

## ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARINDA ETKENLER VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ

Pınar ZARAKOLU

Üst solunum yolu infeksiyonlarında farklı grup birçok mikroorganizma etken olabilmekte, bunların önemli bir kısmını virüsler oluşturmaktadır. Etken bakteriler içinde *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pyogenes* en sık rastlanan bakteriler oldukları için bu yazıda bu bakterilerin direnç durumları ele alınmıştır.

Akut farenjit olgularının % 45-50'sinde başta rinovirüs, koronavirüs ve adenovirüs olmak üzere virusler etkendir. *S.pyogenes* % 15-30 oranında saptanmaktadır. Etken saptanmayan olguların oranı % 30'dur. *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Arcanobacterium haemolyticum* gibi bakterilerin %1'den az oranda saptandığı bildirilmektedir.

Akut otitis media tanısı alan çocukların % 25'inde viruslerin (respiratuvar sinsiyal virus, influenza virus, enterovirus ve rinoavirus) etken olduğu saptanmıştır. Bakteriler içinde ise ilk sırada *S.pneumoniae* (% 39) ve *H.influenzae* (% 27) gelmektedir. *S.pneumoniae*'nın en sık 19, 23, 6, 14, 3 ve 18 numaralı serotipleri etkendir. *H.influenzae*'nın çoğunlukla tiplendirilemeyen suşları etken olarak saptanmıştır, ancak % 10 kadar tip b kapsüllü suşuya meydana gelmektedir. *M.catarrhalis*'in % 10 oranında etken olduğu belirlenmiştir.

Akut maksiller sinüziti olan erişkinler ve çocukların % 1/4'ünde virusler etkendir. Bakteriler arasında ise yine sırasıyla *S.pneumoniae* (% 31), *H.influenzae* (% 21) ve *M.catarrhalis* (% 8) en sık saptanan bakterilerdir. Anaerob bakteriler (% 6), *Staphylococcus aureus* (% 4) ve Gram negatif bakterilerin (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) (% 9) de etken olabileceği bilinmektedir.

### *Streptococcus pyogenes*

Akut farenjiti olan olgularda *S.pyogenes* etken bakteri olarak üretildiğinde tedaviye yön vermek amacıyla penisiline veya diğer beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç durumu rutin olarak test edilmemektedir. Duyarlılık testleri epidemiyolojik amaçlarla kullanılmaktadır. Penisiline alerjisi olan hastalarda eritromisin kullanımı önerilmektedir. Dünya'nın çeşitli bölgelerinde eritromisine dirençli suşların tedavide problem olacak kadar önemli düzeyde olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Özellikle Avrupa ülkelerinde artmakta olan bir dirençten söz edilmektedir. Bu çalışmalarda eritromisin direncinin klaritromisin ve azitromisin direnci ile paralellik gösterdiği gözlenmiştir. Uluslararası bir çalışmada çeşitli merkezlerden toplanan izolatlarda eritromisin direnci

İtalya'da % 31, İspanya'da % 26, Fransa'da % 3.8, İsviçre'de % 3.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada test edilen 1050 *S.pyogenes* suşunun hepsinin penisiline duyarlı olduğu ifade edilirken Türkiye'den gönderilen suşların eritromisin direnci % 4 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada *S.pyogenes* suşlarının eritromisin direnci % 7 olarak belirlenmiştir.

Bazı *S.pyogenes* suşlarının tetrasiklin, kloramfenikol, sulfonamid ve trimetoprim karşıda direnç gösterdiği saptanmıştır.

Eritromisin direnci yapısal, induklenebilir ve M tipi olarak sınıflanırken direnç determinantları sırasıyla *erm B*, *erm TR* ve *mef A* olarak belirlenmiştir. Bunlar içinde *erm B* ve *erm TR* genleri ile belirlenen mekanizma en sık görülen, 23S rRNA metilasyonu sonucu gelişen ve makrolidler, linkozamid ve streptogramin B'ye karşı çapraz dirence neden olmaktadır. M tipi fenotip olarak bilinen diğer mekanizma ise makrolidlerin 'efluks' pompa mekanizması ile dışarı atılması sonucu gelişmektedir.

