

1987-1996 Yıllarında Solunum Yolu İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Streptococcus pneumoniae* Suşları

Rahmiye Berkiten¹, Feyza Erkan-Krause²

Özet: 1987-1996 yıllarını içine alan 10 yıllık sürede çeşitli örneklerden izole edilen 143 *Streptococcus pneumoniae* ve bunların başta penisilin olmak üzere bazı antibiyotiklere direnç durumları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Disk difüzyon yöntemiyle yapılan duyarlılık deneylerinde 1987-1994 yıllarında izole edilen 59 suşun %4.8'i penisilin G (10 Ü)'ye, 1994-1996 yıllarında izole edilen 84 suşun %13'ü oksasilin (1 µg), %3.5'i sefaklor, %11.9'u trimetoprim+sülfametaksazole dirençli bulunmuştur. 1993-1996 izolatlarında kloramfenikole, 1994-1996 izolatlarında vankomisine direnç saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: *Streptococcus pneumoniae*, antibiyotiklere direnç.

Summary: *Streptococcus pneumoniae* isolates from respiratory tract infections, belonging to years 1987-1996. 143 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from various clinical specimens in a ten-year period between 1987-1996, and their antimicrobial resistance patterns were evaluated retrospectively. Among the 1987-1994 isolates, 4.8% of the 59 strains were found resistant to penicillin G (10 U), and of the 1994-1996 isolated 13% of the 84 strains were found resistant to oxacillin (1 µg), 3.5% to cefaclor and 11.9% to trimethoprim+sulfamethoxazole. No resistance was detected against chloramphenicol among the 1993-1996 isolates and against vancomycin among the 1994-1996 strains.

Key Words: *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial resistance.

Giriş

Streptococcus pneumoniae nazofarinks mukozasında %5-70 oranında fırsatçı patojen olarak bulunan bir bakteridir. Mukoza epitelinin bütünlüğünün bozulduğu veya vücut direncinin azaldığı durumlarda enfeksiyona neden olur. Dış koşullara duyarlı olduğundan izolasyonu, canlı muhafaza edilmesi ve çalışılması güç bir bakteridir. Bununla beraber Bangladeş'te 22 haftalık bebeklerde %80 oranında nazofarinks kolonizasyonu bildirilmiştir (1).

İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1958 yılından itibaren yapılan rutin mikrobiyoloji çalışmalarının arasında bu bakterinin izolasyonu oldukça azdır. İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki 1994-1997 yıllarını içine alan süreyi inceleyen retrospektif bir çalışmanın ilk sonuçlarına göre, 393 örnekten (345 balgam+48 bronş lavajı) sadece üç balgamda *S. pneumoniae* üretilmiştir (Yayımlanmamış veriler). Oysa *S. pneumoniae*, toplumda kazanılan pnömonilerin en önemli nedenidir ve bunların tedavilerinde penisilin ve alternatif olarak eritromisin gibi antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak 1980 sonrasında penisiline dirençli suşların ortaya çıkması ve bu suşların sayısındaki artış tüm dünyada dikkatleri bu yöne çekmiştir (2,3). Bu çalışmada 10 yılda izole edilen *S. pneumoniae* ve bu bakterilerin çeşitli kemoterapötik maddelere duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yöntemler

Solunum sistemi enfeksiyonlarına ait örneklerin incelendiği laboratuvara, 1987-1996 yılları arasında, çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen *S. pneumoniae* suşları de-

ğerlendirilmiştir. Örnekler üst ya da alt solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvuran hastalardan alınmıştır. Alt solunum yolu enfeksiyonu şüphesi olan hastalardan balgam çıkarılabilenlerde bu örnek tercih edilmiştir. Çıkaramayanlarda ise bronş lavajına başvurulmuştur. Çeşitli nedenlerle intübe olmuş veya aspire edilmekte olan hastalarda trakeal aspirat (TA), üst solunum yolu enfeksiyonu bulunduğu boğaz ve burun sürüntüleri incelenmiştir. Orta kulak, konjunktiva ve plevrada sıvı toplanması saptandığında örnek ponksiyonla alınmıştır.

