

# SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN HAEMOPHILUS INFLUENZAE SUŞLARINDA ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ\*

Rahmiye BERKİTEN, Dilara S. GÜROL

## ÖZET

1994-1997 yıllarında yetişkin hastaların solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen 314 *Haemophilus influenzae* suşu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 282'si balgam örneği olmak üzere suşların % 92.6'sı alt solunum yoluna aittir. Antibiyotiklere duyarlılık deneyleri NCCLS önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile, 249 suşun beta-laktamaz aktivitesi nitrocefim diski ile saptanmıştır. Suşların 21'i (% 8) beta-laktamaz pozitif, 27'si (% 9) ampisilin, 11'i (% 4) ampisilin+sulbaktam, 9'u (% 4) sefaklor, 8'i (% 3) sefuroksim, 7'si (% 2) kloramfenikol, 28'i (% 11) ko-trimoksazole dirençli bulunmuş, seftriaksona direnç saptanmamıştır.

## SUMMARY

*Antibiotic resistance in Haemophilus influenzae strains isolated from respiratory tract infections.*

Three hundred and fourteen *Haemophilus influenzae* strains isolated from adult patients with respiratory tract infections in 1994-1997 were evaluated retrospectively. 92.6 % of the isolates belonged to lower respiratory tract specimens and 282 of them were from sputa. The susceptibility tests were performed by the disk diffusion method according to the recommendations of the NCCLS, and the beta-lactamase activity of 249 strains was detected using nitrocefim disks. 21 (8 %) of the strains were beta-lactamase positive and 27 (9 %) strains were found resistant to ampicillin, 11 (4 %) to ampicillin-sulbactam, 9 (4 %) to cefaclor, 8 (3 %) to cefuroxime, 7 (2 %) to chloramphenicol and 28 (11 %) to co-trimoxazole. There was no resistance to ceftriaxone.

## GİRİŞ

*Haemophilus influenzae* başta nazofarinks olmak üzere üst solunum yolu mukoza hücrelerine yerleşir ve yetişkinlerde daha çok solunum yolu infeksiyonlarına neden olur. Taşıyıcılık oranı çocuk grubunda % 34, gençlerde % 10, yaşlılarda % 4 olarak bildirilmiştir (1). İnfeksiyonlardan çoğunlukla serotip b sorumlu olmasına rağmen, etkenlerin bir bölümü tiplendirilememektedir (2). *H. influenzae* beta-laktam antibiyotiklere ve kloramfenikole doğal olarak duyarlıdır. Son yıllarda beta-laktamaz oluşturma, penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) farklılaşma ve hücre permeabilitesindeki değişiklik nedeniyle ampisiline, kloramfenikol asetil transferaz (CAT) ile kloramfenikole dirençli suş sayısında artma olması konunun izlenmesine yol açmaktadır. Yine son yıllarda PBP'lerdeki değişiklik sonucu sefalosporin direncinin gelişmesi önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır. Bu nedenle çalış-

\* 13. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (1-5 Haziran 1998, Antalya).

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

mamızda yetişkin hastaların solunum sistemi örneklerinden izole edilen *H.influenzae* suşlarının beta-laktamaz aktivitesi ve antibiyotiklere direnç durumları değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1994-1997 yılları arasında klinik olarak solunum yolu infeksiyonu tanısı alan yetişkin hastalardan izole edilen 314 *H.influenzae* suşu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çukulatamsı jeloz besiyerinde üreyen Gram negatif çomaklar X, V ve XV faktörü içeren diskler etrafındaki üremelerine ve at kanlı jelozda hemoliz yapma özelliklerine göre değerlendirilmiştir. Çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları NCCLS önerilerine (11) göre HTM'da (*Haemophilus* Test Medium) disk difüzyon yöntemi ile denenmiş, beta-laktamaz aktivitesi nitrosefin diski (Cefinase-BBL) ile saptanmıştır. Ampisilin, ampisilin-sulbaktam, sefuroksim, seftriakson ve kloramfenikole 314 suş, sefaklor ve ko-trimoksazole 254 suş denenmiştir.

## BULGULAR

Dört yılda 314 *H.influenzae* suşu izole edilmiştir. Suşların 282'si (% 89.8) balgam, 6'sı trakeal aspirat, 3'ü bronş lavaj sıvısı olmak üzere 291'i (% 92.6) alt solunum yolu, 23'ü (% 7.3) üst solunum yolu örneklerine aittir.

Beta-laktamaz aktivitesi aranan 249 suşun 227'si (% 91) balgam, 14'ü (% 6) burun, 8'i (% 3) diğer solunum yolu örneklerinden izole edilmiş ve 21'i (% 8.4) beta-laktamaz pozitif bulunmuştur (Tablo 1).

