

Sivas Bölgesinde Hastalık Etkeni Pnömonoklarda Direnç

Hakan Erdem¹, Oral Öncül², Şaban Çavuşlu², Alaaddin Pahsa³

Özet: *Streptococcus pneumoniae* hemen her dokuda infeksiyon oluşturabilen bir mikroorganizmadır. Bu çalışmada Sivas şehir merkezinde hizmet veren mikrobiyoloji laboratuvarlarından izole edilen hastalık etkeni 40 *S. pneumoniae* suşu irdelenmiştir. Disk difüzyon yöntemi ile oksasilin, eritromisin, klindamisin, vankomisin, rifampisin, levofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığı araştırılmış; oksasiline dirençli 10 suşta Etest® ile MİK tayini yapılmıştır. Bunlardan 2'si penisiline duyarlı; 1'i penisiline yüksek düzeyde, 7'si ise orta düzeyde dirençli bulunmuştur. Suşlarımızdan 3'ü eritromisine, 1'i klindamisine, 16'sı ise kotrimoksazole dirençli idi. Çalışmamızda vankomisin, rifampisin ve levofloksasin direnci görülmemiştir.

Anahtar Sözcükler: Pnömonok, antibiyotik direnci.

Summary: *Resistance among invasive pneumococci in Sivas province.* *Streptococcus pneumoniae* is a microorganism which causes infection in almost all tissues. In this study 40 invasive *S. pneumoniae* strains isolated in microbiology laboratories settled in Sivas city center were evaluated. Oxacillin, erythromycin, clindamycin, vancomycin, rifampicin, levofloxacin and trimethoprim-sulphamethoxazole susceptibilities were investigated and Etest® strips were applied to 10 oxacillin-resistant strains. Two of them were found to be susceptible while 1 of them was highly and 7 were intermediately resistant. Three strains were resistant to erythromycin, 1 isolate was nonsusceptible to clindamycin and 16 bacteria showed resistance to trimethoprim-sulphamethoxazole. No vancomycin, rifampicin and levofloxacin nonsusceptibility was shown in our study.

Key Words: *Pneumococci, antimicrobial resistance.*

Giriş

Streptococcus pneumoniae, farklı hemen her dokuda infeksiyon oluşturan, ancak akut pürülan menenjit ve pnömoni gibi mortalitesi yüksek infeksiyonlarla dikkati çeken bir mikroorganizmadır. Özellikle yaşlılar, düşünlüğe yol açan hastalığı olanlar ve küçük çocuklarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2).

Pnömonok infeksiyonları yıllarca ampirik penisilin uygulaması ile kolayca tedavi edilebilmiştir. Ancak 1967'den bu yana, Avustralya ve Yeni Gine'den başlayarak penisiline ve diğer antibiyotiklere dirençli izolatların saptanması, bu bakterilerin oluşturduğu infeksiyonların kolayca tedavi edilemeyeceği kuşkusunu ortaya çıkarmıştır. Tüm dünyadan farklı epidemiyolojik veriler bildirilmekle birlikte, pnömonoklarda antibakteriyel ilaçlara karşı yıllar içerisinde giderek artan bir direncin varlığından söz edilmektedir. Pnömonoklarda penisilin direncinin bugüne kadar yükselen bir seyir göstermesi, birçok sağlık biriminin antimikrobiyal ilaç kullanım politikalarını yeniden gözden geçirmesine ve ilaç sektörünün de yeni tedavi arayışlarına neden olmaktadır (1).

