

Pnömonokok İnfeksiyonları ve Penisilin Direnci

Bülent Sümerkan¹, Bilgehan Aygen², Mustafa Öztürk³, Mehmet Doğanay²

Özet: Bu çalışmada pnömonokok infeksiyonu olan 48 hastanın steril vücut boşluklarından izole edilmiş olan toplam 49 *Streptococcus pneumoniae* suşunun penisiline duyarlılıkları araştırıldı. Penisilin duyarlılığı agar dilüsyon yöntemi ile % 5 koyun kanı eklenmiş Mueller-Hinton agarda belirlendi. Ayrıca hastalara ait epidemiyolojik ve prognoza ilişkin bilgiler kaydedildi. Agar dilüsyon yöntemi ile MIC değerleri belirlenen 49 suşun 11 (% 22)'i penisiline orta dirençli bulundu. Yüksek dirençli suş saptanmadı. İnvazif *Streptococcus pneumoniae* suşları ile infekte olan olgularda mortalite en fazla genç erişkin ve orta yaş grubunda gözlemlendi (% 40 ve % 33). Pnömonili hastalarda mortalite % 22 iken, menenjitli olgularda bu oran % 16 bulundu. Olguların 12 (% 25)'sinde altta yatan başka bir hastalık mevcuttu. Bu sonuçlara göre pnömonokok infeksiyonları hâlâ önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Tüm pnömonokok izolatlarında antibiyotik duyarlılık testleri uygulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Streptococcus pneumoniae*, penisilin duyarlılığı, pnömonokok infeksiyon, epidemiyoloji, prognoz.

Summary: *Pneumococcal infections and penicillin resistance.* In this study a total of 49 sterile-sites isolates of *Streptococcus pneumoniae* were tested for their susceptibility to penicillin with agar dilution method. Epidemiological and prognostic data were evaluated from patients' medical records. Of 49 isolates, 11 strains (22 %) had low level resistance to penicillin (MIC=0.125-1 µg/ml). None of these strains had high level resistance. The overall mortality was 20 percent. The mortality reached 40 and 33 percent in young adult and middle-aged groups, respectively. While the mortality was 22 percent in patients with pneumonia, it is found to be 16 percent in patients with meningitis. Various associated conditions (e.g. diabetes mellitus, cirrhosis, malignancy) were present in 25 percent of the patients and higher mortality was found in this group. These findings show that pneumococcal infection remains still a common cause of serious morbidity and mortality, and indicate the need to perform antibiotic susceptibility testing of all pneumococcal isolates.

Key Words: *Streptococcus pneumoniae*, susceptibility to penicillin, pneumococcal infection, epidemiology, prognosis.

Giriş

Pnömonokok infeksiyonları tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir (1-3). Hastane dışı pnömonilerden çoğu kez sorumlu olan pnömonokoklar nozokomiyal pnömoni etkeni olarak da görülebilmektedir. Akut bakteriyel menenjit etkenleri arasında ilk sırada yer alırlar. Ayrıca otitis media, bakteriyel sinüzit ve bronşitte başta gelen patojenler arasındadır (4).

Penisilin, *Streptococcus pneumoniae*'nin etken olduğu infeksiyonların çoğunda halen tercih edilen antibiyotiktir. Bununla beraber, penisiline dirençli suşlarla oluşan infeksiyonlar bildirilmiş ve bazı coğrafi bölgelerde bu direnç sık görülür olmuştur (5-8). Ülkemizde penisiline dirençli pnömonokokların sıklığına ve direnç düzeylerine ilişkin bilgiler fazla değildir.