Klasik kültür yöntemleri ile *S. pneumoniae* saptandığında antibiyotiklere direnç testi uygulanmıştır. Suşların penisilin G (10 Ü), oksasilin (1 µg), eritromisin (15 µg), kloramfenikol (30 µg), trimetoprim+sülfametoksazol (T/S) (1.25/3.75 µg) ve vankomisin (30 µg)'e duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile denenmiştir. Penisiline duyarlılığın belirlenmesinde Ekim 1994'e kadar penisilin G, bu tarihten sonra oksasilin diski kullanılmıştır.

Sonuçlar

On yılda 143 *S. pneumoniae* suşu izole edilmiştir. Suşların yıllara ve izole edildiği örneklere dağılımları Tablo 1'de; penisilin, eritromisin ve kloramfenikole direnç durumları Tablo 2'de; çeşitli antibiyotiklere 1994-1996 yıllarındaki direnç durumları Tablo 3'te; çoğul dirençli suşlar Tablo 4'te verilmiştir. 1994'te izole edilen ve oksasiline dirençli bulunan üç suş, dene- nen diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuş, çapraz direnç görülmemiştir.

İrdeleme

Çeşitli enfeksiyonlardan izole edilen *S. pneumoniae* alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan önemli bir patojendir. Bu bakterinin izolasyonu için en uygun klinik örnek, enfeksiyon

- (1) İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul
- (2) İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

Tablo 1. Streptococcus pneumoniae Suşlarının Örneklere ve Yıllara Dağılımı

Örnek	Yıllar										Toplam
	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	
Balgam	1	13	4	5	1	2	1	22	26	24	99
Trakeal aspirat	-	-	-	1	1	1	-	1	1	2	7
Boğaz salgısı	1	1	-	3	-	-	-	1	-	-	6
Burun salgısı	1	7	3	3	1	-	-	1	3	4	23
Bronş lavajı/ plevra sıvısı/ kulak salgısı/ göz sürüntüsü	-	-	1	-	-	2	-	-	2	3	8
Toplam	3	21	8	12	3	5	1	25	32	33	143

Tablo 2. Streptococcus pneumoniae Suşlarının Penisilin, Eritromisin ve Kloramfenikole Direnç Durumları

Antibiyotik	Yıllar								Toplam
	1987 (n=3)	1988 (n=21)	1989 (n=8)	1990 (n=12)	1991 (n=3)	1992 (n=5)	1993 (n=1)	1994 (n=6)	
Penisilin	-	2	1	2	-	-	-	-	5
Eritromisin	-	1	1	1	-	-	-	1	4
Kloramfenikol	-	10*	4*	-	-	2	-	-	14

*Biri orta duyarlı

Tablo 3. Streptococcus pneumoniae Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere 1994-1996 Yıllarındaki Direnç Durumları

Yıl	Sayı	Oksasilin	Eritromisin	Kloramfenikol	Sefaklor	T/S	Vankomisin
		Di	Di	Di	O Di	O Di	Di
1994	19	3	-	-	-	-	-
1995	32	8	1	-	1 3	2 10	-
1996	33	9	2	-	-	-	-
Toplam	84	20	3	-	1 3	2 10	-

O: orta duyarlı, Di: dirençli, T/S: trimetoprim+sülfametoksazol

Tablo 4. Oksasiline Dirençli Streptococcus pneumoniae Suşlarında Çoğul Direnç

Yıl	Sayı*	Sefaklor	T/S	T/S+Sefaklor	T/S+ Eritromisin
1995	8	1	2	2	-
1996	9	-	4	-	2

*Oksasiline dirençli suş sayısı; T/S: trimetoprim+sülfametoksazol

yerine ve yüksek oranda izolasyona olanak veren bölgeye göre değişir. Ani başlangıç, yüksek ateş, radyolojik lobar pnömoni görünümü varlığında, ekspektorasyonu olan hastalarda inceleme materyali olarak balgam tercih edilir. Çünkü bu durumda balgamdaki mikroorganizmanın üretilme olasılığı yüksektir. Örneğin alt solunum yollarından gelip gelmediği makroskopik görünümünden anlaşılabilir. Değerlendirmede bir mikroskop alanında (x100) 10 yassı epitel hücrelerinden fazlasının görülmesi halinde örneğin alt solunum yollarını yansıtmadığı kabul edilir. Dolayısıyla elde edilen etkenler ağız florasına ait olabilir. Balgamın ağız florasıyla kontaminasyon sorunu sürekli göz önünde tutul-

