

## BETA-LAKTAMAZ OLUŞTURMADAN PENİSİLİNE AZALMIŞ DUYARLIK GÖSTEREN İKİ NEISSERIA MENINGITIDIS SUŞU\*

Mehmet TEKİN, Nevriye GÖNÜLLÜ, Arif KAYGUSUZ,  
Betigül ÖNGEN, Kurtuluş TÖRECİ

### ÖZET

Penisiline azalmış duyarlık gösteren *Neisseria meningitidis* suşları (MIC:0.12-1.0 mg/l) dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilmektedir. Türkiye'den şimdiye kadar bir suş bildirilmiştir. Bu çalışmada akut menenjitli iki çocuk hastadan izole edilen ve beta-laktamaz oluşturmayan iki *N.meningitidis* suşunda 1 µg'lık oksasilin diski ile 7 mm ve 8 mm'lik inhibisyon zonları elde edilmiş, E test ile penisilin MIC'ları 0.12 ve 0.25 mg/l olarak saptanmıştır.

### SUMMARY

*Two non-beta-lactamase producing Neisseria meningitidis strains with reduced susceptibility to penicillin.*

*Neisseria meningitidis* strains with decreased susceptibility to penicillin (MIC:0.12-1.0 mg/l) have been reported in different parts of the World. So far only one such strain has been reported from Turkey. Two non-beta-lactamase producing *N.meningitidis* strains were isolated from two children with acute meningitis and gave inhibition zones of 7 mm and 8 mm with 1 µg oxacillin disks. The penicillin MIC's for these strains were found to be 0.12 mg/l and 0.25 mg/l by E test.

### GİRİŞ

Penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) değişiklik sonucu penisiline azalmış duyarlık gösteren (MIC=0.12-1 mg/l) *Neisseria meningitidis* suşları ilk kez 1970 yılında taşıyıcılardan (13) ve 1985 yılında menenjitli bir hastadan (10) izole edilen birer suşta bildirilmiştir. Böyle suşlar daha sonra İspanya (13), Kuzey Afrika (4), Kanada (2,3), ABD (5,13), Yunanistan, İsveç, Romanya ve Belçika gibi birçok ülkede izole edilmiştir ve sıklığı giderek artmaktadır (13,14).

Ülkemizde penisiline azalmış duyarlık gösteren ve akut menenjitli bir erişkinden izole edilen bir suş bildirilmiştir (11). Bu yazıda akut menenjitli çocuk hastalardan izole edilen iki suş bildirilecektir.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Beyin omurilik sıvılarının ekildiği çikolatamsı agar ve Sheadler sıvı besiyerinde üreyen iki *Neisseria* suşu, API NH (Bio-Merieux) kiti ile tanımlanmıştır. Beta-laktamaz oluşumuna API NH kiti ile tanımlanarak birlikte bakılmıştır. Penisilin direnci önce 1 µg'lık oksasilin diski (Oxoid) ile koyun kanlı Mueller-Hinton agarda araştırılmıştır (6). İkisi de 11 mm'den dar inhibisyon zonu veren suşlar için

\* 11. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1996, Kuşadası).  
İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

penisilin, sefotaksim ve kloramfenikolün MIC'ları E test (AB Biodisk) ile (3,9) firmanın önerileri doğrultusunda koyun kanlı Mueller-Hinton agarda iki kez tekrarlanarak araştırılmıştır. Kontrol suşu olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922 suşları ve oksasilin diski ile  $\geq 11$  mm inhibisyon zonu gösteren 4 *N.meningitidis* suşu kullanılmıştır. Sonuçlar (3) numaralı kaynakta belirtilen NCCLS kriterlerine göre yorumlanmıştır.

## BULGULAR

Oksasilin diski ile bir suş 7 mm, diğeri 8 mm inhibisyon zonu vermiştir. Penisilin MIC'u 0.12 ve 0.25 mg/l, sefotaksim MIC'u  $< 0.015$  mg/l, kloramfenikolün MIC'u 1 ve 2 mg/l olarak saptanmıştır. Her iki suş sefotaksim ve kloramfenikole duyarlı bulunurken, penisiline azalmış duyarlık göstermiştir. Oksasilin diski ile  $\geq 11$  mm inhibisyon zonu veren ve kontrol suşu olarak kullanılan 4 *N.meningitidis* suşunda penisilin MIC'u  $< 0.06$  mg/l bulunmuştur. Suşların beta-laktamaz oluşturmadığı saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Penisilin MIC'u  $\leq 0.06$  mg/l olan *N.meningitidis* suşları duyarlı, 0.12-1 mg/l olan suşlar penisiline azalmış duyarlık gösteren (orta derecede duyarlı, orta derecede dirençli, rölatif dirençli, penisiline duyarsız),  $> 1$  mg/l olan suşlar ise dirençli (yüksek derecede dirençli) suşlar olarak tanımlanmaktadır (5,6,9).

Beta-laktamaz oluşturan *N.meningitidis* suşları çok seyrek olarak bildirilmekte ve bu suşlarda penisilin MIC'u 4-  $> 256$  mg/l gibi yüksek olmaktadır (4,7,8). Penisilin bağlayan proteinlerden PBP2'de oluşan değişiklik sonucu oluşan ve transformasyonla duyarlı bakterilere aktarılabilen penisiline azalmış duyarlık ise, değişik kıtalardan birçok ülkeden ve giderek artan sıklıkta bildirilmektedir (4,13). İspanya'da izole edilen suşların neredeyse yarısı penisiline azalmış duyarlık göstermektedir (13). Penisiline azalmış duyarlık gösteren suşların oranı ABD'de yaklaşık %4 (10), Kanada'da %7 (12) İngiltere'de %3 (13) olarak bildirilmektedir.

