 2. İnva- zif Pnömokok İnfeksiyonlu Hastaların Yaşlarına Göre Tanılarının Dağılımı**

	Pnömoni/ Plevral Ampiyem		Menenjit		Diğer		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
1- 24 ay	8	(36.4)	12	(54.5)	2	(9.1)	22	(43.1)
25-60 ay	13	(81.2)	2	(12.5)	1	(6.2)	16	(31.4)
≥ 61 ay	4	(30.8)	8	(61.5)	1	(7.7)	13	(25.5)
<b>Toplam</b>	<b>25</b>	<b>(49)</b>	<b>22</b>	<b>(43.1)</b>	<b>4</b>	<b>(7.8)</b>	<b>51</b>	<b>(100)</b>

**Tablo 3. Streptococcus pneumoniae Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu**

Antibiyotik Duyarlılığı	İzolot sayısı	(%)
Penisilin		
Dirençli	1	(1.96)
Orta dirençli	4	(9.8)
Duyarlı	46	(90.19)
Seftriakson		
Dirençli	1	(1.96)
Duyarlı	50	(98)
Eritromisin		
Dirençli	6	(11.8)
Duyarlı	45	(88.2)
TMP-SMX		
Dirençli	19	(37.2)
Duyarlı	32	(62.8)
Vankomisin		
Dirençli	0	(0)
Duyarlı	58	(100)

34' ü (% 66) erkek, 17' si (% 33), erkek/kız: 2/1 olarak belirlenmiştir. 22 hasta 1-24 ay arasında, 16 hasta 25-60 ay arasında, 13 hasta 61 ay ve üstündeydi. Hastaların yaşlarına göre tanılarının dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Pnömoni/plevral ampiyemli hastaların yaşları 3-168 ay arasında değişiyordu (Ortalama  $\pm$  SD: 43.7  $\pm$  34 ay, medyan yaş: 48 ay). Menenjitli hastaların yaşları 1-144 ay arasında değişiyordu (Ortalama  $\pm$  SD: 47.8  $\pm$  50 ay, medyan yaş: 16.5 ay). Menenjitli hastaların yaşlarının, pnömoni/plevral ampiyem tanısı alan hastalara göre daha küçük olduğu saptanmıştır (p=0.007). Diğer tanılar alan hastaların yaşları 7-168 ay arasında değişmekteydi (Ortalama  $\pm$  SD: 54.7  $\pm$  76.1 ay, medyan yaş: 22 ay).

Kültürlerin 50'si (%98) hastaların hastaneye yatırıldıkları gün alınmıştır. İyileşmeyen pnömoni nedeniyle bronkoskopi yapılan ve BAL sıvısında çoklu dirençli *S. pneumoniae* üretilen 1 (%2) hastanın kültürü hastaneye yatırıldıktan 72 saatten sonra alınmıştır.

Penisilin direnci 51 *S. pneumoniae* suşunun 5'inde (% 9.8) saptanmıştır. Orta düzey penisilin direnci izolatların 4'ünde (%7.8), yüksek düzey penisilin direnci birinde (%1.96) saptanmıştır. Penisilin MIC değerleri 0.008-32 mg/ml arasında değişmekteydi. Bu hastaların tanıları menenjit, plevral ampiyem ve endokarditi. Seftriakson direnci izolatların sadece birinde (%1.96) saptanmıştır. Seftriaksona dirençli olan suş aynı zamanda yüksek düzey penisilin direnci, eritromisin ve TMP/SMZ direnci göstermekteydi ve iyileşmeyen pnömoni bir hastanın BAL sıvısında üretilmiştir. Seftriakson MIC değerleri 0.016- 256 mg/ml arasında değişmekteydi. Eritromisin direnci 6 (%11.8) izolatta, TMP/SMZ direnci 19 (%37.2) izolatta belirlenmiştir. Penisiline duyarlı suşlarda eritromisin direnci %11.1 (5/45), TMP/SMZ direnci %31.1 (14/45) olarak bulunmuştur. Penisiline orta dirençli suşlarda eritromisin direnci saptanmazken, kotrimoksazol direnci %80 (4/5) olarak bulunmuştur. Penisiline yüksek düzey direnç gösteren izolat ise aynı zamanda seftriaksona, eritromisine ve kotrimoksazole di-

renliydi. Vankomisine dirençli suş saptanmamıştır. *S. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu Tablo 3'te gösterilmiştir.

