

BAKTERİYEL MENENJİTLERİN AMPİRİK TEDAVİSİNDE PENİSİLİN KULLANIMI

Muzaffer FİNCANCI

Penicillin in the empiric treatment of bacterial meningitis.

Erişkinlerin akut bakteriyel menenjitlerinin ampirik tedavisinde uzun yıllar en sık karşılaşılan iki etken olan pnömokoklar ve meningokoklar hedef alınarak penisilin kullanılmıştır. Ancak son yıllarda, penisiline orta ve yüksek düzeyde dirençli pnömokok ve meningokok suşlarının sayısının artmasıyla birlikte, ampirik tedavide penisilin birinci seçenek olarak kullanılması sorgulanmaya başlanmış, özellikle pnömokoksik menenjitte bu ilaç birçok ülkede yerini sefalosporinlere bırakmıştır (22,31). Bu gelişmelerin karşısında, ülkemizde penisilin menenjit tedavisindeki yerini bir kez daha gözden geçirmek gerekir. Stafilokoklar, Gram olumsuz çomaklar, *H.influenzae* gibi bakterilerle oluşan diğer bakteriyel menenjitlerin tedavisi etkene göre özellik gösterdiğinden, bu tartışmanın dışında bırakılmışlardır.

En sık saptanan iki etkenden biri olan *Neisseria meningitidis* ülkemizde beyin omurilik sıvısından (BOS) izole edilen bakterilerin yaklaşık %20-40'ını oluşturmaktadır (6,11,18,19). Son yıllarda çeşitli ülkelere penisiline orta dirençli meningokok suşlarının bildirilmesine rağmen, meningokoksik menenjitin tedavisinde penisilin tüm dünyada birinci seçenek olarak yerini korumuştur (2,22,31). Özellikle İspanya'da, penisilin bağlayan proteinlerin afinitesindeki azalmaya bağlı olarak, MİK değeri 0.1-1 µg/ml arasında bulunan orta dirençli meningokokların %20 oranında olduğu bildirilmektedir (26). Ancak bu orta dirençli olgulara standard penisilin tedavisi uygulandığında hastaların iyileştiği gözlenmiştir. Bu nedenle, meningokoklara karşı orta düzeydeki penisilin direncinin klinik önemi henüz bilinmemektedir (22). Ayrıca meningokoklarda bir de beta-laktamaz yapımı sonucu ortaya çıkan yüksek penisilin direnci varsa da (MİK≥250 µg/ml), bu olguların sayısı çok azdır (22). Türkiye'de ise penisiline orta dirençli yalnızca iki meningokok suşu bildirilmiştir (23,24). Henüz yüksek dirençli meningokok suşu saptanmamıştır. O halde, ihmal edilebilir düzeydeki bu direnç oranını da göz önünde tutarak, şimdilik ülkemizdeki meningokoksik menenjitleri penisilin ile tedavi etmekte bir sakınca yoktur. Fakat yine de, her izole edilen meningokokun direnç durumunu saptamakta yarar vardır.

Erişkinlerde bakteriyel menenjitlerin çoğunluğunu oluşturan pnömokoksik menenjitlerde ise durum biraz daha farklıdır. 1980'li yılların ortalarına kadar tüm dünyada pnömokoklar penisiline duyarlıken (MİK≤0.06 µg/ml), İspanya, Macaristan gibi ülkelere başlayıp daha sonra Afrika'dan ABD'ye kadar pek çok ülkede görülen bir direnç sorunu ortaya çıkmış, böylece tedavide penisilin güvenilirliğini kaybetmeye başlamıştır (3,8,22,31).

Pnömonoklarda da penisilin bağlayan proteinlerin yapılarında ve moleküler büyüklüklerindeki değişmeye bağlı olarak afinite azalması sonucu penisiline orta dirençli (MİK \geq 0.01-1 μ g/ml) ve yüksek dirençli (MİK \geq 2 μ g/ml) suşların sayısı hızla artmıştır (4,15). Orta ve yüksek dirençli pnömokok menenjitlerinde standard parenteral dozlarla BOS'da yeterli penisilin konsantrasyonlarına (başlangıçta BOS konsantrasyonu 1 μ g/ml) ulaşmak mümkün olmadığı için, bu tür olgularda penisilin kullanılması önerilemez (22,31). Nitekim, dirençli pnömokok suşlarıyla meydana gelen menenjitlerde penisilin kullanıldığında birçok tedavi başarısızlığı ile karşılaşmıştır (28,31). Ancak, mutasyona uğrayan genetik materyalin duyarlı suşlara aktarılması, seleksiyon ve klonlanma aşamalarından geçerek tüm dünyaya yayılma eğiliminde olan bu dirençli suşların oranı ülkeden ülkeye oldukça büyük farklar göstermektedir. Örneğin İspanya'da %44'lere varan direnç oranı İngiltere'de %1-3, ABD'de %12-15 civarındadır (4,13,28). Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar tabloda özetlenmiştir.

