

# *Streptococcus pneumoniae* İnfeksiyonlarında Penisilin Dünü, Bugünü ve Geleceği

Sıla Çetin Akhan

## Giriş

*Streptococcus pneumoniae*, toplumdan edinilmiş pnömoni, akut otitis media, sinüzit, kronik bronşitin akut alevlenmesi ve akut bakteriyel menenjitin en önemli etkenidir. Tedavinin temelini oluşturan penisiline ilk kez 1967'de direnç bildirilmiştir. 1977'de Güney Afrika Cumhuriyeti'nde birden fazla antibiyotiğe direnç gösteren pnömokok suşları, çoğul dirençli pnömokok olarak tanımlanmıştır. Penisilin, tetrasiklin ve eritromisine tek başına veya birlikte direnç 1960'larda, kloramfenikol ve kotrimoksazole ise 1970'lerde ortaya çıkmıştır. Direnç özellikle Kore, İspanya, Macaristan, Güney Afrika Cumhuriyeti, Fransa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yüksek saptanmaktadır. Yıllar içinde birincisi, penisilin ve diğer antimikrobiyalere direnç gelişimi ile; ikincisi, prevalansının spesifik gruplarda (özellikle HIV ve diğer immünoşüpresyona yol açan durumlar) artması ile; üçüncüsü, yaş ortalamasının artmasından dolayı yaşlı kişilerin pnömokok infeksiyonları için daha yüksek risk altında olmaları ile bu bakteriye bağlı infeksiyonların epidemiyolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. Bu durumla mücadelede antibiyotiklerin uygun ve rasyonel kullanımı, direnç değerlerini önemli ölçüde düşürebilir; aşı geliştirme çalışmalarının da korunmada önemli katkıları olabilir (1-3).

## Penisilin Direncinin Tanımı

Penisilin direnci 1 µg'lık oksasilin diskleri ile taranmaktadır. ≥20 mm zon çapı bütün β-laktam antibiyotiklere karşı duyarlı olduğunu göstermektedir. Ancak eğer çapı ≤19 mm ise penisilin ve diğer β-laktam antibiyotiklerin minimal inhibitör konsantrasyonuna (MİK) ayrı ayrı bakılması gerekir (Tablo 1). Hem duyarlı hem de dirençli pnömokoklar için penisilin, maksimal etkisini MİK'in 2-4 kat üzerindeki konsantrasyonlarda göstermektedir. Benzatin penisilin (1.2 milyon Ü, İM) 0.08-0.1 µg/ml, prokain penisilin (600 000 Ü, İM) 1 µg/ml ve kristalize penisilin (24 milyon Ü/gün) 20-100 µg/ml serum düzeyi sağlamaktadır (4).

## Direnç Mekanizmaları

Penisilin direnci, penisilin bağlayan protein (PBP)'lerden bir veya daha fazlasında değişiklik sonucu meydana gelmektedir. Başka bakterilerdeki direnci taşıyan gen parçası kopup pnömokok DNA'sına girmektedir. Direnci taşıyan genlerin transmisyonunda gen parçasının alınacağı bakteri için bir sınır bulunmamaktadır. Örneğin makrolid ve tetrasikline direnci taşıyan gen, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Haemophilus* spp. gibi Gram-negatif bakterilerden de alınabilir. Ama daha sıkça kabul gören bir teori, PBP'lere afinitenin azalmasına neden olan bu DNA parçalarının viridans streptokoklardan alındığı şeklindedir. Bu şekilde günün

birinde enterokoklardan vankomisin direnci de alınabilir. Direncin derecesi, etkilenen PBP'lerin sayısına ve spesifikliğine bağlıdır. Yüksek dirençte, etkilenen PBP'lerin sayısı fazladır; değişiklik tek bir PBP'de değildir. Bu yüzden yüksek direnç oluşması kademe kademe olmaktadır. Penisilin direnç derecesi arttıkça diğer antibiyotiklere, örneğin makrolidler, tetrasiklinler ve kotrimoksazole de dirençte artış olmakta; üç ve daha fazla antibiyotik grubuna direnç söz konusu ise çoğul dirençten söz edilmektedir. Şaşırtıcı olarak, β-laktam direncini kodlayan genlerin alınması morbidite ve mortalitede önemli bir artışa sebep olmamaktadır. Bunun başlıca istisnaları, penisiline duyarlı olmayan pnömokok ile oluşan menenjit ve otitis media'dır (5-7).