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesinde [1] pnömonokok infeksiyonu olan hastaların steril vücut boşluklarından izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında penisilin direncinin araştırılması ve [2] hastalara ait epidemiyolojik ve prognoza ilişkin bilgilerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler

Bu çalışma Mart 1992-Mart 1994 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya steril vücut boşluklarından izole edilen *S.pneumoniae* suşları alındı. Suşlar bekletilmeden agar dilüsyon yöntemi ile penisiline karşı duyarlılıkları araştırıldı (9). Buna göre % 5 koyun kanı içeren Mueller-Hinton (Oxoid) agarda penisilin 0.008-8 µg/ml arasındaki konsantrasyonları hazırlandı. Daha sonra bu besiyerlerine Mueller-Hinton sıvı besiyerindeki bakteri süspansiyonundan (yaklaşık 10⁶ CFU/ml) 10⁴ ar ul ekimler yapıldı. Ekilen plaklar 35°C'de bir gece inkübe edildikten sonra değerlendirildi. Bakteri üremesinin inhibe olduğu en düşük konsantrasyon penisilin MIC değeri olarak belirlendi.

MIC ≤ 0.06 µg/ml, duyarlı; MIC= 0.125-1 µg/ml, orta dirençli;

Tablo 1. Pnömonokok Suşlarının İzole Edildiği Klinik Örnekler ve Duyarlılıkları

Klinik Örnek	İzolat sayısı	Duyarlı	Orta Dirençli	Yüksek Dirençli
Beyin-amurilik sıvısı	20	18	2	-
Kan	16	8	8	-
Beyin-amurilik sıvısı+kan	6	5	1	-
Plevra sıvısı	3	3	-	-
Plevra sıvısı+kan	1	1	-	-
Plevra sıvısı+kan + idrar	1	1	-	-
Periton sıvısı	1	1	-	-
Eklem sıvısı	1	1	-	-
Toplam	49	38 (% 78)	11 (% 22)	-

MIC ≥ 2 µg/ml, yüksek dirençli olarak değerlendirildi (10).

Steril vücut boşluklarından *S.pneumoniae* izole edilen hastalara ait epidemiyolojik ve prognoza ilişkin bilgiler daha sonra hasta dosyalarından elde edildi.

İstatistik analizde iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

Sonuçlar

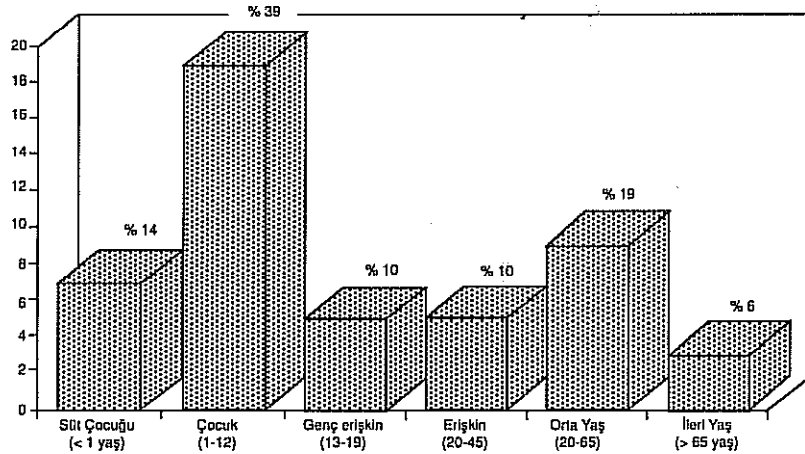
Çalışmaya 49 *S.pneumoniae* izolatı alındı. Bu izolatların izole edildikleri yerlere göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Penisilin MIC değerlerinin sınırları < 0.008-0.5 µg/ml arasında, MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri sırasıyla 0.01 ve 0.5 µg/ml olarak bulundu. İzole edilen 49 *S.pneumoniae* suşunun 11 (% 22)'i penisiline orta dirençli bulundu. Çalışmamızda yüksek dirençli izolata rastlanmadı. En fazla orta dirençli izolat kan kültürü izolatlarında bulundu (Tablo 1). Suşların çocuk ve erişkin hastalara göre dağılımı Tablo 2'de verildi.