1-24 ay arasındaki hastalardan üçünde (%13.6), 25-60 ay arasındaki hastalardan birinde (% 6.3), 61 ay ve üstündeki hastalardan birinde (%7.7) penisilin direnci saptanmıştır. Penisilin direnci ile yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=719). Eritromisin ve kotrimoksazol dirençleriyle de yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0.385, p=0.422)

Pnömoni/plevral ampiyem tanısı konulan hastalardan üçünde (%12), menenjit tanısı konulan hastalardan birinde (%4.5) ve endokarditli bir hastada penisilin direnci saptanmıştır. Penisilin direnci ile hastaların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.361). Eritromisin ve kotrimoksazol dirençleriyle de hastaların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0.532, p=0.724).

Erkek hastaların dördünde (%11.8), kız hastaların birinde (%5.9) penisilin direnci saptanmıştır. Penisilin direnci ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.5). Eritromisin ve kotrimoksazol dirençleriyle de cinsiyet arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0.5, p=0.393).

Plevral ampiyem, menenjit ve sepsis tanısı alan hastalar ampirik tedavi olarak seftriakson almaktaydı. Bu hastalardan hiçbirinde seftriakson direnci saptanmadığından antibiyotik tedavilerinde değişiklik yapılmamıştır. Pnömoni tanısı alan dört hastadan üçü ve yumuşak doku apsesi tanısı alan iki hasta ampirik ampisilin-sulbaktam tedavisi almaktaydı. Bu hastalardan hiçbirinde penisilin direnci saptanmadığından antibiyotik tedavilerinde değişiklik yapılmamıştır. İyileşmeyen pnömoni nedeniyle bronkoskopi yapılan hasta sırasıyla ampisilin-sulbaktam ve amikasin, seftriakson ve amikasin, imipenem ampirik tedavileri almıştı. BAL sıvısının kültüründe imipenem dahil çoklu dirençli pnömokok üretilmesiyle hastanın tedavisi vankomisin olarak değiştirilmiş ve iyileşme sağlanmıştır. Endokardit tanısı alan hasta ampirik ampisilin-sulbaktam ve amikasin almaktaydı. Kan kültüründe penisiline orta dirençli pnömokok üretilmesiyle hastanın tedavisi seftriakson ve amikasin olarak değiştirilmiş ve iyileşme sağlanmıştır.

Çalışmaya alınan 51 hastanın biri kaybedilmiştir. Kaybedilen hastanın tanısı plevral ampiyemdi ve plevral sıvı kültüründe penisiline duyarlı *S. pneumoniae* üretilmiştir. Diğer hastalar sağlıklı olarak taburcu edilmiştir.

### İrdeleme

İnvazif pnömokok infeksiyonlarının incelendiği 25 aylık süreyi ve 51 hastayı kapsayan çalışmamızda en sık klinik formun plevral ampiyem/pnömoni olduğu, bunu menenjitin izlediği saptanmıştır. Pnömoni hastalarda *S. pneumoniae* daha çok plevral sıvı kültürlerinde üretilmiştir. Uruguay ve Arjantin'de 3 yılı kapsayan retrospektif 5 yaşından küçük 274 invazif pnömokok infeksiyonlu hastanın incelendiği bir çalışmada da, en sık tanının pnömoni olduğu saptanmıştır. Ancak hastaların sadece 59'unda (%22) *S. pneumoniae* plevral sıvıdan üretilmiştir (9). Pnömokoksik pnömonide plevral ampiyem ortaya çıkma insidansı %2-8 olarak bildirilmiştir. Amerika'da yapılan pediatrik çok