Bu çalışmaya Sivas şehir merkezinde hizmet veren mik-

robiyoloji laboratuvarlarından izole edilen hastalık etkeni pnömonok suşları dahil edilmiştir. Çalışmamızda penisiline direncin varlığı ve düzeyi ile diğer antibiyotiklerin direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Sivas Asker Hastanesi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas Numune Hastanesi ve Kızılay Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarından Aralık-Temmuz 2001 döneminde izole edilen 40 hastalık etkeni pnömonok suşu çalışmamıza dahil edilmiştir. Klinik örneklerin kültürü, -hemoliz yapan kolonilerin belirlenmesi, bakterilerin Gram boyaması sonrası mikroskopta incelenerek diplokokların gösterilmesi, katalaz pozitifliğinin ve optokin duyarlılığının ortaya konması ile safrada erime deneyinin olumlu olması sonucu suşlar pnömonok olarak tanımlanmıştır. İzole edilen pnömonok suşlarında oksasilin, eritromisin, klindamisin, vankomisin, rifampisin, levofloksasin ve kotrimoksazol (TMP-SMX) duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırılmış ve oksasiline dirençli suşlarda direnç düzeyi Etest® (AB Bi-disk, Solna, İsveç) yöntemi kullanılarak saptanmıştır. Hastalık materyali olarak klinik bulgular doğrultusunda pnömoni tanısı konulan hastaların balgamı, bakteriyemik hastalardan aseptik olarak, alınan kan ya da kulak akıntısı, apse içeriği ve dakriyosistit sürüntü materyali gibi pürülan eksü-dalar kullanılmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde 2001 yılı NCCLS (3) kriterleri esas alınmıştır. Disklerin potenslerini kaybetmelerini için kapalı kutuda muhafaza edilmeleri sağlanmış, nemli ortamdan korunmuş ve sıvı ile temas etmelerinden ka-

- (1) Sivas Asker Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Sivas
- (2) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul
- (3) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Etlik-Ankara

çınılmıştır. Ayrıca diskleri içeren her kutu açıldığında disk potensleri referans pnömokok suşu ile (*S. pneumoniae* ATCC® 9619) kontrol edilmiştir. Düşük potensli antibiyotik disklerinin çalışma dışı bırakılmasına özen gösterilmiştir.

Sonuçlar

Bu çalışmaya toplam 40 patojen pnömokok suşu dahil edilmiştir. İzolatların 20'si balgamdan, 6'sı kan kültüründen, 7'si dakriyosistit materyalinden, 4 tanesi kulak akıntı materyalinden, 1'i akciğer ve 1'i iskelet kası apsesinden, 1'i de yara kültüründen izole edilmiştir. Bu suşlardan oksasiline dirençli 10 pnömokoka Etes® yöntemi uygulanmıştır. Bunlardan 2'si penisiline duyarlı (MIC, <0.12 µg/ml), 1'i penisiline yüksek düzey dirençli (YDD; MIC, ≥ 2 µg/ml), 7'si ise orta düzey dirençli (ODD; MIC, 0.12-1 µg/ml) bulunmuştur. Suşlarımızdan 3'ü eritromisine, 1'i klindamisine, 16 suş ise TMP-SMX'e dirençli idi. Eritromisine dirençli suşlardan birisi, klindamisin ve TMP-SMX'e; birisi de penisilin ve TMP-SMX'e dirençli idi. Çalışmamızda vankomisin, rifampisin ve levofloksasin direnci saptanmamıştır.

İrdeleme

Penisiline dirençli pnömokoklar tüm dünyada sorun olmaya devam etmektedir. Özellikle, toplu yaşam merkezleri olan yurtlar, askeri kamplar, cezaevleri ve hastanelerde bulunan yetişkinlerde, kimsesizlerde, kreş çocuklarında ve alta yatan hastalığı olan düşükün hastalarda yaşamsal sorunlar oluşturabilmektedir (2,4,5). Bu nedenlerle pnömokoklarda penisilin ve diğer antibiyotik dirençlerinin tanımlanması, direnç değişiminin izlenmesi, uygun antibiyotik seçimi açısından önem taşımaktadır.