Toplam 29 çocuk hastanın 8'i kız, 21'i erkekti ve kız/erkek ora-

(1) Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

(2) Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

(3) Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri



Şekil 1. Steril vücut boşluklarından *S. pneumoniae* izole edilen 48 olgunun yaş dağılımı

Tablo 2. Çocuk ve Erişkin Hastalardan İzole Edilen *S. pneumoniae* Suşlarında Penisilin Direnç Sıklığı

İzolat Tipi (n)	Duyarlı (≤ 0.06)*	Orta Dirençli (0.125-1)*	Yüksek Dirençli (≥ 2)*
Çocuk Hasta (30)	24	6	-
Erişkin Hasta (19)	14	5	-

*µg/ml

nı yaklaşık 1/3 idi. Erişkin 19 hastada kadın/erkek oranı yaklaşık 1/1 idi. Çocuk hastalarda yaş ortalaması 4.9 ± 4.3 (1 ay ile 13 yaş arası), erişkin hastalarda yaş ortalaması 48.5 ± 16.3 (18 ile 70 arası) idi. Şekil 1'de invazif *S. pneumoniae* suşları ile infekte olan 48 olgunun yaş dağılımları görülmektedir. Tablo 3'te yaş gruplarına göre mortalite gösterildi. Mortalite en fazla genç erişkin ve orta yaş grubunda gözlemlendi (% 40 ve % 33). Tablo 4'te klinik infeksiyonlara göre mortalite oranları görülmektedir. Menenjitli hastalarda mortalite % 16 iken pnömonili hastalarda bu oran % 22 idi.

Tablo 3. Pnömonik infeksiyonlarında Yaş ve Mortalite

Yaş grubu (yıl)	Ölen/Hasta Sayısı	Ölüm Oranı (%)
Süt çocuğu (<1)	2/7	28
Çocuk (1-12)	2/19	10
Genç erişkin (13-19)	2/5	40
Erişkin (20-45)	1/5	20
Orta yaş (46-65)	3/9	33
Yaşlı (>65)	0/3	0

Tablo 4. *S. pneumoniae*'nin Neden Olduğu Klinik İnfeksiyonlar ve Mortalite

Klinik İnfeksiyon	Ölen/Hasta Sayısı	Ölüm Oranı (%)
Menenjit	4/25	16
Pnömoni	4/17	22
Sepsis, kaynağı belli değil	2/3	66
Spontan bakteriyel peritonit	0/2	0
Septik artrit	0/1	0

Kaynağı belli olmayan pnömonik sepsisi tanı alan üç hastanın ikisi ölümlü sonuçlandı. Pnömoni nedeniyle kaybedilen dört hastanın ikisinde, izole edilen *S. pneumoniae* penisiline orta dirençli idi. Pnömoni nedeni ile ölen diğer iki hastanın birinde altta yatan hastalık olarak siroz, öbüründe ise kronik lenfosit lösemi vardı. Kaynağı belli olmayan sepsis olarak tanı alan ve kaybedilen iki olgunun da altta yatan hastalıkları olup birinde kronik lenfosit lösemi, diğerinde lenfoma tespit edildi.

Toplam 48 olgunun 12 (% 25)'sinde altta yatan başka bir hastalık mevcuttu. Altta yatan hastalığı bulunan 12 hastanın 4 (% 33)'ünde infeksiyon ölümlü sonuçlanmışken, altta yatan hastalığı olmayan 36 hastanın 6 (% 16)'sında ölüm görüldü. İki yüzde arasındaki fark fazla görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($t=1.23$, $p>0.05$).

Erişkin yaş grubunda bulunan menenjitli 5 hastanın 5'i de düzeldi. Bu grupta penisiline dirençli suş görülmüdü. Çocuk hastalarda, menenjit tanısı ile takip edilen 20 hastanın 4'ü kaybedildi. Kaybedilen hastalardan sadece birinde orta dirençli suş etkendi. Hastalardan 1'i ensefalit ile, diğeri biri ise yaygın damar içi pıhtılaşma tablosu ile kliniğe müraaet etmişti.

Pnömonik menenjitli 20 çocuk hastanın 9 (% 45)'unda ve erişkin yaş grubundaki 5 menenjit olgusunun 1 (% 20)'inde kafa travması öyküsü bulunmaktaydı.