merkezli pnömokoksik sürveyans çalışmasında 254 pnömonili hastanın sadece 35' inde (% 13.8) plevral ampiyem saptanmıştır (10). Çalışmamızın yapıldığı sürede ünitemizde plevral ampiyemli ve ampiyemsiz pnömoni tanısı alan hasta sayısı benzer olduğundan, ampiyemi olmayan pnömonili hastalarda mikrobik etyolojinin belirlenmesinin yetersiz olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızın pnömonili hastaların prospektif olarak incelendiği bir çalışma değil, pnömokok üretilen hastaların incelendiği bir çalışma olmasının, bu sonucu etkilediği düşünülmüştür. Amerika'da yapılan 6 yaş ve altındaki *S. pneumoniae*'nin neden olduğu invazif hastalıklı çocukların altı yıllık sürveyans çalışmasında, 4 105 suş toplanmış ve hastaların en sık tanılarının bizim çalışmamızdaki oranlara benzer olarak pnömoni (%44.1) ve menenjit (%41.1) olduğu belirlenmiştir (2). Finlandiya'da yapılan 0-15 yaş çocuklardaki bütün invazif pnömokoksik infeksiyonların, ulusal çaptaki prospektif sürveyans çalışmasında en sık klinik antiteler, gizli bakteriyemi %69, pnömoni %15, menenjit %11 oranlarında bulunmuştur (11). Çalışmamızda gizli bakteriyemi tanısı alan hasta olmamasının, sadece hastaneye yatırılan hastaları kapsamı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Hindistan'da dört yıl boyunca invazif pnömokok infeksiyonlarının incelendiği ve erişkin hastaları da kapsayan bir çalışmada birinci sıklıkta (% 37.8) menenjit, bunu izleyerek pnömoni (%29.6) tanıları konulmuştur (12).

Pnömoni, menenjit, gizli bakteriyemi dışında pnömokoklarla ilişkili diğer fokal infeksiyonlar çeşitli çalışmalarda düşük oranlarda bildirilmiştir. Finlandiya'da yapılan çalışmada total 452 invazif pnömokoksik infeksiyon arasında diğer fokal infeksiyonların (selülit, peritonit, artrit, osteomyelit, endokardit) oranı %6 olarak bulunmuştur (11). Hindistan'da yapılan çalışmada 314 invazif pnömokok infeksiyonu arasında diğer fokal infeksiyonlar (plevral ampiyem, yumuşak doku apsesi, perikardit, artrit) %18.2 oranında bildirilmiştir (12). Amerika'da yapılan bir çalışmada diğer infeksiyonlar arasında deri ve yumuşak doku infeksiyonları, mastoidit, endokardit, epiglotit, serebellar apseler, santral kateter infeksiyonu ve apandisit bildirilmiştir (3). Latin Amerika'da yapılan bir çalışmada diğer tanılar arasında peritonit ve artrit %6.9 oranında bildirilmiştir (2). İsrail'de yapılan bir çalışmada diğer infeksiyon olarak % 3 oranında selülit bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da pnömoni ve menenjit dışındaki diğer tanılar sepsis, endokardit ve yumuşak doku apsesi olarak ve diğer çalışmalardaki oranlara benzer olarak düşük oranda (toplam %7.8) bulunmuştur. Bir vakada saptadığımız infektif endokardit nadiren bildirilen bir tanıdır. Penisilin kullanımı girmesiyle pnömokoksik endokarditin, tüm infektif endokarditler arasındaki insidansın yaklaşık %10'dan, %1'e düştüğü bildirilmiştir (13). Ancak penisiline dirençli pnömokokların artmasıyla infektif endokarditin ampirik başlangıç tedavi seçeneklerinde göz önüne alınması gerekmektedir (13). Bizim endokarditli hastamızdan üretilen *S. pneumoniae* suşu da penisiline orta düzeyde dirençli olarak belirlenmiş ve tedavi değişikliği yapılmıştır. Çalışmamızda sadece 1 (%1.96) vakada saptadığımız sepsis tanısı, diğer çalışmalarda % 7.5-% 17.4 oranlarında bildirilmiştir (2,6). Ancak bizim menenjitli hastalarımızın beşinin, ampiyemli hastalarımızın ikisinin kan kültürlerinde de üreme olmuş, bu hastalar menenjit ve plev-

ral ampiyem gruplarına dahil edilmiştir.