ması gereken bir husustur. Bu nedenle sonuçlar değerlendirilirken elde edilen verilerin klinik tabloya uygunluğu araştırılmalı, ağız florasında bulunabilecek bakterilerin en az farklı zamanlarda alınan iki balgamda gösterilmeleri, belli bir koloni sayısının üstünde bulunmaları koşulları sağlandıktan sonra patojen etken olarak değerlendirilmelidir (4). Balgamın bakteriyolojik tanıya götürmediği durumlarda bronş lavajı ve bronkoalveoler lavaj (BAL) uygulanması önerilmektedir (5). Bronkoskopun ucunun ağız florasıyla kontamine olma olasılığı nedeniyle son yıllarda geliştirilen korunmuş fırça ya da korunmuş BAL kateterinin kullanılması ve belli bir koloni sayısının üzerindeki değerlerin dikkate alınması sonuçlara büyük bir güvenilirlik kazandır-

maktadır (6-8). Bu yöntemlerin geliştirilmesi, komplikasyon riski yüksek bir yöntem olan transtrakeal aspirasyonun hemen hemen tümüyle terk edilmesine yol açmıştır. İntübe hastalarda intübasyon tüpünden yapılan aspirasyon örneği, yine koloni sayısı göz önünde tutulmak koşuluyla, patolojik etkeni gösteren değerli bir muayene maddesidir.

Alt ve üst solunum yolu infeksiyonlarına neden olan *S.pneumoniae*'nin üremesine engel olan çeşitli faktörler vardır. Hastanın sağlık kuruluşuna başvurmada önce antibiyotik alması, laboratuvara balgamla beraber kan ve plevra sıvılarının gönderilmemesi, sabah alınan örneklerin öğleden sonra laboratuvara iletilmesi, bazı balgam örneklerinin incelemeye uygun olmaması, ayrıca aerop ortamda yapılan kültürlerde pnömokokların flora bakterileri tarafından örtülmesi gibi nedenler sayılabilir.

1960-1970 yıllarını kapsayan 11 yılı içine alan bir taramada etken kabul edilen 10 954 bakteriden 68 (9), 1972'de yapılan bir çalışmada 125 balgam örneğinden 4 (10), 1976-1977 yıllarını kapsayan iki yıllık bir taramada 11 385 bakteriden 43 (11), 1987-1990 yıllarını içine alan bir taramada 2 319 bakteriden 83 (12), 1980-1992 yıllarını kapsayan 13 yıllık taramada yapay solunum uygulanan 1 186 hastadan 14 (13), 1993-1994 yıllarını içine alan bir sürede 300 balgam örneğinden %2 oranında (14) *S.pneumoniae* ürettiği bildirilmiştir. Yine 1994-1997 yılları arasında alt solunum yolu infeksiyonlarına ait 393 materyalden yalnızca üçünde *S.pneumoniae* üretilmesi problemin büyüklüğü konusunda bize fikir vermektedir (Yayımlanmamış veriler).

S.pneumoniae, beta-laktamaz oluşturmayan, genellikle penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlı bir bakteridir. Bu nedenle önceki yıllarda izole edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık deneyi bile yapılmadan tedaviye başlanılmaktaydı. Dolayısıyla o dönemlerde ülkemizde bu konuda yapılan yayın yok denecek kadar azdır. Fakat özellikle 1990 sonrasında, daha çok hastanede uzun süre yatan veya alternatif pahalı ilaçlar uygulanan hastalardan izole edilen suşlarda penisiline karşı gelişen direnç önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır.

Rutin incelemelerde duyarlılık deneyleri disk difüzyon yöntemi ile yapılmaktadır. Penisiline duyarlılık önceleri penisilin G (10 Ü) diski ile saptanmıştır. Yüksek konsantrasyonda antibiyotik içeren bu disk yerine, metisilin diski de kullanılmasına rağmen, bugün oksasilin (1 µg) tercih edilmektedir (15). İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda oksasilin diskine geçiş 1994 yılı sonlarına rastlar. Penisilin G diski ile yapılan ve 1976-1977 yıllarını içine alan bir taramada 43 suşun %16'sı (11), 1990-1992 yılları arasında saptanan hastane kökenli pnömonilerde (35 vaka) *S.pyogenes/S.pneumoniae*'nin %35'inin (16), bir başka çalışmada 100 suşun %6 (17)'sının penisiline dirençli olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 1987-Ekim 1994 arası izole edilen 59 suşun 5'i (%8.4) dirençli bulunmuştur.

