

DİRENÇLİ PNÖMOKOKLAR

Bülent SÜMERKAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ
sumerkan@erciyes.edu.tr

ÖZET

Streptococcus pneumoniae toplum kaynaklı solunum yolu infeksiyonları ile birlikte menenjit ve bakteriyemi gibi daha invazif infeksiyonlarda etken olan ve tüm dünyada morbidite ve mortalitede önemli rol oynayan bir patojendir. Yazık ki *S.pneumoniae* giderek birçok antibiyotiğe dirençli hale gelmektedir. Dünyada yapılan sürveyans çalışmalarında penisiline duyarlı olmayan *S.pneumoniae* prevalansı % 25 ve >% 50 arasında değişmektedir. Makrolid direnci giderek artmaktadır. Penisiline dirençli suşlarda diğer grup antibiyotiklere de direnç görülmektedir. Pnömokoklar üzerine in-vitro etkili olan yeni kinolonlar (ör, gatifloksasin, gemifloksasin ve moksifloksasin) erişkinlerde toplum kaynaklı solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde iyi birer alternatif gibi durmaktadırlar. Pnömokok infeksiyonları için yüksek risk altında olanların aşılınması için gerekli çabaların gösterilmesi gerekir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, *Streptococcus pneumoniae*

SUMMARY

Resistant Pneumococci

Streptococcus pneumoniae is an important pathogen in many community-acquired respiratory infections as well as in more invasive infections such as meningitis and bacteremia, and a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Unfortunately, *S.pneumoniae* is becoming increasingly resistant to a variety of antibiotics. Results of recent surveillance studies in the world show that the prevalence of penicillin-nonsusceptible *S.pneumoniae* ranges from 25 % to >50 %, and rates of macrolide resistance among pneumococci are increasing. A high prevalence of resistance to other antimicrobial classes is found among penicillin-resistant strains. New quinolones (e.g., gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin) that have better antipneumococcal activity in vitro are the most active agents and therefore are attractive options for the treatment of adults with community-acquired respiratory infections. Efforts should be made to prevent pneumococcal infections in high-risk patients through vaccination.

Keywords: antibiotic resistance, *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae akut bakteriyel sinüzit, akut otitis media, toplum kaynaklı pnömoni ve kronik bronşit in akut alevlenmesi gibi infeksiyonların yanı sıra menenjit ve bakteriyemi gibi daha invazif infeksiyonlarda da etken olan önemli bir patojendir. Avustralya'daki bir hastadan aynı zamanda penisiline (MİK, 0.6 µg/mL) ve tetrasikline (MİK, 0.5 µg/mL) dirençli bir pnömokok kökeni izole edildiğinden bu yana dirençli pnömokoklar özellikle 1980'li yılların sonlarından başlayarak tüm dünyada artan bir sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır⁽¹⁴⁾. Pnömokoklarda penisilin direnci bazı Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde % 60, bazı Asya ülkelerinde % 80'lere ulaşan oranlara yaklaşmaktadır^(9,19) (Tablo 1).

Tablo 1: Penisiline duyarlı olmayan *Streptococcus pneumoniae*: Dünyada dağılım*.

Coğrafi bölge	1997-1998	1999-2000
Kuzey Amerika		
ABD	34.7	43.0
Kanada	20.0	21.2
Latin Amerika		
Arjantin	17.2	27.3
Brezilya	15.6	33.8
Meksika	60.0	56.7
Avrupa		
Almanya	7.2	8.4
Fransa	53.3	62.0
İngiltere	19.5	14.3
İspanya	41.8	53.4
İtalya	9.0	15.1
Türkiye	-	36.4
Asya		
Japonya	-	64.3
Güney Kore	-	81.0

* Bulgular Alexander ve Protekt Antimikrobiyal Sürveyans programlarından alınmış, 9 ve 19 No.lu kaynaklardan uyarlanmıştır.