*S. pneumoniae* serogrup/serotiplerinin dağılımı, popülasyonun yaşına ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Bu aşı gelişimi ve aşılama stratejilerinin belirlenmesinde önem kazanmaktadır. Penisilin direnci ve çoğul direnç ile en fazla bağlantı gösteren serogrup/serotipler 23,19, 14, 9 ve 6'dır. Düşük dozda günlük ve uzun süreli antibiyoterapinin penisiline dirençli pnömokok taşıyıcılığı riskini artırdığı saptanmıştır. Diğer birçok mikroorganizmaya benzer şekilde pnömokoklar da nazofarinkste kolonize olurlar. Bu, yaşamın ilk günlerinde başlar ve okul öncesi dönemde en yüksek düzeye ulaşır. Sağlıklı çocukların %20-40'ı ve sağlıklı erişkinlerin de %5-10'unda kolonizasyon saptanmaktadır. Pnömokok kolonizasyonu ve infeksiyon görülme sıklığı kış döneminde daha fazladır. Taşıyıcılık oranı yüksek olmasına karşın pnömokok infeksiyonlarına taşıyıcılık ile paralellik gösterecek düzeyde sık rastlanmaz. Bunun nedeni taşıyıcılık durumunun kalıcı olmayışıdır. Risk faktörleri olarak toplu halde yaşanan yerler dışında, orak hücreli anemi, lökopeni, sigara kullanımı, HIV infeksiyonu, splenik disfonksiyon veya splenektomi, alkolizm, siroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, multipl myelom, lenfoma gibi altta yatan hastalıklar sayılmaktadır. HIV infeksiyonlarında pnömokok infeksiyonlarına bağlı ölümlerin 200 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (1,2).

## Diğer Antibiyotiklere Direnç

*S. pneumoniae*'nin penisilin için MİK artışı varsa, bu diğer β-laktam antibiyotiklere de değişik derecelerde artan MİK ile direnç göstereceği anlamındadır. Penisilin MİK'i amoksisilin, sefotaksim, seftriakson, sefpirom ve sefepim MİK'leri ile karşılaştırıldığında genellikle 1-2 dilüsyon düşük bulunur. İmipenem ve meropenem MİK'leri ise sefotaksime göre 1-2 dilüsyon daha düşüktür.

Son 40 yıl içinde *S. pneumoniae* çeşitli sınıftan antibiyotiklere dirençli bulunmuştur. Bunun tek istisnası, vankomisin ve teikoplanin olmuştur (8). Rifampisine direnç de ancak birkaç suşta saptanmıştır. Diğer yandan sefalosporinlerden seftazidim, sefaklor ve sefiksimin penisiline dirençli pnömokok suşlarına karşı aktivitesi çok azdır (2).

İnfeksiyon bölgesindeki ilaç konsantrasyonunun MİK'e

**Tablo 1. *Streptococcus pneumoniae* İçin Penisilin ve Diğer Antibiyotiklerin MİK Değerleri**

MİK	Duyarlı	Orta Dirençli	Dirençli
Penisilin	≤0.06 µg/ml	0.1-1 µg/ml	≥2 µg/ml
Amoksisilin	} ≤0.5 µg/ml	} 1 µg/ml	} ≥2 µg/ml
Sefuroksim aksetil			
Seftriakson			
Sefotaksim			
Sefepim			

oranı olarak tanımlanan terapötik indeks, önemli bir parametredir. Menenjitte uygun parametre, bakteriyi öldüren, yani minimal bakterisid konsantrasyon (MBK)'dur. Penisilin ve diğer çoğu β-laktam antibiyotik için terapötik indeks, 10 kat ve üstü olarak kabul edilmektedir. Üstelik β-laktam antibiyotiklerin bakterisid aktivitesi ve etkinliği, MİK'in üzerinde kaldığı zamana bağlıdır (zaman>MİK), ki bu da doz aralığının en az %40-50'si olmalıdır. Tersine, aminoglikozid ve kinolonlarda etkinlik yüksek pik yaptığı konsantrasyona ve uzamış postantibiyotik etkiye bağlıdır. Beyin-omurilik sıvısı (BOS)'ndaki penisilin düzeyi orta derecede dirençli suşların MİK'ine yakın, hatta biraz daha düşüktür. Bu menenjitteki penisilin tedavisindeki başarısızlığı nedenini açıklamaktadır (9,10). Eğer pnömoni veya bakteriyemi gibi santral sinir sistemi dışında bir infeksiyon söz konusu ise bu durumda penisilin tedavisi, tedavi başarısızlığı ve yüksek mortalite ile sonuçlanmaktadır. Bu da penisilin serum ve akciğer dokularında ulaştığı düzeyin yüksek olması ile açıklanmaktadır. Menenjit dışındaki infeksiyonlarda MİK ≤2 µg/ml bulunduğu penisilin tedavisine iyi cevap vermektedir. Aynı nedenle sefotaksim ve seftriakson için de MİK değerleri aynı şekilde kabul edilebilir. Menenjit dışındaki infeksiyonlarda tedavi başarısızlığı bildirilmemiştir. β-laktam antibiyotiklere duyarlı olmaması, klinik cevapsızlık ile korele değildir. Bununla birlikte bilinmesi gereken önemli bir nokta, penisiline dirençli suşlara etkinliği çok az olan sefaklor, sefiksim veya seftazidimin pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaması gerektiğidir.

