

PNÖMONİ ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

Hakan ÖZTÜRKERİ¹, Kamil CERRAHOĞLU², Recep AYDİLEK²

ÖZET

Streptococcus pneumoniae infeksiyonlarındaki penisilin tedavisi başarısızlıkları ve penisiline dirençli olarak bildirilen *S.pneumoniae* suşlarının sayısının artması; bu direncin epidemiyolojik olarak görüntülenmesini gerektirmektedir.

PNömonili hastalardan elde edilen 72 *S.pneumoniae* klinik izolatu antibiyotiklere duyarlılıkları yönünden NCCLS standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle test edilmiştir. 72 izolatu 19'u (%26), üç antibiyotiğe dirençli olup çoklu antibiyotik dirençli olarak idantifiye edilen toplam 7 suşun 6'sını içerecek şekilde, 1µg'lık oksasilin diskiyle penisiline dirençli bulunmuştur. 72 izolatu tümü sefuroksim ve vankomisine duyarlı bulunurken; sefalotin, seftazidim ve kloramfenikole 70'i (%97) duyarlı bulunmuştur. Trimetoprim-sulfametoksazol *S.pneumoniae* suşları üzerinde düşük bir performans göstermiş, 72 izolatu 42'si (%59) dirençli, 19'u (%26) ise kısmi dirençli bulunmuştur. Penisiline duyarlı bulunan 53 suşun tümü eritromisine de duyarlıyken; penisiline dirençli 19 suşun 10'u eritromisine duyarlıydı. Bu duyarlılık düzeyleri penisiline dirençli *S.pneumoniae* infeksiyonlarında sefalosporinlerin, kloramfenikol ve eritromisinin halâ alternatif olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

Antimicrobial susceptibilities of Streptococcus pneumoniae strains isolated as causative agents of pneumonia.

Penicillin treatment failures in *Streptococcus pneumoniae* infections and increasing number of *S.pneumoniae* isolates reported as resistant to penicillin, necessitate to monitor this resistance epidemiologically.

Seventy two *S.pneumoniae* clinical isolates, obtained from patients with pneumonia, were tested for susceptibility to antibiotics by disk diffusion procedure according to the NCCLS recommendations. Nineteen (26%) of 72 isolates were resistant to penicillin with 1 µg oxacillin disk, including 6 of 7 strains that were resistant to three antibiotics and accepted as multiply resistant. All 72 isolates were found to be susceptible to cefuroxime and vancomycin uniformly; while in cephalothin, ceftazidime and chloramphenicol 70 of 72 (97%) were susceptible. Trimethoprim-sulfamethoxazole showed a poor performance on *S.pneumoniae* strains; 42 (59%) of isolates being resistant and 19 (26%) isolates intermediately susceptible. All 53 isolates, found to be susceptible to penicillin, were also susceptible to erythromycin; whereas 10 of 19 penicillin resistant isolates were susceptible to erythromycin. These susceptibility patterns show us that cephalosporins, chloramphenicol and erythromycin are still alternative drugs in the case of penicillin-resistant *S.pneumoniae* infections.

1- GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

2- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul.

GİRİŞ

1901'de Sir William Osler "The Principles and Practice of Medicine" adlı kitabında "tüm akut hastalıkların en yaygını ve en fatalı olan pnömoninin insan ölümünün en başta gelen nedeni olduğunu" belirtmiştir. Pnömoniler en yaygın ölüm nedenlerinin 6'ncısı ve infeksiyonla ilgili ölüm nedenlerinin ise en yaygın nedenidir (3).