Pnömokoklarda giderek artış gösteren penisilin direnci yalnızca ülkemiz açısından değil tüm dünyada sorun haline gelmiştir. ABD'de 1978-1987 yılları arasında CDC'ye ulaşılan 5 000 invazif pnömokok izolatın yalnızca bir tanesi penisiline dirençli iken, bu oran 1991'de 60 katlık bir artışla %1.3 seviyelerine ulaşmıştır (5). Aradan geçen süre boyunca ABD'de bölgeler arası farklı bildirimler bulunmakla birlikte, günümüzde bu oranlar %40-50 düzeylerine erişmektedir. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada 1979'da %4.9 olan penisilin direncinin 1990 yılında %14.4, 1996 yılına gelindiğinde de % 40 düzeyine ulaştığı bildirilmiştir (4,6). Benzer şekilde, Fransa'da da 1984-86 yıllarında penisilin direnci %1.1 iken, 1990 yılına kadar aşamalı bir artış göstererek %12 düzeyine ulaşmış; 1997-1998 döneminde ise %41-55 arasında bildirimler yapılmıştır (6-8). Bizim çalışmamızda ise bölgemizde 1'i (%2.5) penisiline YDD olmak üzere, toplam 8 suşta (%20) penisilin direnci gösterilmiştir.

Ülkemizde TMP-SMX'e %7.4-85, eritromisine %7-13.5, kloramfenikole %3-10, tetraskline %8.7 oranında direnç saptanmıştır (10-15). Çalışmamızda eritromisin direnci %7.5, TMP-SMX direnci %40, klindamisin direnci ise %2.5 saptanırken levofloksasin, vankomisin, rifampisin direnci gösterilememiştir. Bu sonuçlar ülkemiz verileri ile uyumludur. Rifampisin direncinin bulunmaması olumlu bir gösterge olarak kabul edilebilir. Bu antibiyotigin giderek azalan klinik kullanımını sonucu, bakteriler üzerindeki selektif etkinliğin azaldığı, dirençli suşların yerini zamanla duyarlı suşlara bıraktığı düşünülebilir. Aksine, çok fazla kullanılan TMP-SMX'in bölgemiz açısından pnömokok infeksiyonlarında artık yeri olmadığını söylemek pek de yanlış olmaz. Ülkemizde, ne yazık ki bugüne kadar yapılan çalış-

maların çoğunluğu penisilin ekseni olarak yürütülmüştür (10-17). Bununla birlikte, diğer antibiyotiklere dönük kapsamlı epidemiyolojik verilere de ulaşılması ve penisilin dışı antibiyotiklerin kullanım alanlarının yurdumuzda görülen pnömokok infeksiyonları açısından belirlenmesi yerinde olacaktır.

Çoklu ilaç direnci, penisiline direnç gösteren pnömokokların penisilin dışında en az iki non-β-laktam antibiyotiğe daha direnç geliştirmiş olması anlamına gelmektedir (18). Bu durum pnömokoksik infeksiyonların tedavisinde karşılaşılan sorunlardan birisidir. Bölgemizde sadece pnömonili bir hastanın balgamından izole edilen bir suşta (%2.5) çoklu ilaç direncine (penisilin/eritromisin/TMP-SMX) rastladık. Bu oran her ne kadar düşük görünse de, söz konusu izolatın klonal diseminasyon sonucu dominant hale dönüşebileceği varsayılırsa, özellikle ampirik tedavinin başlıca iki seçeneği olan penisilin ve makrolid direncinin gelecekte sağaltımda bölgesel sorunlar oluşturabilme olasılığından söz edilebilir.

Bazı pnömokoklarda eritromisini bakteri dışına pompalayan bir aktif proton eflüks sisteminin varlığı gösterilmiştir. Bunlara M fenotipik bakteriler denilmektedir. Bu bakteriler makrolide dirençli iken, aynı hedef bölgeye etki eden klindamisine duyarlıdır (9). Bunun dışında, ribozomal bölgede oluşan modifikasyonlar sonucu oluşan makrolid, linkozamid ve streptogramin (MLS) kombine direnci ise farklı bir fenotiptir (19). Bizim çalışmamızda eritromisine dirençli 3 suştan 2'si M fenotipik karakterini sergilemektedir. İzole ettiğimiz eritromisine dirençli diğer pnömokok ise MLS tipi direnç fenotipi ile uyumlu olup klindamisine de dirençlidir.