Tabloda disk diffüzyon yöntemiyle direnç oranlarının agar dilüsyon yöntemine göre daha yüksek bulunduğu görülmektedir. Bilindiği gibi disk diffüzyon yöntemiyle penisiline duyarlı bulunan pnömokokların kesin olarak duyarlı olduğu kabul edilir, fakat bu yöntemle penisiline dirençli bulunan pnömokoklar gerçekten dirençli olmayabilirler ve bu suşların MİK değerini saptamak gerekir. Böylece agar dilüsyon gibi bir yöntemle MİK düzeylerinin saptanması gerçek direnç durumunu ortaya koyar.

Tablo incelendiğinde, ülkemizde çeşitli örneklerden izole edilen pnömokoklarda orta düzeyde penisilin direncinin %0 ile %33 arasında, yüksek düzeyde penisilin direncinin de %0 ile %18 arasında değiştiği görülebilir.

1997 yılında Topkaya ve ark. (29)'nın bildirdiği yüksek orandaki orta ve yüksek penisilin direnci, seçilen hasta grubunun daha önce antibiyotik kullanan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerden oluşmasına bağlı olabilir; çünkü hastalarda daha önce penisilin kullanılması dirençli pnömokokların ortaya çıkışının nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir (12,21). Türkiye'de orta direnç daha çok %20-30 arasında kümelenmiştir. Çoğu merkezde ise yüksek direnç saptanmamıştır. Beyin omurilik sıvısından izole edilen pnömokoklarda Sümerkan ve ark. (27) %11 oranında orta direnç bulurken, Yıldırım ve ark. (33) hiç dirençle karşılaşmamış, bu suşlarda yüksek direnç görülmemiştir.

Bu veriler göz önünde tutularak ülkemizdeki pnömokokların yaklaşık 3/4'ünün penisiline duyarlı olduğu söylenebilir. Türkiye'de pnömokoksik menenjit tedavisinde penisilin ile seftriakson kullanımını karşılaştıran az sayıdaki çalışmada da bu iki antibiyotik arasında tedavi başarısı yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır (11,32).

Pnömonoklarda ne yazık ki yalnızca penisilin direnci değil, çoklu ilaç direnci de söz konusudur (4). Penisiline dirençli pnömokok menenjitlerinde kloramfenikol kullanılması da önerilmemektedir; çünkü bu hastalarda kloramfenikolün bakterisidal aktivitesi düşük bulunmuştur (22). Penisiline dirençli pnömokokların yol açtığı menenjiti olan 25 çocukta kloramfenikol kullanılmış, bu hastalardan 20'si ya ölmüş ya da sekel kalmıştır (7). Penisilin ile kloramfenikol kombine edildiğinde antagonistik etki ortaya çıktığı deneysel köpek menenjitlerinde gösterildiği için, bu tedavi yöntemi de önerilmemektedir (22).

Tablo. Türkiye'de çeşitli klinik örneklerden izole edilen pnömokoklarda dirençli suş oranları (%).

Çalışma	Suş Sayısı	Penisilin			Sefotaksim	Vankomisin	Kloramfenikol
		Disk difüzyonla	Agar dilüsyonla				
			Orta	Yüksek			
Tunçkanat ve ark (30) Ankara, 1992	87 (5)*	54	26	7	-	-	
Sümerkan ve ark (27) Kayseri, 1994	40 (20)	***	22 (11)	0	-	-	
Öngen ve ark (17) İstanbul, 1994	35	43	23	0	-	-	
Akan ve ark (1) Ankara, 1995	45	-	29	0	15.5***	0	
Yıldırım ve ark (33) Ankara, 1996	(13)	0	-	-	-	-	
Mülazımoğlu ve ark (16) İstanbul, 1994	94	?	13	1	0	0	
Kocagöz ve ark (9) Ankara, 1997	86	-	21	3.5	3.6	5.4	
Topkaya ve ark (29) İstanbul, 1997	88	-	33	18	-	0	

*: Parantez içindeki sayılar BOS izolatlarına aittir. **: Bakılmamış. ***: Orta derecede direnç.