Pnömonokoklar özellikle toplumdan kazanılmış pnömoni, otitis media, sinüzit ve menenjit gibi önemli klinik infeksiyonların en başta gelen nedeni olmaya devam etmektedir (9). *S.pneumoniae* infeksiyonları tüm yaştaki insanlarda morbidite ve mortalitenin en belirgin nedenidir. 1967'den beri penisiline dirençli pnömonokoklar özellikle İspanya, Macaristan ve Güney Afrika'da yüksek prevalansta olmak üzere tüm dünyada izole edilmektedir(12). Hastane ortamı ve toplumdaki dirençli suşların prevalansının bilinmesi, pnömonokokal infeksiyonun başlangıç tedavisindeki penisilin dozu seçimini kolaylaştırabilir. Bir izolatan penisiline dirençli olarak belirlenmesi, penisilin dozunda bir artışı veya alternatif bir antibiyotiğin kullanımını gerektirir (2).

Her ne kadar pnömonokokal taşıyıcılık ve hastalık birçok epidemiyolojik çalışmanın materyali olmuşsa da, çok az araştırmacı antibiyotiklere dirençli pnömonokokları gündeme getirmiştir (7). Bu çalışmada GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesinde iki yıllık bir sürede toplumdan kazanılmış veya hastane kaynaklı pnömonilerin etkeni olarak izole edilmiş olan toplam 72 *S.pneumoniae* suşunun antibiyotiklere direnci araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Pnömoni ön tanısıyla araştırılan, tercihen tedavi almamış hastaların ekspektore balgam örneğinin koyun kanlı agarı inoküle edilmesiyle, 18-24 saatlik bir inkübasyondan sonra izole edilen tipik alfa hemolitik streptokok kolonilerinden yapılan Gram boyama ile Gram-pozitif lanset şeklinde diplokokların görülmesi ve katalazı negatif, optokine duyarlı olmalarıyla bu bakteriler *S.pneumoniae* olarak identifiye edilmişlerdir (4).

Bu bakterilerin NCCLS standartlarına uygun olarak koyun kanlı Mueller-Hinton agarı yapılan disk difüzyon testinde oksasilin, sefalotin, sefuroksim, seftazidim, eritromisin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), kloramfenikol ve vankomisine duyarlılıkları araştırılmıştır (14).

Kültürde üreyen mikroorganizmaların pnömoni etkeni olup olmadığını saptamada; balgamın Gram yaymasında > 25 nötrofil ve < 10 epitel hücrelerinin görülmesi (100x büyütmede) kriter olarak alınmıştır. Daha fazla epitel hücreli ve daha az nötrofilli örnekler çalışmaya alınmamıştır (3).

BULGULAR

Klinik, radyolojik ve laboratuvar testleriyle pnömoni tanısı almış hastalardan etken olarak izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının disk difüzyon yöntemiyle yapılan antibiyotik duyarlılık testinde; 1 µg'lık oksasilin diskiyle 72 *S.pneumoniae* izolatanın 19'u (%26) penisiline dirençli, 53'ü (%74) ise duyarlı olarak saptanmıştır. 72 izolatan test edilen 9 farklı antibiyotiğe duyarlılıkları tabloda verilmiştir.

2. kuşak sefalosporinlerden sefuroksime 72 izolatan tümü duyarlı bulunurken; sefalotin, seftazidim ve kloramfenikole 70'i (%97) duyarlı bulunmuştur. Vankomisin de sefuroksimle beraber suşların tümünün duyarlı bulunduğu antibiyotik olmuştur.

72 izolattan 63 (%88) *S.pneumoniae* izolatu eritromisine duyarlı bulunurken, 8'i (%11) kısmi dirençli, 1'i (%1) ise dirençli bulunmuş, tetrasikline duyarlı suşlar penisilindekine benzer olarak 53'e (%74) düşmüş olup, 6 suş (%8) kısmi dirençli, 13 suş (%18) ise dirençli olarak saptanmıştır.