Penisilin bağlayan protein (PBP)'lere bağlanarak etki gösteren oksasilin, penisiline duyarlılığı belirlemede oldukça hassastır. Ancak gerçek ve yüksek direnç düzeyini göstermez. Saklama sırasındaki stabilitesi nedeniyle tarama çalışmalarında tercih edilir. Gerçek direnç ancak minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) belirlenerek saptanır. Yapılan çalışmalarda oksasiline dirençli suşların çoğu orta duyarlı sınırları içinde kalmakta veya çok azı dirençli veya yüksek dirençli bulunmaktadır. Öngen ve arkadaşları (18) tarafından oksasilin diski kullanılarak yapılan bir çalışmada 49 suşun 21'i penisiline dirençli bulunmuş ve bu 21 suşun MİK değerine bakıldığında gerçek direnç

saptanmamış, yalnız dördünün rölatif dirençli olduğu görülmüştür. Metisilin diski ile yapılan bir başka çalışmada 87 suşun %40'ı orta derecede, %13.8'i yüksek düzeyde dirençli tespit edilirken, MİK yöntemi ile aynı suşların %26'sı orta, %7'si yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur (19).

Penisilin MİK değeri yükseldiğinde, tüm beta-laktamların MİK değeri de yükselmektedir. Oksasilin diski ile yapılan direnç taramalarında 1994'te izole edilen 19 suşun 3'ü, 1995'te izole edilen 32 suşun 8'i, 1996'da izole edilen 33 suşun 9'u, toplu değerlendirildiğinde 84 suşun %23.8'i oksasiline dirençli bulunmuştur. Son yıllarda gerek disk difüzyon, gerekse difüzyon yöntemleriyle beta-laktam antibiyotiklerle yapılan duyarlılık deneylerinde çocuklardan izole edilen suşların %30'u penisiline orta düzeyde dirençli (20), 49 suşun %11'i orta dirençli (21), 11 suşun %9'u ampisiline orta duyarlı (22), 108 suşun %51'i penisiline orta duyarlı, %1'i dirençli (23) bildirilmiştir. Gerek Şener ve arkadaşları (24), gerekse Ergönül ve arkadaşları (22) ampisiline direnç saptamamıştır. Bölgeden bölgeye değişen dirençli suşların oranları yaşa ve altta yatan nedene bağlıdır. Bazı suşlar yalnız penisiline, bazıları birden fazla antibiyotiğe dirençli olabilir. Çoğul dirençli suşların topluma yayılması önemli bir sorundur. Çalışmamızda 1995-1996 yıllarında izole edilen ve oksasiline dirençli bulunan bazı suşlar aynı zamanda, sefaklor, T/S ve eritromisinin bir veya birden fazlasına çoğul dirençli bulunmuştur (Tablo 4). Burada oksasiline dirençli suşların bir kısmının penisiline duyarlı olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca çoğul direnç gösteren suş sayısı az olduğundan bu veriler hakkında herhangi bir yorum yapılamamıştır.

Diğer antibiyotiklere duyarlılığa bakıldığında MİK deneyi ile penisiline %7, makrolidlere %5, eritromisine %2.3, kloramfenikole %1 direnç bildirilmiştir (25,26). Ayrıca penisiline dirençli suşların %71'i, penisiline duyarlı olanların %97'si eritromisine duyarlı bulunmuştur (25). Töreci ve arkadaşları (11), 1976-1977 suşlarında eritromisine %7, kloramfenikole %14; bir başka çalışmalarında her iki antibiyotiğe %4 direnç saptamışlardır (27). 1995'te yayımlanan bir çalışmada suşların %6'sı eritromisine, %20'si kloramfenikole dirençli bildirilmiştir (17). Vankomisine direnç saptanmamıştır (4).