Antimikrobiklerin etkisine bakıldığında 27'si (% 9) ampisiline, 11'i (% 4) ampisilin-sulbaktama, 9'u (% 4) sefaklor, 8'i (% 3) sefuroksime, 7'si (% 2) kloramfenikole, 28'i (% 11) ko-trimoksazole dirençli bulunmuş, seftriaksona direnç saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. 249 suşun beta-laktamaz (BL) aktivitesi.

Yıl	Balgam		Burun		Diğer	
	n	BL+	n	BL+	n	BL+
1994	19	3	1	1	0	0
1995	92	12	7	1	5	0
1996	68	3	2	0	2	0
1997	48	1	4	0	1	0
Toplam	227	19(%8)	14	2(%14)	8	0

Tablo 2. 314 *H.influenzae* suşunda antimikrobiklere dirençli suş sayıları.

Yıl (suş sayısı)	Ampisilin	Ampisilin-sulbaktam	Sefaklor	Sefuroksim	Seftriakson	Kloramfenikol	Ko-trimok-sazol
1994 (60)	4	0	.*	1	0	0	.*
1995 (106)	13	4	3	2	0	2	4
1996 (95)	7	2	3	2	0	2	18
1997 (53)	3	5	3	3	0	3	6
Toplam (314)	27(%9)	11(%4)	9(%4)	8(%3)	0(%0)	7(%2)	28(%11)

\*: Denenmemiştir.

## TARTIŞMA

Tedavide kullanılan ampisiline dirençli suş oranı bakterilerin gerek beta-laktamaz (BL) salgılamaları, gerekse diğer faktörlerin etkisi nedeniyle gittikçe artmaktadır. Bir çalışmada alt solunum yolu infeksiyonu bulunan ve balgamlarından BL pozitif ve negatif *H.influenzae* izole edilen hastaların klinik özellikleri araştırılmış ve iki grup arasında herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır (7). 1995 yılında Kaygusuz ve ark. (9) çocuk hastalardan izole edilen suşlarda BL pozitifliği ve ampisilin direncini % 22, 1996'da Kocabeyoğlu ve ark. (10) % 23 olarak bildirmişlerdir. Ancak 1998 yılında Kansak ve ark. (8) Ağustos-Mart aylarını kapsayan dönemde izole edilen 50 suşta BL pozitifliği ve ampisilin direnci saptamazken, Öngen ve ark. (12) 25 suşun 1'inde BL pozitifliği ve ampisilin direnci, Berkiten ve ark. (4) yetişkin hastalara ait 81 suştan, Ağustos 1997'de izole edilen birinde BL pozitifliği saptamış, 3 suşta ampisilin direnci bildirmişlerdir. Bu çalışmada BL aktivitesi aranan 249 suşun % 91'i balgam, % 6'sı burun, % 3'ü diğer örneklerden izole edilmiş ve % 8'i BL pozitif bulunmuştur. Balgamdan izole edilen 227 suşun 19'u (% 8) BL pozitifdir (Tablo 1). Ancak bu oran 1994-1997 yıllarında sırasıyla % 20, % 13, % 4 ve % 2 olmak üzere, kullanılan yöntem aynı olmasına rağmen, gittikçe azalan oranda saptanmıştır.

Bajanca-Lavado ve ark. (3) tarafından Portekiz'de yapılan ve dokuz laboratuvarı kapsayan bir çalışmada BL pozitifliği % 11.2 saptanırken, ampisiline % 11.7, tetrasikline % 3.7, kloramfenikole % 2.4, sefotaksim, seftriakson, siprofloksasin ve rifampisine % 0 direnç saptanmıştır.

Doern ve ark (5) İngiltere'de çok merkezli yürüttükleri çalışmalarında 1537 suşun % 36.4'ünü BL pozitif bulurken, sefuroksime % 6.4 dirençli/orta duyarlı, sefaklor % 18.3 dirençli/orta duyarlı suş saptamışlardır.

Felmingham ve ark. (6) İngiltere'nin 12 farklı bölgesini kapsayan çalışmalarında BL aktivitesini % 4.3-% 23.4 bildirmişlerdir. BL pozitif suşlar amoksisiline dirençli bulunurken, sefaklor % 7.4-24.1, klaritromisine % 0-14.1, siprofloksasine % 0 direnç saptanmıştır.

Richard ve ark. (14) 10 Avrupa ülkesini kapsayan çalışmalarında BL aktivitesini Ma-

caristan'da % 4, Slovakya'da % 75 saptayarak pozitifliğin coğrafik bölgelere göre büyük farklılık gösterdiğini ortaya koymuşlardır. On ülke suşlarının antimikrobik maddelere direnç oranları da farklı bulunmuş ve amoksisiline % 7-37, tetrasikline % 0-70, siprofloksasin ve sparfloksasine % 0 direnç saptanmıştır.