Kafa travması hikayesi olan çocuk hastalardan biri çalışma süresi içinde ikinci menenjit atağını (rekürans) geçirmişti.

İrdeleme

S. pneumoniae suşlarında penisiline direnç dünyanın pek çok yerinde artmaktadır (5-7,11). Ülkemizde ise bu konuyla ilgili çalışma sayısı fazla değildir (12,13). Tunçkanat ve arkadaşları (12), Ankara'da orta düzeyde penisilin direncini % 26, yüksek düzeyde penisilin direncini ise % 7 oranlarında bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca 5 µg metisilin diski kullanarak yaptıkları disk difüzyon yöntemi ile daha yüksek direnç oranları bulduklarını, bu sonuçların agar dilüsyon yöntemiyle elde edilen sonuçlarla tam bir korelasyon göstermediğini belirtmişlerdir. Öngen ve arkadaşları (13) İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen 35 *S. pneumoniae* suşunda % 23 oranında penisiline orta düzeyde direnç bulmuşlar, yüksek düzeyde direnç saptamamışlardır. 1 µg oksasiline diski ile penisiline dirençli gözükken 15 suşun neredeyse yarısını dilüsyon yöntemiyle duyarlı bulmuşlardır. Çalışmamızda steril vücut boşluklarından izole edilen *S. pneumoniae* suşlarında % 22 oranında orta düzeyde penisilin direnci ($MIC=0.125-1$ µg/ml) belirlendi. Çocuk hastalardan izole edilen suşlarda orta direnç oranı % 20, erişkin hastalardan izole edilenlerde ise % 26 olarak bulundu.

Bu çalışma ve ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına göre *S. pneumoniae* suşlarında en azından % 20-30 arasında penisiline karşı orta direnç bildirilmektedir. Oksasiline diski kullanılarak yapılan disk difüzyon yöntemiyle dirençli bulunan suşların mutlaka dilüsyon yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir.

Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalara göre pnömoniklerde orta ve yüksek penisilin direncinin sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Connecticut'ta yapılan bir çalışmada direnç oranı % 2.1 olarak bildirilmiştir (14). Fransa'da ise orta dirençli suşların sıklığının arttığı bildirilmektedir. 1984-1986 arasında bu oran % 1.1 iken 1990'da % 12'ye yükselmiştir (6).

S. pneumoniae'ye direncin en fazla görüldüğü ülkelerden biri İspanya'dır. 1973'te % 3 olan direnç oranının 1987'de % 45'lere ulaştığı, bu suşların da % 10-20'sinin yüksek dirençli suşlar olduğu bildirilmektedir (7). Macaristan'da izolatların % 58'i; çocuk

hasta izolasyonlarının da % 70'inin dirençli olduğuna dair rapor mevcuttur (5). Bazı ülkelerde pnömokoklarda penisilin direnci fazla görülmekte, çocuk hastalarda bu direnç daha fazla bulunmaktadır. Araştırmacılar, *S.pneumoniae* suşlarındaki direnç sıklığını bu ülkelerde ve çocukluk yaş grubunda penisilin yaygın kullanımına bağlamakta, bunu da dirençli mutantların seleksiyonu ile açıklamaktadırlar (7, 15). Ancak antibiyotikle hiç karşılaşmamış olgularda da penisiline dirençli pnömokokların hastalık materyallerinden izole edildiği bildirilmiştir (16).

Pnömokok infeksiyonları bütün yaşlarda görülebilir. Hayatın ilk yıllarında ve ileri yaşlarda görülme sıklığı artar (3,4). Olgularımızın yaş dağılımına bakıldığında pnömokok infeksiyonlarına en çok çocukluk çağında ve orta yaş döneminde rastlandığı görülmektedir. Ancak ileri yaş döneminde bu infeksiyonlara yakınlık daha fazla olmasına rağmen muhtemelen olgu sayımızın azlığından kaynaklanan % 6 gibi bir oran görülmüştür. Olgularımızda yaş grubuna göre mortaliteyi en fazla genç erişkin ve orta yaş grubunda görmekteyiz (% 40 ve % 33).