### *S.pneumoniae*

*S.pneumoniae*'nın antibiyotik direnci 1960'lı yıllarda penisiline karşı direnç ile başlamıştır. Penisilen direnci minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerine göre duyarlı ( $MIK \leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ ), orta derecede duyarlı ( $MIK 0.12-1 \mu\text{g/ml}$ ) ve yüksek dirençli ( $MIK > 1 \mu\text{g/ml}$ ) olarak üç gruba ayrılmaktadır. Penisiline duyarlı bir pnömokok suşu ampicilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanik asit, ampicilin/sulbaktam, sefaklor, sefepim, sefetamet, seftizoksim, sefiksim, sefotaksim, seftibuten, seftriakson, sefuroksim, imipenem ve lorakarbefe karşıda duyarlı kabul edilmektedir. Penisiline orta derecede duyarlı ya da dirençli suşların ise ampicilin, ampicilin/sulbaktam, seftibuten, sefetamet, seftizoksim ve sefiksime karşı duyarlılığının test edilmesine gerek görülmektedir; bu durumda klinisyen bu ajanlarla klinik cevabin yeterli olmayacağı hususunda uyarılmalıdır.

*S.pneumoniae*'nın penisilen direnci kromozomal mutasyonlar ile hücre duvarı yapımında rol oynayan penisilen bağlayan proteinler (PBP)'in yapısındaki değişiklikler sonucu meydana gelmektedir. Direncin düzeyi, değişmiş PBP'in sayısı ve farklı beta-laktam antibiyotiklere olan afititeleri ile doğru orantılıdır. Bu proteinlerin beta-laktam antibiyotiklerin çoğunla karşı afititelerinde bir azalma olduğu bilinmektedir. Penisiline dirençli pnömokoklar sıkılıkla sefalosporinlere karşıda çapraz direnç göstermektedir. PBP tipleri PBP 1A, 1B, 2A, 2B, 2X ve 3 olarak bilinmektedir. *S.pneumoniae*'de di-

rençten sorumlu PBP'ler penisilin direncinde 1A, 2B ve 2X, 3. kuşak sefalosporin direncinde 1A ve 2X olarak saptanmıştır. PBP 2A yapısındaki değişiklikler düşük düzeyde dirence sebep olurken, PBP 2X'deki değişiklikler yüksek düzeyde direnç gelişimine neden olmaktadır. İlaç direncinin en sık görüldüğü *S.pneumoniae* serotipleri 14, 16, 19, 23 olarak bildirilmektedir. Pnömokokların, nazofarenkste yerleşen viridan streptokoklardan aldığı genetik materyal ile de direnç kazandığı saptanmıştır; örneğin PBP 2B yapısındaki değişiklikler *Streptococcus mitis*'den kazanılmaktadır. *S.pneumoniae* susalarının direncinde beta-laktamaz yapımı rol oynamamaktadır.

Penisiline dirençli susaların diğer birçok antibiyotiğe karşı da dirençli olduğu gözlenmektedir. Eritromisine dirençli susalar yeni makrolid antibiyotiklere de direnç gösterebilmektedir. Makrolid direnci gösteren M-fenotipi olarak adlandırılan bu grup susaların 'eflüks' pompasına (eritromisin MİK değeri 1-8 µg/ml) sahip oldukları saptanmıştır.

Cocukluk döneminde kinolonların kullanılmaması bu gruba karşı direncin az olmasını sağlamıştır. Günümüzde yeni antibiyotiklerden oksazolidinon ve glikopeptidler gelecek için ümit vaad eden ilaçlardır.

Günümüzde pnömokokların penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı direncinin giderek artış göstermeye olduğu gözlenmekte birlikte duyarlılık durumu bakterilerin izole edildiği vücut bölgesine göre farklılıklar gösterdiği gibi coğrafi farklılıklar da göstermektedir. Avrupa'da direnç oranı ABD'ye göre daha yüksek olarak bildirilmektedir.

ABD'nde 1999-2000 yılında 33 merkezden toplanan *S.pneumoniae* (n=1531) izolatlarının penisilin direnci % 34 (% 13 orta dirençli, % 21 dirençli) olarak belirlenmiştir. Makrolidlere karşı % 25, klindamisine % 9, tetrasikline % 16, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)'e % 30, kloramfenikole % 8 oranında direnç saptanmıştır. Çeşitli çalışmada penisiline dirençli susaların büyük bölümünün test edilen en az üç farklı antibiyotiğe direnç gösterdiği saptanmıştır. Çoklu dirence sahip izolatların oranı 1994-1995 yıllarında % 9 iken 1999-2000 yılında % 22 olarak belirlenmiştir. Yüksek düzeyde florokinolon direncine ise rastlanmamıştır. Bir başka çalışmada ise amoksisilin ve amoksisilin/klavulanik asite % 24, seftriakson ve sefotaksime % 24, sefuroksim, sefepoksime ve sefdinire % 27, sefaklora % 32 oranında direnç saptanmıştır.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada 1996-1999 yıllarında izole edilen *S.pneumoniae* (n=750) susaların eritromisin, kloramfenikol ve TMP-SMX duyarlılığı sırasıyla % 8, % 5 ve % 47 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada penisilin direnç oranı çocuk hastalardan izole edilen suslarda % 36, yetişkinlerden izole edilen suslarda % 25 iken, penisiline orta derecede direnç gösteren suslar % 29'unu, yüksek dirençli suslar ise % 4'ünü oluşturmaktadır. Yine 1996-2000 yılları arasında izole edilen 103 *S.pneumoniae* susunun penisilinle % 40.5 oranında orta derecede dirençli olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada TMP-SMX, klaritromisin, amoksisilin/klavu-