Ampisilin dışında diğer beta-laktam antibiyotikler ile ko-trimoksazole de direnç artışı gözlenmektedir. Ancak dar spektrumlu olanlar dışında, sefalosporinlere direnç düşük düzeydedir (3,8,15). Bu çalışmada sefaklor ve sefuroksime sırasıyla % 3.5, % 2.5, üçüncü kuşak sefalosporin olan seftriaksona % 0 direnç saptanmıştır. Kloramfenikole direnç genelde düşük düzeydedir (3,13) ve bu çalışmada % 2.2 olarak saptanmıştır. Ko-trimoksazole direnç oldukça yüksektir (8,15) ve % 14 civarındadır, bu çalışmada da % 11 saptanmıştır.

Sonuç olarak 1994-1997 yıllarında izole edilen *H.influenzae* suşlarında başta ampisilin olmak üzere denenен diğer antibiyotiklere devamlı bir direnç artışı saptanmamış, ancak BL pozitif suş oranı gittikçe azalmıştır. Ülkemizde yapılan ve BL pozitifliği farklı oranlarda bildirilen diğer çalışmalarda da yıllara göre direnç artışı gözlenmemektedir. Nedenin açıklanması için çalışmaların devam etmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Aydın F, Alpay Ş, Mert T, Tosun I, Özgümüş OB, Canyılmaz D, Katırcıoğlu I: Çeşitli yaş gruplarında *Haemophilus influenzae* taşıyıcılığının belirlenmesi (Özet), 5. *Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No: 23, s. 83, İstanbul (1995).
- 2- Aydın MD, Özalp M, Aktaş G, Güvener Z, Anđ Ö: Genital örneklerden izole edilen hemofil cinsi bakterilerin tiplendirilmesi, *Klinik Derg* 9: 91 (1996).
- 3- Bajanca-Lavado MP, Casin I, Vaz Pato MV, Multicentre Study Group: Antimicrobial resistance and epidemiological study of *Haemophilus influenzae* strains isolated in Portugal, *J Antimicrob Chemother* 38: 615 (1996).
- 4- Berkiten R, Bal Ç, Gürol DS: Solunum yolu enfeksiyonlarında izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12: 20 (1998).
- 5- Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, Preston Holley H, Rauch A: Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of  $\beta$ -lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: Results of a National Multi-center Surveillance Study, *Antimicrob Agents Chemother* 41: 292 (1997).
- 6- Felmingham D, Robbins MJ, Tesfaslasie Y, Harding I, Shrimpton S, Grüneberg RN: Antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract bacterial pathogens isolated in the UK during the 1995-1996 cold season, *J Antimicrob Chemother* 41: 411 (1998).
- 7- Johnson RS, Thompson RCF, Humphreys H, Macfarlane JT: Clinical features of patients with  $\beta$ -lactamase producing *Haemophilus influenzae* from sputum, *J Antimicrob Chemother* 38: 881 (1996).
- 8- Kansak N, Öksüz L, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 12: 1 (1998).
- 9- Kaygusuz A, Özalp M, Öngen B, Töreci K: İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen *Haemophilus influenzae* ve *Haemophilus parainfluenzae* suşlarında antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 9: 47 (1995).
- 10- Kocabeyoğlu Ö, Birinci I, Koşan E: *Haemophilus influenzae* suşlarında beta-laktamaz aktivitesi ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık (Özet), *ANKEM Derg* 10: 119 (1996).
- 11- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobi-*

- al Susceptibility Testing*, 6th Informational Supplement (M100-S6), NCCLS, Villanova Pa (1995).
- 12- Öngen B, Kaygusuz A, Gürler N, Töreci K: Çeşitli bakteri suşlarına sefodizimin etkinliği, *ANKEM Derg* 12: 41 (1998).
  - 13- Öngen B, Kaygusuz A, Küçükbaşmacı Ö, Gürler N, Töreci K: İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarında antibiyotik direnci, "Ö Anđ, M Mamal Torun (eds): *Haemophilus influenzae İnfeksiyonları Simpozyumu*" kitabında s. 179, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No: 4, İstanbul (1995).
  - 14- Richard MP, Gil Aguado A, Mattina R, Marre R, SPAR Çalışma Grubu: Sensitivity to sparfloxacin, and other antibiotics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains isolated from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections: a European multicentre study, *J Antimicrob Chemother* 41: 207 (1998).
  - 15- Saydam C, Tünger A, Özinel MA, Tokbaş A: *Haemophilus influenzae* kökenlerinin serotipleri, beta-laktamaz salgılama özellikleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 10: 415 (1996).