S.pneumoniae infeksiyonlarının tedavisinde başarı, etkenin üretilmesi ile ilgilidir. Ayrıca penisilin ve diğer antibiyotiklere dirençli suşların saptanması klinikte uygulanacak empirik tedaviyi güçlendireceğinden önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Shahid NS, Steinhoff MC. Colonization in a birth cohort in urban Bangladesh [Abstract]. In: 7th International Congress of Infectious Diseases (10-13 June 1996, Hong Kong) Abstracts. Boston, Ma: International Society of Infectious Diseases, 1996:50
2. Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:497-530
3. Gomez I, Ruiz-Gomez I, Hernandez-Cordona IL, et al. Antibiotic resistance patterns of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis: a prospective study in Murcia, Spain, 1983-1992. *Chemotherapy* 1994;40:299-303
4. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, et al. Nosocomial respiratory infections with Gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77:701-6
5. Barret Connor EB. The nonvalue of sputum culture in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:845-8

6. Broughtan WA, Bass JB. The technique of protected brush catheter bronchoscopy. *J Crit Illness* 1987;2:63-70
7. Meduri GU, Baslski V. The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing non-opportunistic bacterial pneumonia. *Chest* 1991; 100:179-90
8. Wimberley N, Failing LJ, Baiklett JG. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:337-43
9. Çetin ET, Anđ Ö, Töreci K, Berkiten R. 1960-1970 yılları arasında kürsümüzde incelenen muayene maddeleri ve izole edilen bakteriler. *Tıp Fak Mecm (İstanbul)* 1972; 35:371-99
10. Koşarlar T. *Balgamın Bakteriyolojik İncelenmesi*. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Tropikal Hastalıklar ve Parazitoloji Kürsüsü, 1972
11. Töreci K, Çetin ET, Anđ Ö, Kasımoğlu Ö. 1976-1977 yıllarında muayene maddelerinden izole edilen 11.385 bakteri suşunun kemoterapötiklere duyarlılıkları. In: *XVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (24-26 Ekim 1978, İstanbul) Rapor ve Ana Konuları Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1978:70-91
12. Ağaçfıdan A, Kırkoyun H, Berkiten R. 7403 balgam kültürünün retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1992; 22:81-7
13. Erinçler T. akut solunum yetmezliğinde infeksiyon sorunu. *İnfeksiyon Derg* 1995; 9:259-62
14. Koç AN, Fazlı AŞ, Özbal Y, Aslan F. Haemophilus influenzae tip b, Streptococcus pneumoniae ve Moraxella (Branchamella) catarrhalis'in alt solunum yolu infeksiyonlarında izolasyon oranı. *İnfeksiyon Derg* 1996;10:343-5
15. Doern GV, Jones RN. Antimicrobial susceptibility tests: fastidious and unusual bacteria. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Jean-Shadomy H, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1991: 1126-32
16. Konya T, Kırdar S, Yüce A, et al. Hastane ve toplum kökenli pnömonilerde direnç durumu. *İnfeksiyon Derg* 1994; 8:107-9
17. Kocabeyođlu Ö, Özgercin I, Koşan E, et al. Streptococcus pneumoniae suşlarında değişik antibiyotiklere dirençlilik oranı [Özet]. *Ankem Derg* 1995;9:113
18. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, et al. İstanbul'da çocukluk yaş gruplarında Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci aranması. *Ankem Derg* 1995;9:20-5
19. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bül* 1992;26:307-13
20. Kanra G, Akan Ö, Ceyhan M, et al. Çocuklarda hastalık etkeni olan Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30:25-31
21. Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Dođanay M. Pnömonik infeksiyonları ve penisilin direnci. *Klimik Derg* 1994; 7:129-31
22. Ergönül Ö, Kurt H, Kandilci S. Çeşitli hastalık materyallerinden üretilen mikroorganizmalara karşı sulbaktam+ampisilin ve ampisilin'in in vitro duyarlılıklarının karşılaştırılması. *İnfeksiyon Derg* 1995; 9:281-2
23. Kılıç D, Altay G. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığı. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30:333-41
24. Şener B, Gür D, Sümerkan B, et al. Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae ve Streptococcus pyogenes'in çeşitli antibiyotiklere karşı in vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 1996;30:129-37
25. Barry AI, Pfaller MA, Fuchs PC, Packer RR. In vitro activities of 12 orally administered antimicrobial agents against four species of bacterial respiratory pathogens from U.S. Medical Centers in 1992 and 1993. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2419-25
26. Mittermayer H, Jebelean C, Binder L, et al. Antibiotic susceptibility of pneumococci isolated in Austria over a four-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:817-9
27. Töreci K, Çetin ET, Anđ Ö. Antibiotic susceptibility of 7,726 bacterial strains isolated from clinical specimens. In: Siegenthaler W, Lüthy R, eds. *Current Chemotherapy. Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy (Zurich, 18-23 September, 1977)*. Vol. 1. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1978:553-6