Toplam 72 *S.pneumoniae* izolatının penisiline dirençli bulunan 19'unun; 1'i eritromisine, 2'si tetrasikline, 8'i TMP-SMX'e, 6'sı ise hem tetrasiklin ve hem de TMP-SMX'e aynı zamanda dirençli olarak saptanmıştır. Penisiline dirençli 19 suşun 2'si penisilin dışında test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

72 pnömonili hastanın 26'sının altta yatan bir hastalığı bulunmaktaydı. Bunların 12'si akciğer kanseri (4'ü akciğere metastaz olmak üzere); 5'i KOAH, 4'ü diabetes mellitus, 2'si bronşektazi ve 1'er hasta da kist hidatik, sickle cell anemi ve demir eksikliği anemisi bulunan hastalardı.

Tablo. 72 *S.pneumoniae* izolatının 9 farklı antibiyotiğe duyarlılığı.

	Duyarlı	Kısmi dirençli	Dirençli
Oksasilin	53	0	19
Sefalotin	70	2	0
Sefuroksim	72	0	0
Seftazidim	70	2	0
Eritromisin	63	8	1
Tetrasiklin	53	6	13
TMP-SMX	11	19	42
Kloramfenikol	70	2	0
Vankomisin	72	0	0

TARTIŞMA

Toplumdan kazanılmış pnömonilerde etken olarak *S.pneumoniae* %25-60 arasında değişen oranlarda bildirilirken, hastane kaynaklı pnömonilerde yaklaşık %8 oranında bildirilmiştir. Pnömoni tanısında balgam kültürünün kullanımı soru işaretlidir. Bakteremik pnömokokal pnömonili hastaların %45-50'sinde negatif balgam kültürü bildirilmiştir. Pnömokoklar sağlıklı bireylerin %50'sinde nazofaringeal floranın bir parçası olduğundan ve kronik bronşitli hastaların alt solunum yollarında kolonize olabildiğinden, bu mikroorganizmanın idantifikasyonu her zaman infeksiyon nedeni olarak yorumlanmamalıdır (3).

Penisilin kullanıma girmesi 1950'lerde *S.pneumoniae*'ye bağlı hastalıklardaki mortalitede dramatik bir düşüşe yol açmıştır. Klinik izolatlarda penisilin duyarlılığı ile ilgili ilk araştırmalar bu bakterinin düzenli olarak ve yüksek düzeyde benzilpenisiline (MİK 0.006-0.008 µg/ml) duyarlı olduğunu göstermiştir. Penisiline dirençli klinik izolata ilişkin ilk rapor 1967'de bildirilmiştir ve bu suşların insanlarda fatal hastalık oluşturabilme yeteneği 1977'deki Güney Afrika salgınında doğrulanmıştır. Dirençli pnömokok izolasyonu ile ilgili sporadik bildirimler tüm dünyadan gelmeye devam etmektedir (6).

Latorre ve ark. (11), İspanya Barcelona'da bir çocuk hastanesinde değişik klinik örneklerden izole edilen ve farklı penisilin G duyarlılığı olan 100 *S.pneumoniae* suşunun diğer antibiyotiklere duyarlılığını araştırdıkları çalışmalarında; çalışılan 100 suşun 49'u penisilin G'ye duyarlı, 31'i kısmi dirençli ve 20'si ise dirençli olarak bildirilmiştir.

Klugman ve ark. (10), 21'i klinik örneklerden olmak üzere 1978-1985 yılları arasında izole edilen pnömokokal izolatlardan penisilin G'ye duyarlı 39'unun tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, trimetoprim ve ko-trimoksazole dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise penisiline duyarlı 53 izolatın 2'si tetrasikline, 25'i TMP-SMX'e, 2'si tetrasiklin ve TMP-SMX'e, 1'i tetrasiklin, TMP-SMX ve eritromisine (kısmi dirençli) dirençli bulunmuşlardır. Bu penisiline duyarlı-diğer antibiyotiklere dirençli pnömokoklar, penisiline duyarlı olduğundan dolayı ciddi tedavi problemleri oluşturacak gibi görünmemektedir.