### Pnömoni

Pnömokoklar toplum kaynaklı pnömonilerin en sık nedenidir (%25-40). Pnömoni vakalarında etken, ancak %50 oranında saptanabilmektedir. 504 ispatlanmış pnömokok pnömonisini kapsayan 10 yıllık prospektif çalışmada, yüksek doz penisilin ile penisiline duyarlı ve dirençli suşlar ile infeksiyonu olanlar ve seftriakson ile sefaloprinlere duyarlı ve dirençli suşlar ile infeksiyonu olanlar, mortalite açısından karşılaştırıldığında, β-laktam direncinin derecesinin artması mortaliteyi artırmamıştır (11).

Klinik, radyolojik ve balgam incelemesi ile pnömokok pnömonisi düşünülen ve ayakta tedavi edilebilecek pnömoni vakalarında direnç durumunun da göz önüne alınması ve yüksek doz amoksisilin 50 mg/kg/gün tedavi seçeneğini oluşturur. Kronik bronşiti olan kişilerde etkenin *Haemophilus influenzae* olabileceği düşünülerek, antibiyotik tedavisi amoksisilin/klavulanik asid 3x1 gr şeklinde başlanabilir. Oral sefuroksim 3x750 mg ya da penisilin allerjisi söz konusu ise makrolidler, örneğin eritromisin 4x500 mg veya klaritromisin 2x500 mg seçilebilir. Oral antibiyotikleri tolere

edemeyen hastalara, prokain penisilin 2x1, 200 000 Ü, İM verilebilir. Atipik pnömoni ile pnömokok pnömonisi arasında ayırımı konusunda şüphe varsa makrolid seçilebilir. Ancak bilinmesi gereken, birçok ülkede eritromisine dirençli pnömokokların bulunduğu ve bu suşlar yeni makrolidlere de çapraz direnç gösterir. Direncin yüksek olması nedeniyle kotrimoksazol de makrolidlere bir alternatif oluşturmamaktadır.

Ağır pnömoni vakalarında (hastanede yatarak tedavi gerektiren, 50 yaşın üzerinde ve mortaliteyi artıracak komorbid şartları taşıyan kişilerde) İV penisilin G tedavisi tercih edilmelidir. Eğer *Legionella* spp. veya atipik bir etken ekarte edilemiyorsa eritromisin 4x1 gr eklenebilir.

Parenteral tedavi gerektiren pnömokok pnömoni veya sepsiste tedavi, penisiline duyarlı suşlarda penisilin G; orta derece penisilin direncinde yüksek doz penisilin G ve penisilin direnci olanlarda ise seftriakson/sefotaksim şeklinde söylenebilir. 200 000 Ü/kg/gün penisilin G tedavisi yüksek düzeyde kan ve akciğer doku düzeyi sağlar. β-laktam antibiyotiklerin etkinliği bilindiğinden vankomisin eklenmesinin ek bir yararı yoktur. Pnömonide tedavi süresi 3-5 gün parenteral tedavi + 3-5 gün oral tedavi şeklinde olup, afebril olduktan sonra beş gün olarak kabul edilmektedir. İlk doz penisilinden birkaç saat sonra pnömokoklar balgamdan kaybolur.

Ampirik başlanan penisilin tedavisinin ardından MİK ≥4 µg/ml saptanırsa tedavi kararı klinik cevap oluşturur. 48 saatte hastada tedaviye cevap alınmışsa laboratuvar da dirençli bile saptansa tedaviye devam önerilmektedir. Açık bir cevap alınamamışsa antibiyogram duyarlılığına göre tedavi seçimi yapılmalıdır. Yeni kinolonların alternatif oluşturdıkları da savunulmaktadır. Toplumdan edinilmiş pnömonilerde ampirik tedavide yeni kinolon, karbapenem veya glikopeptidlerin seçilmemesi direnç açısından önemlidir. Bugün için yeni kinolonlarda (trovafloksasin, grepafloksasin, sparfloksasin, levofloksasin) pnömokok direnci <%1'dir. Ancak ampirik tedavide yeri olmadığı halde kullanımı, direnç sorunu kısa sürede karşımıza getirebilecektir.