DİRENÇLİ PNÖMOKLARDA EPİDEMİYOLOJİ

Penisilin direnci ve diğer antimikrobik ilaçlara çoğul direnç özellikle bazı pnömokok serotiplerinde gözlenmektedir, ancak çocuklarda infeksiyona yol açan serotiplerde daha sık olduğu belirlenmiştir. Penisilin direnci ve çoğul direnç ilk kez serotip 6A, 6B ve 19A ile ilişkili bulunmuş, İspanya'da ise dirençli suşların en sık serogrup 23 olduğu görülmüştür. İspanya'daki 23F klonu Avrupa'nın bir çok ülkesine ve Amerika'ya yayılmıştır⁽¹⁷⁾. Ülkemizde 1997-2000 yılları arasında yapılan bir araştırmada erişkin ve çocuk hastalardan izole edilen 193 *S.pneumoniae* suşunda orta düzey direnç % 23 oranında bulunmuş, dirençli suşlarda en sık rastlanan serogruplar 19, 23, 14 ve 1 olmuştur⁽⁸⁾. Dirençli izolatların sekiz farklı klona ait olduğu, bu nedenle ülkemizde *S.pneumoniae* direncinde tek başına klonal yayılımın sorumlu olmadığını düşünmüştür.

Pnömokoklarda penisilin direnci

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin pnömokoklarda penisilin için MİK yorumlama kriterleri $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ (duyarlı), $0.12-1 \mu\text{g/mL}$ (orta düzey dirençli), $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ (yüksek düzey dirençli) şeklindedir. Orta düzey dirençli ve yüksek düzey dirençli izolatlar penisiline duyarlı olmayan izolatlar olarak sınıflandırılır. Amoksisilin için sınırlar $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ (duyarlı), $4 \mu\text{g/mL}$ (orta duyarlı) ve $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ (dirençli) şeklindedir. CLSI'ye göre penisiline duyarlı bulunan bir pnömokok kökeni, ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanik asit, ampisilin/sulbaktam, sefaklor, sefepim, sefiksim, sefotaksim, seftriakson, sefuroksim, lorakarbef ve karbapenemlere duyarlı kabul edilmelidir. Penisiline orta düzey dirençli ve yüksek düzey dirençli suşların ampisiline, ampisilin/sulbaktama ve sefiksim test edilmesi önerilmez; zira bu antibiyotikler için yorumlama kriterleri bulunmamaktadır⁽⁶⁾.

Avustralya'da penisiline dirençli ilk klinik izolatın bildirilmesinden sonra 1970'lerin sonuna gelene kadar penisilin direnci sporadik olarak görülmekteydi. Bin dokuz yüz seksenlerin sonuna gelindiğinde ABD'de penisiline duyarlı olmayan pnömokok oranı % 4'tü. Geçen on yıl sonunda bu oran % 35 düzeyine çıkmıştır.

Diğer antibiyotiklere direnç

Penisilin dışı antibiyotik kullanımının artmasıyla, pnömokoklarda penisilin dışı antibiyotiklere de direnç gelişmeye başlamıştır. Bununla beraber kinolon direnci son derece düşüktür. En fazla kinolon direnci Asya ülkelerinde görülürken (% 3.3), bu oranlar Avrupa ülkelerinde, Latin Amerika ülkelerinde ve Kuzey Amerika ülkelerinde sırasıyla % 0.1, % 0.8 ve % 1.3'tür⁽⁹⁾. Pnömokoklarda makrolidlere ve azalidlere (ör, klaritromisin, eritromisin ve azitromisin)

direnç 1980'li yılların sonlarından itibaren artmaya başlamış, ABD'de 1988 yılında makrolid direnç oranı % 0.2 iken, 1992'de % 6.4, 1995'te % 10.6, 1999'da % 20.4'e ulaşmıştır^(10,15). Makrolid direncinin en fazla görüldüğü ülkeler Asya ülkeleridir. Burada direnç oranı % 79'lara tırmanmıştır. Avrupa ülkelerinde % 25.1, Latin Amerika ülkelerinde % 15.4, Kuzey Amerika ülkelerinde ise % 23.6 gibi oranlar görülmektedir⁽⁹⁾.

Penisiline duyarlı olmayan *S.pneumoniae* suşlarında trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMZ) ve tetrasiklin direnci penisiline duyarlı kökenlere göre daha yüksek oranlarda görülmektedir⁽⁷⁾. Sümerkan ve ark.⁽²²⁾ penisiline duyarlı suşlarda TMP/SMZ direncini % 13 oranında bulurken, penisiline duyarlı olmayan suşlarda bu oranı % 86 olarak bildirmişlerdir.