Çalışmamıza alınan invazif pnömokok infeksiyonlu hastaların medyan yaşı 30 ay idi ve yarısına yakını iki yaşından küçüktü. Bu bulgu gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmaların bulgularıyla benzerdi. Amerika'da 4 105 invazif pnömokokkal izolatan neden olduğu infeksiyonların incelendiği ve sadece 6 yaş ve altındaki hastaların dahil edildiği bir çalışmada vakaların % 78.7' sini iki yaş ve altındaki hastalar oluşturuyordu (2). Amerika'da yapılan diğer çok merkezli pnömokoksik sürveyans çalışmasında, yaşları 7-311 ay arasında değişen 254 hastanın medyan yaşı 21.8 ay olarak bildirilmiştir (10). Amerika'da yapılan, 1255 hastayı kapsayan diğer bir invazif pnömokoksik hastalık çalışmasında, 12 ay ve altında %36.1 ve 12-24 ay arasında %30.4 olmak üzere vakaların çoğunluğu iki yaştan küçük bulunmuştur (3). Finlandiya'da yapılan, 16 yaş altındaki hastaları kapsayan bir çalışmada medyan yaş; 1.60 ay olarak bulunmuştur (11). İsrail'de ülke çapında 25 merkezde yapılan invazif pnömokoksik infeksiyon prospektif sürveyans çalışmasında tanı konulan 479 hastanın medyan yaşı 15 ay, 24 ay ve altındaki hastaların oranı %68 olarak bildirilmiştir (5). Batı Afrika'da invazif pnömokoksik infeksiyon tanısı konulan 103 hastanın ortalama yaşı  $14.5 \pm 10.4$  ay olarak bildirilmiştir (6).

Çalışmamızda pnömoni/plevral ampiyem tanısı konulan hastaların yaşları 3-168 ay olarak değiştiği ve medyan yaşı 48 ay olduğu bulunmuştur. Menenjitli hastaların yaşları 1-144 ay arasında değişiyordu ve medyan yaş 16.5 ay olarak ve pnömonili hastalardan düşük bulunmuştur. Finlandiya'da yapılan çalışmada da pnömonili hastaların yaşları; gizli bakteriyemili, menenjitli ve diğer fokal infeksiyonlu hastaların yaşlarından yüksek bulunmuştur (11). İsrail'de yapılan çalışmada pnömonili, gizli bakteriyemili ve menenjitli hastaların medyan yaşları sırasıyla 22 ay, 15 ay ve 12 ay olarak bulunmuştur (5). Batı Afrika'da yapılan çalışmada pnömonili, menenjitli ve sepsisli hastaların ortalama yaşları sırasıyla;  $15.4 \pm 9.4$  ay,  $12.7 \pm 15.9$  ay ve  $13.2 \pm 7$  ay olarak bulunmuş, pnömonili hastaların yaşlarının diğer gruplardan biraz yüksek olduğu, ancak istatistiksel fark bulunmadığı bildirilmiştir (6).

Çalışmamızda invazif pnömokoksik hastalık tanısı konulan erkeklerin, kızlara göre iki kat fazla sayıda olduğu bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da erkeklerde daha fazla invazif pnömokoksik hastalık geliştiği bildirilmiştir (2, 5, 6, 10, 14). İngiltere'de yapılan çalışmada, 5 yaşın altındaki erkek çocuklarda invazif pnömokok hastalığı ve pnömokok menenjitli riskinin aynı yaştaki kız çocuklardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (1).

Çalışmamızda toplam penisilin direnci ya da penisiline duyarlılık azalması %9.8 oranında saptanmıştır. Penisiline yüksek düzey direnç ve çoklu ilaç direnci ise sadece bir (%1.96) vakada saptanmıştır. Çeşitli ülkelerde çocukluk yaş grubunda yapılan çok merkezli çalışmalarda invazif pnömokok infeksiyonlarında penisilin direnci ve çoklu ilaç direnci çok değişkendir. Uruguay ve Arjantin'de %46 orta düzey, %54 yüksek düzey penisilin direnci, Güney Afrika'da toplam penisilin direnci % 32.4, yüksek düzey direnç %2, Amerika'da orta düzey direnç %9, yüksek düzey direnç %6, Finlandiya'da 1985-1989 yıllarında %0, Hindistan'da orta düzey direnç %1.3, yüksek düzey direnç %0 olarak bil-