lanik asit ve siprofloksasin direnci sırasıyla % 71.5, % 17.6, % 10.8 ve % 4.8 olarak saptanırken, seftriakson ve levofloksasinse karşı direnç saptanmamıştır.

#### *H.influenzae*

*H.influenzae* sinüzitinin tedavisinde son yıllarda dek ampisilin, kloramfenikol ve tetrasiklin gibi antibiyotikler sıkılıkla kullanılmaktaydılar. 1970'li yıllarda sırasıyla önce tetrasiklin daha sonra kloramfenikol ve ampisiline karşı direnç geliştiği bildirilmiştir.

*H.influenzae* suslarının ampisilin direncinin beta-laktamaz sentezine bağlı olduğu bilinmektedir. Bu enzimler TEM-1, ROB-1, VAT-1 enzimleri olup en yaygın olanı TEM-1 beta-laktamazıdır. Bu enzimler beta-laktamaz inhibitörleri veya sefalosporinlere karşı duyarlılığı etkilememektedir. 1980 yılında beta-laktamaz sentezi dışında bir mekanizma ile ampisiline karşı direnç gelişebildiği anlaşılmıştır. Bu tip dirence sefalonin, sefaklor ve sefuroksim gibi antibiyotiklere karşı da direnç gözlenmektedir. Ampisilin direnci coğrafi farklılıklar göstermesine rağmen tüm dünyada 1980'lerden itibaren artış göstermiştir. Bu oran 1995 yılında ABD'de % 28, Avrupa'da % 15'e ulaşmıştır. Ampisilin direncinin ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda % 20 oranında olduğu saptanmıştır. Bu direncin *H.influenzae* tip b'de diğer serotiplerden daha fazla oranda olduğu bilinmektedir. TMP-SMX direnci dünyada birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de yüksek orandadır. Kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç nadirdir. Bazı makrolid grubu antibiyotiklere karşı *H.influenzae* intrinsik dirence sahiptir, ancak bu direnç yüksek oranda ( $MIK \geq 128 \mu\text{g/L}$ ) değildir. 1996-97 yıllarında yapılan bir çalışmada levofloksasin ve seftriakson *H.influenzae* suslarına karşı sırasıyla % 100 ve % 99.9 oranında etkili bulunmuşlardır. Bu susların ampisilin ve klaritromisin duyarlılıkları ise sırasıyla % 67 ve % 58 oranındadır. *H.influenzae* (1676 sus) suslarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığının araştırıldığı bir başka çalışmada, susların % 42'sinin beta-laktamaz sentezi tespit edilmiştir. Bu suslar amoksisilin+klavulanik asite % 98, sefiksime ve siprofloksasine % 100, sefuroksime % 78 oranında duyarlı bulunmuşlardır.

*H.influenzae*'nın antimikrobiyal direncini saptamaya yönelik duyarlılık testleri standardize edilmiştir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında bu yöntemlerin uygulanamadığı durumlarda ampisilin direncinin saptanması ve beta-laktamaz varlığını araştıran testlerin kullanılması tedaviye yön vermek açısından önem taşımaktadır.

#### *M.catarrhalis*

1970'li yillardan önce beta-laktamaz sentezleyen *M.catarrhalis* suzu bulunmazken, son on yılda yapılan çalışmalarla susların % 90'dan fazlasının beta-laktamaz sentezi tespit edilmiştir. Bu sentezin kromozom kontrolünde olduğu saptanmıştır. Beta-laktamaz sentezi susların penisilinin yanısıra, ampisilin, amoksisilin ve piperasiline karşı da dirençli olması beklenmektedir.

1996-1997 yıllarında yapılan uluslararası bir çalışma olan Aleksander projesinde izolatlarının %100'ünün amoksisilin+klavulanik asit, sefiksim, kloramfenikol, siprofloksasin ve ofloksasine duyarlı olduğu saptanmıştır. Sefaklor, sefriaksin ve doksisikline dirençli olan suşların insidansında artış gözleendiği belirtilmektedir. Ancak bu artış % 0.5'den azdır.