Henderson ve ark. (7), bir çocuk bakımevindeki dirençli pnömokokların nazofaringeal taşıyıcılığını araştırdıkları çalışmalarında; 1975-1985 yılları arası merkezdeki bir grup çocuğun nazofaringeal sekresyonlarından izole edilen *S.pneumoniae* suşlarındaki antibiyotik direnç oranlarını longitudinal olarak çalışıp karşılaştırmışlardır. TMX-SMX'e dirençli izolatlarla kolonizasyon oranı 1981'den önce %5.4 iken, 1981-1985 arası %39'a çıkmıştır. TMP-SMX veya bir beta-laktam antibiyotiğe kısmi dirençli pnömokoklar çocuk bakımevindeki 72 çocuğun %68'inden izole edilmiştir. Yazarlar, TMP-SMX'e dirençli pnömokokların çocuklarda oldukça yaygın bulunduğunu; gelişmekte olan ülkelerde çocuklardaki bakteriyel respiratuvar infeksiyonların tedavisinde WHO'nun da önerdiği gibi pnömokoklarla infeksiyon riskindeki kişilerde primer tedavi rejimi olarak TMP-SMX'in yaygın kullanımı sonucu olduğunu iddia etmişlerdir. Çalışmamızda *S.pneumoniae* suşlarına etkinliği yönünden performansı en kötü bulunan antibiyotik olan TMP-SMX'e 42 (%59) izolat dirençli olarak bulunurken, 19 (%26) izolat kısmi dirençli ve 11'i (%15) ise duyarlı olarak bulunmuştur.

Gür ve ark.(5), değişik klinik örneklerden izole edilen 70 *S.pneumoniae* izolatının agar dilüsyon tekniğiyle yaptıkları antibiyotik duyarlılık testinde; 21 suşun (%30) penisiline kısmi dirençli, 12 suşun (%17) ise tam dirençli olduğunu ve tam dirençli 12 suşun 11'inin çoklu antibiyotik dirençli olduğunu bildirmişlerdir.

Perez ve ark. (15), sağlıklı taşıyıcılarda dirençli suşların prevalansını araştırmak amacıyla 4-5 yaşlarında 326 çocuktan nazofaringeal sürüntü örneği almışlardır. 326 çocuğun 159'undan (%49) *S.pneumoniae* izole edilmiş ve bunların da 57'si (%36) penisiline dirençli olarak idantifiye edilmiştir. Bu 57 suşun 52'si kısmi, 5'i ise tam dirençliydi. Suşların çoğu eritromisin ve klindamisine duyarlıydı (%9'u dirençli). 126 suş (%79) ise ko-trimoksazole dirençli bulunmuştur. Bu çalışmadaki 159 suştan 31'i (%19) çoklu antibiyotik dirençli olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise test edilen 72 *S.pneumoniae* suşunun toplam 7'si (%9.7) test edilen antibiyotik gruplarından üçüne birden dirençli bulunarak, çoklu antibiyotik dirençli olarak yorumlanmıştır.

Mason ve ark. (13), 1989-1991 arasında Texas çocuk hastanesinde değişik klinik örneklerden izole edilen 134 *S.pneumoniae* suşunun, 19'u yüksek düzeyde dirençli olmak üzere, toplam 76'sının (%57) penisiline dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Penisiline tam dirençli 19 suşun %79'u eritromisine de dirençli olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda oksasilin diskiyle test edilen penisilin duyarlılığında; penisiline duyarlı 53 suşun tümü eritromisine duyarlıyken, penisiline dirençli 19 suşun 10'u eritromisine duyarlı olarak bulunmuş, 8 suş kısmi dirençli ve 1 suş da hem penisiline hem de eritromisine dirençli olarak saptanmıştır.