dirilmiştir (9-12,15). Amerika'da 1993-1996 yılları arasında penisiline duyarlı olmayan suşların %14'ten, % 21' e yükseldiği bildirilmiştir (3). Penisilin direncinin en yüksek düzeylerde olduğu İspanya'da 1990-1996 yıllarını kapsayan bir çalışmada penisiline duyarlılığı azalmış suşların oranı % 35.4 bulunmuştur (16). İspanya'da 1989-1995 yıllarını kapsayan diğer bir çalışmada penisiline orta düzey direnç %44, yüksek düzey direnç %14 olarak bildirilmiştir (17). İngiltere'de yapılan bir çalışmada penisilin direnci % 4.6 olarak bildirilmiştir (1). İtalya'da yapılan, iki yıllık süreyi kapsayan, sadece meningeal izolatların incelendiği bir çalışmada penisilin direncinin %9.5 olduğu ve çalışmanın birinci yılında %5 iken, 2. yılda %13'e çıktığı saptanmıştır (14). Amerika'da CDC'nin aktif bakteriyel sürveyans programı kapsamında 1995-1998 yıllarında yapılan bir çalışmada penisiline orta düzey direnç %10, yüksek düzey direnç %14 olarak bulunmuştur (18). İsrail'de prospektif dokuz yıllık bir çalışmada penisiline duyarlılığın 2.5 kat artarak, %21.8' e ulaştığı bildirilmiştir (19). Ülkemizde çocuklarda yapılmış, aktif, prospektif, çok merkezli bir invazif pnömokoksik enfeksiyon sürveyans çalışması yoktur. Erişkin/çocuk karma seriler, değişik antibiyotik duyarlılık yöntemlerine dayalı ve nazofaringeal izolatlarının da dahil edildiği çeşitli çalışmalarda penisiline orta düzey direnç %8.3-40.3, yüksek düzey direnç %0-43.7, toplam direnç %9.7-54.1 gibi değişen oranlarda bildirilmiştir (4). Ankara'da 1997-2002 yıllarını kapsayan 38 invazif pnömokok suşunun dahil edildiği bir çalışmada orta düzey penisilin direnci %36.84, yüksek düzey penisilin direnci %2.63 olarak bildirilmiştir (20).

Çalışmamızda seftriakson direnci, penisiline yüksek düzey direnç ve çoklu ilaç direnci gösteren bir izolatta (%1.96) saptanmıştır. Eritromisin direnci %11.8, kotrimoksazol direnci %37.2 olarak ve penisilin duyarlı suşlarda da eritromisin ve kotrimoksazol direnci saptanmıştır. Amerika'da yapılan çok merkezli üç yıllık sürveyans çalışmasında seftriaksona orta düzey direnç %3, yüksek düzey direnç %2 olarak ve üç yılda üç kat arttığı saptanmıştır (10). Finlandiya'da yapılan ve bütün izolatların penisiline ve sefuroksime duyarlı bulunduğu çalışmada, eritromisin direnci %3, kotrimoksazol direnci %12 bulunmuştur (11). Hindistan'da yapılan çalışmada sefalosporin direnci saptanmazken, kotrimoksazol direnci % 56 kadar yüksek bulunmuştur (12). İspanya'da yapılan çalışmada sefotaksim direnci %21.7, eritromisin direnci % 16.7 olarak bulunmuştur (16). İtalya'da yapılan çalışmada seftriakson direnci %0.7, orta düzeyde saptanan eritromisin direnci %28.3, yüksek düzey kotrimoksazol direnci %11.6, orta düzey kotrimoksazol direnci %19 bulunmuş, araştırmacılar eritromisin direncinin yüksekliğinin son yıllarda İtalya'da fazla makrolid kullanımına bağlamışlardır (14). CDC' nin aktif sürveyans çalışmasında eritromisin direnci %15, kotrimoksazol direnci %29 bulunmuştur (18). Bu çalışmada bizim bulgularımızın tersine, penisiline duyarlı suşlar genellikle diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur (18). Atlanta'da yapılan, aktif, popülasyona dayalı sürveyans çalışmasında beş yıllık sürede makrolid direncinin %16'dan % 32' ye çıktığı saptanmış ve bu artışın *mefE* determinantının yayılması ile ilişkisi ortaya konmuştur (21). İngiltere' de yapılan bir çalışmada