Watanakunakorn ve arkadaşları (1), geniş bir hasta grubunu içeren derlemelerinde orta yaş grubunda mortaliteyi % 28 oranında belirtmişlerdir. Bu yazıda 65 yaş ve üzerindeki grupta mortalitenin yüksek (% 42) olduğu vurgulanmıştır. Olgularımızda bu yaş grubunda ölüm görülmedi. Aynı değerlendirmede en fazla ölümün menenjelli olgularda (% 36) görüldüğü belirtilmektedir; bizim çalışmamızda ise bu oran % 16'dır. Pnömoni olgularımızın % 22'si ölümle sonuçlandı.

Kanımızca alta yatan hastalıklar da birçok infeksiyon hastalığında olduğu gibi, pnömokok infeksiyonlarında da mortaliteye etki etmektedir. Kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, siroz, multipl myelom, lenfoma gibi alta yatan bir hastalığı olan olgularımızda ölüm oranı (% 33) yüksek iken alta yatan herhangi bir hastalığı olmayan olgularımızda ölüm oranının (% 16) daha az olduğu gözlemlendi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Pnömokoklarla oluşan infeksiyonlarda mortalitenin, tam ve tavideki gelişmelere rağmen azaldığı söylenemez. Penisilin ve diğer antimikrobiklere direnç gelişimi, ölüm oranının azalmamasında bir faktör olarak düşünülebilir (1,17,18). Çalışmamızda invazif suşlarla oluşan infeksiyonlarda toplam ölüm oranı % 20 olarak bulundu. Dirençli pnömokok infeksiyonlarının tedavide güçlük yaratacağı kuşkusuzdur. Bu nedenle pnömokok infeksiyonlarında klinik örneklerden elkenin izolasyonuna mutlaka çaba gösterilmeli, izole edilen pnömokok suşlarında penisilin ile birlikte tedavide kullanılabilecek diğer antimikrobik ajanların duyarlılıkları araştırılmalıdır. Klinisyen ile laboratuvar arasında kurulacak iyi bir iletişim ile en iyi tedavi seçeneğini belirlemek mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Watanakunakorn C, Greifenstein A, Stroh K, et al. Pneumococcal bacteremia in three community teaching hospitals from 1980 to 1989. *Chest* 1993; 103: 1152-6
2. Doğanay M. Hastane dışı pnömonilerde tanı ve tedavi. *Infeksi Derg* 1990; 4: 727-33
3. Baltimore RS, Shapiro ED. Pneumococcal infections. In: Evans AS, Brachman PS, eds. *Bacterial Infections of Humans*. New York: Plenum, 1991: 525-46
4. Caputo GM, Appellbaum PC, Liu HH. Infections due to penicillin-resistant pneumococci. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1301-10
5. Marton A, Gulyas M, Munoz R, Tomasz A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1992; 163: 542-8
6. 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
7. Baquero F. Evolution de la resistance du pneumocoque aux beta-lactamines en Espagne: un modele predictif. *Med Mal Infect* 1994; 24: 241-6
8. Klugman KP, Koornhof HS. Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal isolates from cerebrospinal fluid or blood, 1979-1986. *J Infect Dis* 1988; 158: 956-64
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 2nd ed. Approved standard. *NCCLS Document M7-A2*. Villanova, Pa: NCCLS, 1990
10. Jacobs MR. Treatment and diagnosis of infections caused by drug resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 119-27
11. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331: 377-82
12. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bül* 1992; 26: 307-13
13. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürlü N, Töreci K. İstanbul'da çocukluk yaş gruplarında *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci aranması [Özet]. *Ankem Derg* 1994; 8: 90
14. Simpson E H, Cartter ML, Hadler JL. Prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, Connecticut, 1992-1993. *JAMA* 1994; 271: 1572
15. Musher DM. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. Clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 801-9
16. Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. *J Infect Dis* 1993; 166: 1346-53
17. Quagliarello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 603-10
18. Weingarten RD, Markiewicz Z, Gilbert DN. Meningitis due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in adults. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 118-24