Türkiye'de 1996-1998 döneminde yapılan çalışmalar irdelendiğinde MİK değerleri test edilen toplam 149 pnömokok suşundan 39'unda (%26.2) ODD ve 8'inde (%5.4) YDD saptanmıştır (10-13,20). Çalışmamızın da dahil olduğu 1999-2001 döneminde ise 137 suştan 34'ünde (%25) ODD ve 5'inde (%3.6) ise yüksek düzey direnç saptanmıştır (21). Peki, penisilin direncindeki artışta bir durağanlığın görülmesi dirençli ve duyarlı izolatlar arasında oluşmuş muhtemel dengeye mi, çalışmalarımızın standardizasyon sorunlarına mı, yoksa veri eksikliğine mi bağlanmalıdır? Bu soruların cevabı henüz açık olmamakla birlikte, direnç trendinin ortaya konulabilmesi için daha fazla tanımlayıcı ve bölgesel düzeyde yinelenen araştırmalara gereksinim vardır. Ancak günümüzde, bahsedilen veriler ışığında kabaca denilebilir ki, ülkemizde yaklaşık her dört suştan birisi penisiline dirençli ve bu dirençli izolatların da yaklaşık on-dan biri YDD'dir (4,10-17,22-24).

Şu ana dek dünyada pnömokoklarda saptanmış vankomisin direnci bulunmamaktadır (3,4) Biz de bölgemizde vankomisine dirençli izolat saptamadık. Ancak vankomisine toleran suşların varlığı da bilinmektedir. Teorik olarak, ortaya çıkacak ekstra mutasyonlar sonucu toleran suşlar tam dirençli suşlara dönüşebilir (25). Sonuçta, vankomisinin pnömokoksik infeksiyonlardaki güven verici etkinliğinin kaybedilmemesi çok önemlidir. Bu nedenle glikopeptidleri rastgele ampirik kullanımdan sakınmak gerekmektedir. Yeni kinolonlar, streptograminler, ketolidler, oksazolidinonlar ise son dönemde bulunan ve araştırma aşamasındaki umut verici ilaçlardır (26). Kinolonlarca oluşturulan bakteriyel klirens ile penisilin duyarlılığı arasında bir korelasyon bulunmamaktadır (27,28). Bunun penisiline di-

rençli pnömokok infeksiyonlarının sağaltımında bir avantaj olacağı açıktır. Ülkemizde nadir de olsa levofloksasin direncinden bahsedilmektedir (29). Çalışmamızda kinolon direnci gösterilemeyişi Sivas bölgesi açısından sevindirici bir durumdur. Ancak bu tip etkin antibiyotiklerin salt ticari amaçlarla pazarlanmaları ve solunum yolu infeksiyonlarında ilk tercih olarak sunulmalarının da kısa zamanda direnç gelişimi ile sonuçlanacağı açıktır.

Sistem açısından ise pnömokoklarda direnç artışının en önemli nedenlerini, dirençle mücadelenin yeterince anlaşılmasını, etkin sağlık politikalarının güçlü ilaç sektörleri karşısında aksamaması, halkın ve ne yazık ki hekimlerin antibiyotik kullanımını konusunda yeterince bilgilendirilememesi, riskli çocuk ve ileri yaş grubunu korumak üzere geliştirilen aşılardan henüz uygulamaya konulmaması ve pnömokoksik infeksiyonlarla mücadeleyi verecek ülke kaynaklı referans kuruluşların henüz oluşturulamaması olarak özetlemek mümkündür.