Antimikrobiyal ajanlara dirençli pnömokokların klinik yansması çok ciddidir ve bu sonuçlar klinisyenlerin ve mikrobiyoloji laboratuvarlarının pnömokokal hastalığa yaklaşımını düzenleyecektir. Pnömokokların antimikrobiyallere duyarlılığında; spesifik bir antibiyotik otomatik olarak spesifik bir mikroorganizmaya veya mikroorganizma grubuna, geçmişteki duyarlılıkları nedeniyle, etkin olduğunu düşünmemeyi

gerektirmektedir. Duyarlılık testlerinin hastalardan izole edilen tüm suşlarda yapılması ve erken safhada direnç gelişiminin belirlenerek korunma ve organizmanın yayılımının önlenmesi için periyodik duyarlılık araştırmaları yapılması gerekmektedir (1,8). Çalışmamızda elde edilen duyarlılık düzeyleri penisiline dirençli *S.pneumoniae* infeksiyonlarında sefalosporinlerin, kloramfenikolün ve eritromisin halâ alternatif antibiyotik olduğunu; TMP-SMX'in kullanılamaz duruma geldiğini; vankomisin ise son seçenek olarak kullanılmak üzere etkinliğini sürdürdüğünü göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Appelbaum PC: World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci, *Eur J Clin Microbiol* 6: 367 (1987).
- 2- Decker MD, Gregory DW, Boldt J, Hutcheson RH, Schaffner W: The detection of penicillin-resistant pneumococci, *AJCP* 84: 357 (1985).
- 3- Donowitz GR, Mandell GL: Acute pneumonia, "GL Mandell, RG Douglas, JE Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s.540, Churchill Livingstone, New York, Edinburg, London, Melbourne (1990).
- 4- Facklam RR, Washington II JA: Streptococcus and related catalase-negative Gram-positive cocci, "A Balows (ed): *Manual of Clinical Microbiology*, 5. baskı" kitabında s. 238, Amer Soc Microbiol, Washington (1991).
- 5- Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HE: Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 440 (1994).
- 6- Handwerker S, Tomasz A: Alternations in penicillin-binding proteins of clinical and laboratory isolates of pathogenic Streptococcus pneumoniae with low levels of penicillin resistance, *J Infect Dis* 153: 83 (1986).
- 7- Henderson FW, Gilligan PH, Wait K, Goff DA: Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care, *J Infect Dis* 157: 256 (1988).
- 8- Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, et al: Emergence of multiply resistant pneumococci, *N Engl J Med* 299: 735 (1978).
- 9- Jones RN, Edson DC: The ability of participant laboratories to detect penicillin resistant pneumococci, *AJCP* 78: 659 (1982).
- 10- Klugman KP, Koornhof HJ, Kuhnle V: Clinical and nasopharyngeal isolates of unusual multiply resistant pneumococci, *AJDC* 140: 1186 (1986).
- 11- Latorre C, Juncosa T, Sanfeliu I: Antibiotic resistance and serotypes of 100 Streptococcus pneumoniae strains isolated in a children's hospital in Barcelona, Spain, *Antimicrob Agents Chemother* 28: 357 (1985).
- 12- Marshall KJ, Musher DM, Watson D, Mason EO: Testing of Streptococcus pneumoniae for resistance to penicillin, *J Clin Microbiol* 31: 1246 (1993).
- 13- Mason EO, Kaplan SL, Lamberth LB, Tillman J: Increased rate of isolation of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in a children's hospital and in vitro susceptibilities to antibiotics of potential therapeutic use, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1703 (1992).
- 14- NCCLS: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 4th ed, *Approved Standard M2-A4*, NCCLS, Villanova (1990).
- 15- Perez JL, Linares J, Bosch J, De Goicoechea MJL, Martin R: Antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae in childhood carriers, *Eur J Clin Microbiol* 6: 278 (1986).
- 16- Robins-Browne RM, Kharsany ABM, Koornhof HJ: Antibiotic resistant pneumococci in hospitalized children, *J Hyg Camb* 93: 9 (1984).