Penisiline azalmış duyarlık gösteren suşların klinik önemi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu suşlarla oluşan infeksiyonların neredeyse tamamı standart penisilin tedavisine yanıt vermektedir. Standart dozdan daha düşük doz ile tedavi alan böyle bir suşun etken olduğu bir hastada penisilin etkisiz kaldığı, bu suşlarla oluşan infeksiyonlarda daha uzun süreli tedavi gerektiği ve komplikasyonların daha sık görüldüğü de bildirilmiştir (10). Standart dozlarda penisilin tedavisi ile BOS'da 0.8 mg/l penisilin konsantrasyonu olduğu, bu nedenle MIC  $\geq 1$  mg/l olan suşlarda penisilin etkisiz kalabileceği ileri sürülmüştür (10).

*N.meningitidis* suşları için duyarlık deneyleri henüz tam olarak standardize edilmemiştir. 1  $\mu$ g'lık oksasilin diski ile 11 mm zon çapı sınır değeri olarak kullanıldığında, penisiline azalmış duyarlık gösteren suşların tamamı saptanabilmektedir. Testin yapıldığı toplumda bu suşların sıklığına bağlı olarak da düşük oranda yanlış pozitif sonuçlar oluşabilmektedir (6). Penisiline azalmış duyarlık, suşların MIC'larının saptanması ile ortaya çıkarılabilir. Agar dilüsyon (1,3), otomatize mikrodilüsyon (2,3), mikrodilüsyon ve E test (2,3) duyarlık deneylerinde kullanılmaktadır. Duyarlık deneylerinde Mueller-Hinton agar veya bunun koyun kanı ile zenginleştirilmiş şekli (3,6), çikolatamsı agar ve GC agar besiyerleri (9) kullanılmakta, Mueller-Hinton besiyeri katkısız olarak kullanıldığında bazı suşların üremediği bildirilmektedir (3).

Ülkemizde erişkin bir hastadan izole edilen ilk suştan sonra çocuk hastalardan izole ettiğimiz iki suş penisiline azalmış duyarlılık gösteren *N.meningitidis* suşlarının ülkemizde de varlığını göstermektedir. Oksasilin diski ile tarama testi ve gerektiğinde penisilin MIC'unun saptanması ile çok sayıda suşlardan elde edilecek sonuçlar ülkemizde bu suşların ne sıklıkta bulunduğunu ortaya çıkaracaktır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Berron S, Vazquez JA: Increase in moderate penicillin resistance and serogroup C in meningococcal strains isolated in Spain. Is there any relationship? *Clin Infect Dis* 18: 161 (1994).
- 2- Blondeau JM, Ashton FE, Isaacson M, Yaschuck Y, Anderson C, Ducasse G: Neisseria meningitidis with decreased susceptibility to penicillin in Saskatchewan-Canada, *J Clin Microbiol* 33: 1784 (1995).
- 3- Blondeau JM, Yaschuck Y: In vitro activities of ciprofloxacin, cefotaxime, ceftriaxone, chloramphenicol and rifampin against fully susceptible and moderately penicillin-resistant Neisseria meningitidis, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2577 (1995).
- 4- Botha P: Penicillin-resistant Neisseria meningitidis in Southern Africa (letter), *Lancet* 1: 54 (1988).
- 5- Buck GE, Adams M: Meningococcus with reduced susceptibility to penicillin isolated in the United States, *Pediatr Infect Dis* 13: 156 (1994).
- 6- Campos J, Trujilo G, Seuba T, Rodriquez A: Discriminative criteria for Neisseria meningitidis isolates that are moderately susceptible to penicillin and ampicillin, *Antimicrob Agents Chemother* 36:1028 (1992).
- 7- Dillon JR, Pauze M, Yeung K-H: Spread of penicillinase-producing and transfer plasmids from the gonococcus to Neisseria meningitidis, *Lancet* 1: 779 (1983).
- 8- Fontanals D, Pineda V, Pons I, Rojo JC: Penicillin-resistant beta-lactamase producing Neisseria meningitidis in Spain, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 90 (1989).
- 9- Hughes JH, Biedenbach DJ, Erwin ME, Jones RN: E test as susceptibility test and epidemiologic tool for evaluation of Neisseria meningitidis isolates, *J Clin Microbiol* 31: 3255 (1993).
- 10- Jackson LA, Tenover FC, Baker C, Plikaytis D, Reewer MW, Stocker SA, Weaver RE, Wenger JD and the Meningococcal Disease Study Group: Prevalence of Neisseria meningitidis relatively resistant to penicillin in the United States, *J Infect Dis* 169: 438 (1991).
- 11- Punar M, Kaygusuz A, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M: Penisiline duyarlılığı azalmış Neisseria meningitidis menenjitisi, *Klimik Derg* 9: 101 (1996).
- 12- Riley G, Brown S, Krishnan C: Penicillin resistance in Neisseria meningitidis, *N Engl J Med* 321: 997 (1990).
- 13- Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S: Epidemiology and molecular basis for penicillin-resistant Neisseria meningitidis in Spain: A 5-year history (1985-1989), *Clin Infect Dis* 14: 394 (1992).
- 14- Woods CR, Smith AL, Wasilauskas BL, Campos J, Givner LB: Invasive disease caused by Neisseria meningitidis relatively resistant to penicillin in North Carolina, *J Infect Dis* 170: 453 (1994).