Kaynaklar

1. Austrian R. Streptococcus pneumoniae. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Backlow NR, eds. *Infectious Diseases*. Second ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998:1719-23
2. Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2128-47
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eleventh Informational Supplement*. NCCLS Document M100-S11. Wayne, Pa:NCCLS, 2001
4. Öncül O, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ. Penisiline dirençli pnömokoklar ülkemiz için gerçekler bir sorun mu? *Flora* 1999; 4(Suppl 2):3-23
5. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994; 271(23):1831-5
6. Kornhof, HJ, Wasas A, Klugman KP. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: a South African perspective. *Clin Infect Dis* 1992; 15:84-94
7. Geslin P, Buu-Hoi A, Fremaux A, Acar JF. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an epidemiological survey in France, 1970-1990. *Clin Infect Dis* 1992; 15:95-8
8. Geslin P. Resistance du pneumocoque aux antibiotiques. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1992; 7:29-31
9. Schmitz FC, Verhoef J, Fluit AJ, SENTRY Participants Group. Comparative activity of 27 antimicrobial compounds against 698 Streptococcus pneumoniae isolates originating from 20 European university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 450-3
10. Ak Ö, Oltan N, Ersöz G, Özer S. Steril bölgelerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin ve eritromisin direnci. *Flora* 1999; 4:187-9
11. Gönüllü N, Berkiten R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin ve sefotaksim MİK değerleri. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1999; 29:47-50
12. Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HE. Penisilin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:440-1
13. Kansak N, Öksüz L, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K. Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 1998; 12:1-7
14. Öncül O. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direncinin araştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, 1997
15. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K. Penisilin resistance in Streptococcus pneumoniae in Istanbul, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 1995; 1: 150
16. Öztürkeri H, Cerrahoğlu K, Aydılek R. Pnömoni etkeni olarak izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1998; 12:8-12
17. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bül* 1992; 26:307-13
18. Doern GV, Brueggemann AB, Huynh H, Wingers E, Rhomberg P. Antimicrobial resistance with Streptococcus pneumoniae in the United States, 1997-98. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:757-65
19. www.protekt.org
20. Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M, Erdem G, Ecevit Z, Seçmeer G. Çocuklarda hastalık etkeni olan Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30:25-31
21. Erdem H. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direncinin araştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, 2000
22. Mülazımoğlu L, Erdem I, Taşer B, Semerci I, Korten V. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae (penRSP) at day-care centers in Istanbul [Abstract]. In: *7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Vienna, Austria, March 26-30, 1995) Abstracts. Taufkirchen: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1995:62
23. Ertek M, Erol S, Özkurt Z, Taşyaran MA. Akut pürülan menenjitli olgulardan izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının çeşitli antibakteriyel ajanlara duyarlılığı [Özet]. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, Tekeli FA, eds. *XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (8-13 Ekim 2000, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2000:337
24. Erbaş O, Önde U, Kurt B, Açar N, İçten B. Pnömokoklarda penisilin direncinin saptanması. *Ankara Hastanesi Tıp Bül* 1991; 26:219-21
25. Novak R, Henriques B, Charpentier E, et al. Emergence of voncomycin tolerance in Streptococcus pneumoniae. *Nature* 1999; 399: 590-3
26. Harwell JI, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 1998; 117:530-41
27. Bauernfeind A. Pharmacodynamics of levofloxacin and ofloxacin against Streptococcus pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(Suppl C):77-82
28. Fremaux A, Sissia G, Geslin P. In-vitro bacteriostatic activity of levofloxacin and three other fluoroquinolones against penicillin-susceptible and penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(Suppl C): 9-14
29. Ak Ö, Benzonana N, Özer S, Eraksoy H. Türkiye'de izole edilen ilk fluorokinolon dirençli Streptococcus pneumoniae izolatu [Özet]. In: *X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (15-19 Ekim, 2001, Adana) Program Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001: 282