Pnömonokok menenjitlerinde dünyanın pek çok ülkesinde penisilinini yerini birinci seçenек olarak alan sefotaksim ve seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç de hızla artmaktadır (4,22,28). İspanya'da 1989 yılında %7 olan sefotaksim direnci, 1995 yılında %22'ye çıkmıştır (20). ABD'de özellikle yüksek düzeyde penisilin direnci bulunan pnömokoksik menenjitli hastalarda sefalosporin kullanımı sonucu tedavi başarısızlığı görülen en az 10 olgu bildirimi vardır (5,14,25). Türkiye'de de çeşitli klinik örneklerden izole edilen pnömokoklarda üçüncü kuşak sefalosporin direnci %3.6 ile %15 arasındadır (1,9,10,30). Ülkemizde üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı bu direncin daha da artmasına yol açabilir; çünkü pnömokoklarda sefalosporin direncinin artmasının nedenleri arasında daha önce beta-laktam antibiyotik kullanılmasının rolü olabileceği ileri sürülmüştür (4). Pnömonoksik menenjitte sefalosporin direnci ile karşılaşıldığında (MİK \geq 0.01-1 μ g/ml) tedavide başarı sağlayabilmek için sefotaksim dozunun 300 mg/kg'a çıkarılması ve gerekirse buna vankomisin eklenmesi veya vankomisin ve rifampisin kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir; ancak bu tedavi rejimleriyle ilgili henüz yeterli veri yoktur (20,22). Bütün bunlardan daha da kötüsü, penisilin ve sefalosporinlere dirençli pnömokok menenjitlerinde zaman zaman vankomisinle de başarısız tedavi sonuçlarının alınmasıdır (22).

Görüldüğü gibi, pnömokoklarda çoklu ilaç direncinin ortaya çıkması pnömokoksik menenjitlerin tedavisini giderek güçleştirmektedir. O halde;

- Akut bakteriyel menenjitlerin ampirik tedavisinde penisilin kullanılacaksa özellikle pnömokokların bu ilaca dirençli olabileceği ve %20-25 oranında tedavi başarısızlığı ile karşılaşılabilenliği hatırd tutulmalıdır.

- BOS'dan izole edilen tüm pnömokoklarda önce disk diffüzyon yöntemiyle direnç araştırılmalıdır,

- Penisilin ile tedaviye başlanan pnömokoksik menenjitli hastalarda disk diffüzyon yöntemiyle direnç bulunmazsa tedaviye yine penisilin ile devam edilebilir; direnç bulunursa hem penisilin hem de çoklu ilaç direnci göz önünde tutularak sefalosporinler için MİK değerlerinin saptanması gerekir. MİK değeri uygun olan hastalarda penisilin ile tedaviye devam edilebilir. Penisiline orta veya yüksek direnç görüldüğünde ise sefalosporin direnci yoksa sefotaksim veya seftriakson tedavisine geçmek gerekir. Sefalosporin direnci de varsa diğer tedavi yöntemlerinden biri uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Akan Ö, Kanra G, Ceyhan M, Ecevit Z, Erdem G, Seçmeer G: Ankara'da izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılık durumu, *Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler Simpozyumu*, Program ve Özel Kitabı s.37, Antalya (1995).
- 2- Brunen A, Peetermans W, Verhaegen J: Meningitis due to *Neisseria meningitidis* with intermediate susceptibility to penicillin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12: 969 (1993).
- 3- Caputo GM, Appelbaum PC, Liu HH: Infections due to penicillin-resistant pneumococci-Clinical, epidemiologic and microbiologic features, *Arch Intern Med* 153: 1301 (1993).
- 4- Chandy JC: Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: Case report and review, *Clin Infect Dis* 18: 188 (1994).