eritromisin direnci %12 olarak bildirilmiştir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalarda seftriakson direnci %0-14, eritromisin direnci %0-22, kotrimoksazol direnci %5-75.3 olarak bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda olduğu gibi, ülkemizden ve diğer ülkelerden yapılan çalışmalarda vankomisin direnci bildirilmemiştir (4,18).

Çalışmamızda *S. pneumoniae*'nin penisiline direnci ile pnömöni ve menenjit tanıları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bir çalışmada menenjitli hastalarda diğerlerine göre ilaç direnci daha az bulunmuştur. Araştırmacılar bunun literatürde sık görülen bir ilişki olmadığını, tesadüfi bir bulgu olabileceğini, ancak menenjitin hızlı bir hastalık olması nedeniyle hastaların önceden antibiyotik alma olasılığının daha az olduğu, önceki antibiyotik kullanımının da dirençli pnömokoksik enfeksiyon riskini artırdığını belirtmişlerdir (9).

Çalışmamızda hastaların cinsiyeti ile penisilin direnci arasında ilişki saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda ortaya konmuş olan, önceki antibiyotik kullanımının penisilin direnci üzerine etkisi bizim çalışmamızda araştırılmamıştır (3,22).

Çalışmamızda ampirik seftriakson tedavisi alan menenjitli, plevral ampiyemli ve sepsisli hastalarda tedavi başarısızlığı gelişmemiş ve bu hastalarda seftriakson direnci saptanmadığı için tedavi değişikliği de gerekmemiştir. Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi penisiline duyarlı *S. pneumoniae*'nin neden olduğu menenjitin tedavisinde 100 mg/kg tek doz seftriakson tedavisinin etkili olduğu, penisilin duyarlı olmayan fakat seftriaksona duyarlı organizmalar için günde iki kez tedavinin seçilmesini önermektedir (8). Pnömöni ve yumuşak doku enfeksiyonu tanısı konulan hastalarımızda ampisilin-sulbaktam ile tedavi başarısızlığı gelişmemiştir. Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi menenjit dışındaki invazif pnömokok enfeksiyonları için sefuroksim tedavisini önermektedir. Eğer penisilin direnci saptanırsa antibiyotik tedavisi değişikliğinin MIC değerine değil, klinik yanıtla bağlı olması gerektiğini önermektedir (8). Hastane enfeksiyonu olarak çoklu dirençli pnömokoksik pnömöni tanısı alan hastamız da ampirik tedaviye klinik yanıtızsızlık nedeniyle vankomisin tedavisi gerekmiştir. Endokarditli hastamız, ampirik tedaviye yanıtızsızlık ve penisiline orta düzey direnç gösteren *S. pneumoniae* saptanması nedeniyle tedavi değişikliği gerektirmiştir. Bu hasta, infektif endokarditin ampirik tedavisinde penisiline duyarlılığı azalmış pnömokokların gözönüne alınması görüşünü desteklemiştir (13).

Bazı çalışmalarda invazif pnömokoksik enfeksiyonlarda komplikasyonlar, yoğun bakım gereksinmesi, tedaviye yanıt ve mortalite açısından penisiline duyarlı olanlarla, olmayanlar arasında fark bulunmadığı bildirilmemiştir (3,22). Bizim mortalite ile sonuçlanan olgumuzda da penisiline duyarlı *S. pneumoniae* enfeksiyonu olması, bu çalışmaların bulguları ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, birimizde pnömöni ve menenjitin en sık nedeninin *S. pneumoniae* olduğu, *S. pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonlar arasında birinci sıklıkta pnömöni/plevral ampiyem, ikinci sıklıkta menenjit olduğu, bunları yumuşak doku apsisi, sepsis ve endokarditin izlediği, invazif enfeksiyonların erkek çocuklarda iki kat fazla ortaya