*M.catarrhalis* suşları fenotip olarak benzer 2 tip beta-laktamaz sentezlemektedir. Bunlar BRO-1 ve BRO-2'dir. Kromozomal genlerle kodlanan bu enzimler, sadece bir aminoasit ile birbirlerinden ayrılmaktadır. Her ikisi de beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. BRO tipi beta-laktamaz taşıyan tek Gram negatif bakteri *M.catarrhalis*'dir. BRO-1 beta-laktamaz sentezleyen suşların % 90'ında bulunmaktadır. BRO-1'e sahip olan suşlar daha fazla miktarda enzim sentez-

ledikleri için BRO-2'ye göre MİK değerleri daha yüksektir.

*M.catarrhalis* penisilin dışı antibiyotikler ve beta-laktamaz inhibitörlerine karşı oldukça duyarlıdır. Amoksisilin+klavulanik asit, sefriaksin ve levofloksasin suşlara oldukça etkili bulunmuştur.

*M.catarrhalis* suşlarının beta-laktamaz sentezleyerek, *S.pneumoniae* ve kapsülsüz *H.influenzae* ile birlikte etken olduğu solunum yolu infeksiyonlarında penisilinlerle tedavide sorunlara neden olabileceği hatırlanmalıdır. Bu nedenle sadece saf kültür olarak izole edildiği durumlarda değil, mikst kültürlerinde de rapor edilmesi önem taşımaktadır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında bu bakteri için duyarlılık testleri yapılması yerine beta-laktamaz varlığının saptanması yeterli bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Bandak SI, Turnak MR, Allen BS, Bolzon LD, Preston DA: Oral antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pyogenes* recently isolated in five countries, *Int J Clin Pract* 54:585 (2000).
- 2- Cunha BA, Shea KW: Emergence of antimicrobial resistance in community acquired pulmonary pathogens, *Semin Respir Infect* 13:43 (1998).
- 3- DeBock GH, Dekker FW, Stolk J et al: Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: a meta analysis, *J Clin Epidemiol* 50:881 (1997).
- 4- Doern GV: Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens of the respiratory tract, *Am J Med* 99 (Suppl 6B):3 (1995).
- 5- Facinelli B, Spinaci C, Magi G, Giovanetti E, Varaldo P: Association between erythromycin resistance and ability to enter human respiratory cells in group A streptococci, *Lancet* 358:30 (2001).
- 6- Gür D, Güciz B, Hasçelik G et al: Incidence of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey, 39<sup>th</sup> Annual ICAAC, Abstract p.152, San Francisco (1999).
- 7- Gürsoy G, Çöplü N, Zarakolu P, Güvener E: Grup A beta-hemolitik streptokokların eritmisiné invitro duyarlığının araştırılması, *ANKEM Dergisi* 8:23 (1994).
- 8- Gwaltney JM Jr: Sinusitis, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Fourth ed." kitabında s. 585, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 9- Gwaltney JM Jr: Acute community-acquired sinusitis, *Clin Infect Dis* 23:1209 (1996).
- 10- Jacobs MR: Respiratory tract infections: epidemiology and surveillance, *J Chemother* 9 (Suppl 3):10 (1997).
- 11- Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, Lin G et al: Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S Surveillance Study, *Antimicrob Agents Chemother* 43:1901 (1999).
- 12- Langtry HD, Lamb HM: Levofloxacin, its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract, *Drugs* 56:487 (1998).
- 13- Mlynarczyk G, Mlynarczyk A, Jeljaszewicz J: Epidemiological aspects of antibiotic resistance in respiratory pathogens, *Int J Antimicrob Agents* 18:497 (2001).
- 14- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Twelfth Informational Supplement, NCCLS document M100-S12, NCCLS, Wayne (2002).
- 15- Preston DA, Turik M: Cefaclor: a contemporary look at susceptibility of key pathogens from around the globe, *J Chemother* 10:195 (1998).
- 16- Ruoff G: Upper respiratory tract infections in family practice, *Pediatr Infect Dis J* 17:73 (1998).
- 17- Schito GC, Mannelli S, Pesce A (Alexander Project Group): Trends in the activity of macrolide and beta-lactam antibiotics and resistance development, *J Chemother* 9 (Suppl 3):18 (1997).
- 18- Thornsberry C, Ogilvie P, Kahn J, Mauriz Y: Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season, *Diagn Microbiol Infect Dis* 29:249 (1997).
- 19- Zarakolu P, Gür D, Kocagöz S, Ünal S: Comparative in-vitro activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* strains in a Turkish University Hospital, 11<sup>th</sup> ESCMID, Abstract p. 837, İstanbul (2001).
- 20- Zarakolu P, Ünal S: Levofloksasin, *Flora* 4 (Suppl 4):3 (1999).