- 5- Cleveland KD, Threkfeld MG, Tenover FC, Leggiadro RJ: Drug resistant pneumococcal meningitis in an American adult, *Clin Infect Dis* 20: 1572 (1995).
- 6- Dokuzoğuz B, Eren Ş, Erbay A, Baykam N, Alpaut S: 94 menenjit olgusunun klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi, *XXVII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı* s.159, Antalya (1996).
- 7- Friedland IR, Klugman KP: Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis, *Lancet* 339: 40 (1992).
- 8- Garci-Leoni ME, Cerenado P: Susceptibility of Streptococcus pneumoniae to penicillin: A prospective microbiological and clinical study, *Clin Infect Dis* 14: 427 (1992).
- 9- Kocagöz S, Gür D, Ünal S: Antimicrobial resistance and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolates in a Turkish hospital, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 289 (1997).
- 10- Koşan E, Kocabeyoğlu Ö, Özperçin İ, Fidan A, Birinci İ: Sefalosporinler ve diğer bazı antibiyotiklere pnömokok suşlarında dirençlilik oranı, *Antimikrobiyotik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamalar ve Yenilikler Simpozyumu, Özet Kitabı* s.36, Antalya (1995).
- 11- Köksal İ, Aydın K, Volkan S, Çaylan R, Öksüz R, Kardeş B: Erişkin hastalarda akut bakteriyel menenjitlerde tedavi; Penisilin mi? Seftriakson mu?, *7. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Tutanakları* s.89, Ürgüp (1994).
- 12- Kristinsson KG: The effect of antimicrobial use on the epidemiology of penicillin resistant pneumococci in children, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 42 (1997).
- 13- Matsushima P, Baltz RH, Norris F et al: Genomic analysis of Streptococcus pneumoniae, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 42 (1997).
- 14- McCracken HG Jr: Emergence of resistant Streptococcus pneumoniae: a problem in pediatrics, *Pediatr Infect Dis J* 14: 424 (1995).
- 15- Mülazımoğlu L: Pnömonokollarda direnç, *5.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı* s.19, İstanbul (1995).
- 16- Mülazımoğlu L, Erdem İ, Taşer B, Semerci İ, Korten V: Nasopharyngeal carriage of penicillin resistant Streptococcus pneumoniae (PenRSP) at day-care centers in İstanbul, *7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Abstract P-320, Vienna* (1995).
- 17- Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K: İstanbul'da çocukluk yaş gruplarında Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci aranması, *ANKEM Derg* 8: 90 (1994).
- 18- Özgüneş İ, Usluer G, Çolak H, Kaynar T: Akut bakteriyel menenjit ve tüberküloz menenjit olgularının değerlendirilmesi, *5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı* s.90, İstanbul (1995).
- 19- Özyürek S, Yaylı G, Kazgöl U, Selçuk S: 311 menenjit olgusunun retrospektif olarak incelenmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 21: 29 (1991).
- 20- Pallares R: Treatment options in resistant pneumococcal infections, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 43 (1997).
- 21- Pallares R, Gudiol F, Linares J, Ariza J, Rufi G, Murgui L, Dorca J, Viladrich PF: Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci, *N Engl J Med* 317: 18 (1987).
- 22- Papastamelos AG, Tunkel AR: Antibacterial agents in infections of the central nervous system and eye, *Infect Dis Clin N Am* 9: 165 (1995).
- 23- Punar M, Eraksoy H, Çağatay AA, Özsüt H, Kaygusuz A, Çalangu S, Dilmener M: Neisseria meningitidis with decreased susceptibility to penicillin in İstanbul, Turkey, *Clin Microbiol Infect* 3:321 (1997).

- 24- Punar M, Kaygusuz A, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M: Penisiline orta dirençli Neisseria meningitidis menenjitisi, *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabı s.234, Antalya (1996).
- 25- Raymon J, Bingen E, Doit C: Failure of cefotaxime treatment in a patient with penicillin-resistant pneumococcal meningitis and confirmation of nosocomial spread by random amplified polymorphic DNA analysis, *Clin Infect Dis* 21: 234 (1995).
- 26- Saez-Nieto JA, Lujan R, Bercon S: Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant Neisseria meningitidis in Spain: A 5-year history (1985-1989), *Clin Infect Dis* 14: 394 (1992).
- 27- Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M: Pnömonokok infeksiyonları ve penisilin direnci, *Klimik Derg* 7: 129 (1994).
- 28- Tomasz A: Emergence of internationally-spread multidrug-resistant (MDR) clones of Streptococcus pneumoniae, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 42 (1997).
- 29- Topkaya A, Çıragil P, Söyletir G: Multiple resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey, *Clin Microbiol Infect* 3 (Suppl 2): 290 (1997).
- 30- Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE: Streptococcus pneumoniae suşlarından penisilin direnci, *Mikrobiyol Bül* 26: 30 (1990).
- 31- Tunkel AR, Scheld WM: Acute meningitis, "Mandell GA, Bennett SE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.baskı" kitabında s.831, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 32- Yalçın AN, Dökmetaş İ, Bakır M, Gürün A: Erişkinlerde pnömokoksik meninjitler: 34 olgunun retrospektif incelenmesi, *İnfeksiyon Derg* 10: 29 (1996).
- 33- Yıldırım T, Eroğlu M, Bodur H, Alpaut S: Erişkinlerde pnömokoksik menenjit: 24 olgunun analizi, *Flora Derg* 3: 188 (1996).