Hayvan deneylerinde amoksisilin+gentamisin veya amoksisilin+fosfamisin penisiline dirençli pnömokok pnömonisinde sinerji gösterdikleri saptanmıştır. Ancak bu kombinasyonlarla henüz klinik bilgi yoktur (2).

### Menenjit

Orta derecede ya da yüksek derecede direnç gösteren suşlarla oluşan menenjitlerde penisilin ya da ampisilin ile yanıt alınmaz. Bu yanıtsızlık, İV penisilin BOS'taki düzeylerinin pnömokok suşlarını öldürmeye yetecek düzeye ulaşmamasından kaynaklanmaktadır. Sefotaksime dirençli suşlara bağlı infeksiyonlar da standard doz (200 mg/kg/gün) ile tedavi edildiğinde başarısızlık bildirilmiştir. Ancak 300-400 mg/kg/gün gibi (maksimal 24 gr/gün) yüksek dozlar orta derecede direnç için yeterli olabilmektedir. Öte yandan çocuk hastalarda yüksek doz da olsa sefotaksim yeterli BOS düzeyine ulaşamayabilir. Vankomisin 30 mg/kg/gün şeklinde verildiğinde BOS'taki konsantrasyonları değişikdir; bu nedenle özellikle deksametazon ile birlikte verildiğinde başarısızlıklar bildirilmiştir. Çocuklarda vankomisin 60 mg/kg/gün gibi daha yüksek dozlarla verilebildiğinden pediatrik pnömokok menenjitinde tedavi başarısızlığı bildirilmemiştir. Kloramfenikol bir alternatif gibi görünse bile pe-

nisiline dirençli suşların çoğu, kloramfenikole de dirençlidir. Ek olarak kloramfenikole duyarlı ve penisiline dirençli suşlarda da kloramfenikol ile başarısızlık bildirilmiştir. Bu başarısızlık penisiline dirençli suşlarda MBK'nin artması ile bakterisid aktivitenin zayıf olmasına bağlanmaktadır. Pnö-mokok menenjitinde bakterinin duyarlı olduğu kesin olarak bilinmeden tedavide penisilin kullanılmamalıdır. Pürülan menenjitisi olan hastanın BOS'unun Gram boyamasında Gram-pozitif diplokoklar görüldüğü zaman ampirik tedaviye yüksek doz sefotaksim (300-400 mg/kg/gün; maksimum 24 gr/gün) şeklinde başlanması; yüksek düzeyde sefotaksim direncinin (MİK  $\geq 2$   $\mu$ g/ml) görüldüğü bölgelerde ise tedaviye vankomisin 30 mg/kg/gün eklenmesi uygundur. Hayvan deneylerinde sefalosporin + vankomisin kombinasyonu sinerjistik bulunmuştur. Laboratuvar sonuçları çıkınca suş penisiline veya sefalosporinlere duyarlı bulunursa vankomisin kesilmelidir. Ampirik tedavi için alternatif rejimler vankomisin + rifampisin (900 mg/gün) veya sefotaksim + rifampisin olabilmektedir (12-14).

### Otitis Media

Menenjitte olduğu gibi otitis media'da da serum konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında orta kulakta daha düşük konsantrasyonda antibiyotik bulunur. *S. pneumoniae*'nin otitis media'nın en sık saptanabilen ve morbidite ile ilişkili olan etkeni olması, penisiline duyarlı ve orta derece dirençli pnömokokların en iyi bu tedaviye cevap vermesi ve dirençli pnömokoklar için de hiçbir oral tedavinin daha etkili bulunmaması nedeni ile "Otitis Media Working Group of the Centers for Disease Control and Prevention" 1998'deki konsensus raporlarında otitis media tedavisinde amoksisilini birinci seçenek olarak önermektedir. Orta kulakta serumdakine oranla antibiyotik konsantrasyonlarının daha düşük olması nedeni ile orta derecede penisilin direnci saptanırsa, 80-90 mg/kg/gün amoksisilin; yüksek derecede penisilin direnci saptandığında ise İV seftriakson en uygun tedavi olmaktadır. Tedavide oral sefalosporinler önerilmemektedir (15-18).