çıkığı, menenjitin yaşı daha küçük olanlarda ortaya çıktığı belirlenmiştir. İnvazif infeksiyonlara neden olan *S. pneumoniae* izolatlarında total penisilin direnci %9.8 (orta düzey direnç % 7.8, yüksek düzey direnç % 1.96), seftriakson direnci %1.96, eritromisin direnci %11.8, kotrimoksazol direnci %37.2 olarak saptanmıştır. Penisiline duyarlı izolatlarda seftriakson direnci yokken, eritromisin ve kotrimoksazol direnci olduğu saptanmıştır. Vankomisine direnç saptanmamıştır. Penisiline ve diğer ilaçlara direncin hastanın yaşı, cinsiyeti, tanısı ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Plevral ampiyem, menenjit ve sepsisli hastalarda ampirik olarak başlanan seftriakson tedavisinin; pnömoni ve yumuşak doku apsesi olan hastalara ampirik olarak başlanan ampisilinsulbaktam tedavisinin uygun olduğu, endokarditli hastalarda başlanan ampirik tedavide penisilin dirençli pnömokokların göz önüne alınması gerektiği düşünülmüştür.

### Kaynaklar

1. Sleeman K, Knox K, George R, Miller E, *et al.* Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications. *J Infect Dis* 2001; 183:239-46
2. Di Fabio JL, Castaneda E, Agudelo CI, *et al.* Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 959-67
3. Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ, *et al.* Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 1998; 102:538-545
4. Çiftçi E, Doğru Ü. Streptococcus pneumoniae'da penisilin direnci: Türkiye'deki durum. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm* 2000; 53:57-64
5. Dagan R, Englehard D, Piccard E. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel. *JAMA* 1992; 268:3328-32
6. O' Dempsey TJ, Mcardle TF, Lloyd-Evans N, *et al.* Pneumococcal disease among children in a rural area of West Africa. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:431-7
7. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckanberger PC, Winn WC, eds. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Fourth ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:431-67
8. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. *Pediatrics* 1997; 99: 289-99
9. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, *et al.* *Pediatrics* 1999; 103:409-13
10. Tan TQ, Mason EO, Barson WJ, *et al.* Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae. *Pediatrics* 1998; 102:1369-75
11. Eskola J, Takala AK, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992; 268:3323-7
12. Invasive Bacterial Infection Surveillance (IBIS) Group, International Clinical Epidemiology Network (INCLEN): Prospective multicenter hospital surveillance of Streptococcus pneumoniae disease in India. *Lancet* 1999; 353: 1216-1221
13. Siegel M, Timpone J. Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae endocarditis: a case report and review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 972-4
14. Pantosti A, D'Ambrosio F, Tarasi A, Recchia S, Orefici G, Mastrantonio P. Antibiotic susceptibility and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae causing meningitis in Italy, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1373-9
15. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 885-890
16. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Perez A, Casal J. Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3447-54
17. Ramos JT, Saavedra J, Ruiz-Contreas J, Bravo J, Sanz F, Noriega AR. Invasive antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in children in Madrid. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:252-5
18. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, *et al.* Increasing prevalence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343:1917-24
19. Fraser D, Givon-Lavi N, A Decade (1989-1998) of pediatric invasive pneumococcal disease in 2 populations residing in 1 geographic location: implications for vaccine choice *Clin Infect Dis* 2001; 33: 421-427
20. Uysal G, Üstünsalih Y, Oskovi H. İnvaziv pnömokok enfeksiyonlarında penisilin direnci. *In: 25. Pediatri Günleri Program ve Özet Kitabı*, Nisan 2003:158
21. Gay K, Baughman W, Miller Y, *et al.* The emergence of Streptococcus pneumoniae resistant to macrolide antimicrobial agents: A 6-year population-based assesment. *J Infect Dis* 2000; 182: 1417-24
22. Moroney JF, Fiore AE, Patterson JE, *et al.* Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumoniae in the era of antibiotic resistance *Clin Infect Dis* 2001; 33:797-805