Erişkinlerdeki en sık etkenler arasında ikinci sırada *H. influenzae*'nin bulunması göz önüne alınarak, tedaviye 24-48 saatte cevap alınmazsa, penisiline dirençli pnömokok veya *H. influenzae* veya *Moraxella catarrhalis* düşünülmeli ve amoksisilin/klavulanik asid oral (veya seftriakson tek doz parenteral ardından oral tedavi) ile devam edilmelidir. Dirençli vakalarda 3-5 gün parenteral seftriakson kullanılmalıdır. Timpanosentez hem tedavi edicidir; hem de tanı için yararlıdır. Ampirik tedavide amoksisilin 80-90 mg/kg/gün veya amoksisilin/klavulanik asid ( $\beta$ -laktamaz yapan *Haemophilus* spp. gibi bir etken de olabileceği için) 80-90 mg/kg/gün şeklinde önerilmektedir. Klavulanik asidin yüksek doz verilmesinin diyare gibi bir yan etkisi olabileceğinden, klavulanik asid dozunun 10 mg/kg/gün'ü geçmemesi ve bu yüzden dozların amoksisilin ek dozları ile ayarlanması daha uygun olmaktadır (19-21).

Sonuç olarak direnç gelişimine karşı  $\beta$ -laktam antibiyotikler, *S. pneumoniae*'nin yol açtığı infeksiyonlarda tedavi seçeneğini oluşturmaya devam etmektedir. Parenteral seçimlerde penisilin G, seftriakson ve sefotaksim; oral seçimlerde ise amoksisilin, amoksisilin/klavulanik asid ve sefuroksim en etkin antibiyotiklerdir.

### Kaynaklar

1. Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell GL, Ben-

- nett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 2128-47
- Pallares R, Capdevila O, Garau I. Treatment options for resistant pneumococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5(Suppl 4):S3-11
  - Tomasz A. New faces of an old pathogen: emergence and spread of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae. *Am J Med* 1999; 107(Suppl):55S-62S
  - Pankuch GA, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of oral and parenteral agents penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1499-504
  - Tomasz A. Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae. *Clin Infect Dis* 1997; 24:S85-8
  - Chambers HF. Penicillin-binding protein-mediated resistance in pneumococci and staphylococci. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 2):S353-9
  - Shorridge Vd, Doern GV, Brueggemann AB, Beyer JM, Flamm RK. Prevalence of macrolide resistance mechanisms in Streptococcus pneumoniae isolates from a multicenter antibiotic resistance surveillance study conducted in the United States in 1994-1995. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1186-8
  - Manzor O, Pawlak J, Saravolatz L. In-vitro activity of 29 antimicrobial agents against penicillin-resistant and -intermediate isolates of Streptococcus pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:31-6
  - Fiore AE, Moroney JF, Farley MM, et al. Clinical outcomes of meningitis caused by Streptococcus pneumoniae in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2000; 30:71-7
  - John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 188-93
  - Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333:474-80
  - Choi E-H, Lee H-J. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in Korean children. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1346-54
  - Tan TQ, Schutze GE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to Streptococcus pneumoniae considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:918-23
  - Paris MM, Ramilo O, McCracken GH. Management of meningitis caused by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2171-5
  - Ghaffar F, Muniz LS, Katz K, et al. Effects of amoxicillin/clavulanate or azithromycin on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in children with acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2000; 31:875-80
  - Dabernat H, Geslin P, Megraud F, et al. Effects of cefixime or co-amoxiclav treatment on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in children with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:253-8
  - Faden H, Duffy L, Wasielewski R, et al. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *J Infect Dis* 1997; 175:1440-5
  - Alper CM, Doyle WJ, Seroky JT, et al. Efficacy of clarithromycin treatment of acute otitis media caused by infection with penicillin-susceptible, -intermediate, and -resistant Streptococcus pneumoniae in the chinchilla. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1889-92
  - Brook I, Gober AE. Prophylaxis with amoxicillin or sulfisoxazole for otitis media: effect on the recovery of penicillin-resistant bacteria from children. *Clin Infect Dis* 1996; 22:143-5
  - Gehanno P, Lenoir G, Berche P. In vivo correlates for Streptococcus pneumoniae penicillin resistance in acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:271-2
  - Cohen R, de la Rocque F, Boucherat M, et al. Treatment failure in otitis media: an analysis. *J Chemother* 1994; 6(Suppl 4):17-22