Çoğul direnç

Farklı sınıftan antibiyotiklerin üç ya da daha fazlasına dirençli pnömokoklar çoğul dirençli olarak kabul edilir. Pnömokoklarda bu konu tam açıklığa kavuşmasa da direnç genlerinin aynı transpozon üzerinde buldukları düşünülmektedir. İlk defa Güney Afrika'dan bildirilen çoğul dirençli kökenler bugün dünyanın pek çok bölgesinde görülmektedir. Beta-laktam dışı ilaçlara direnç ve çoğul direnç daha çok penisiline duyarlı olmayan suşlarda görülmektedir.

Ülkemizde durum

Ülkemizde 1992 yılından bu yana çeşitli merkezlerde pnömokoklarda direnç takibi yapılmaktadır. Bölgeden bölgeye değişen farklar vardır. Son olarak Gür ve Çalışma Grubunun⁽¹³⁾ ülkemizden 17 merkezin katılımıyla 2002-2003 yıllarını kapsayan ve solunum yolu izolatlarında yapılan direnç sürveyans çalışmasında elde edilen sonuçlar tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: 2002-2003 yılları arasında Türkiye'de izole edilen *S. pneumoniae* suşlarında direnç durumu (n=260).

Antibiyotik	Orta düzey direnç (%)	Direnç (%)
Penisilin	22	11.5
Eritromisin*		17.3
Tetrasiklin		21.5
Telitromisin		0**
Levofloksasin		0
Vankomisin		0

*Makrolidlere dirençli suşların % 77'si ErmB, % 17.8'i MefE tipi direnç göstermiştir.

**Bir suş telitromisine orta düzey dirençli bulunmuştur.

PNÖMOKOKLARDA ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotikler

Penisilinler ve beta-laktam antibiyotikler, penisilin bağlayan protein (PBP) adı verilen ve hücre duvarı sentezinde

rol alan bir takım enzimlere (transpeptidaz, karboksipeptidaz, transglukozaz) bağlanarak bunların fonksiyonlarını bozarlar. Böylece hücre duvarı sentezini engellerler. Penisilin veya beta-laktamlara direnç pnömokoklarda bulunan yüksek molekül ağırlıklı beş PBP'nin (1A, 1B, 2B, 2X ve 3) üç ya da dördünde oluşan değişikliklere bağlı olarak gelişir. Bu proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen bir dizi mutasyon bu değişiklikten sorumludur. Bilindiği gibi pnömokoklarda beta-laktamaz enzimi bugüne kadar gösterilmemiştir. Pnömokokların bu mutant genleri viridans streptokoklardan aldığı düşünülmektedir⁽¹⁶⁾.

Kinolonlar

Kinolonlar DNA sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Hedefleri DNA-giraz ve topoizomeraz IV enzimleridir. Kinolonlar DNA-enzim kompleksine bağlanarak topoizomerasyonu engeller ve hücre ölümüne neden olurlar. Pnömokoklarda kinolon direnci iki şekilde olabilir: 1-Hedef bölgede modifikasyon, 2-İlacın hücre dışına pompalanması (active efflux).

Topoizomeraz IV'ün alt üniteleri olan ParC ve ParE ile DNA girazın alt üniteleri olan GyrA ve GyrB'yi kodlayan genlerde (*parC*, *parE*, *gyrA* ve *gyrB*) iki basamaklı kromozomal mutasyonlar oluşur. Topoizomeraz IV'te oluşan *parC* mutasyonu düşük düzey kinolon direncine neden olur (siprofloksasin MİK, 4-8 µg/mL). İkinci mutasyon *gyrA*'da olduğunda yüksek düzey direnç gelişir (siprofloksasin MİK, 16-64 µg/mL). Gemifloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin son kuşak kinolonların topoizomeraz IV üzerine etkileri diğer kinolonlara göre daha güçlüdür. *parC* alt ünitesinde oluşacak bir mutasyon, bu ilaçlara direnç için yeterli olmamaktadır (11,18).

Pnömokoklarda kinolonları dışa atımdan sorumlu protein PmrA proteindir. Bu durumda ilaç hücre içinde yeterli konsantrasyona ulaşamaz. Bu mekanizmanın neden olduğu direnç düşük düzey bir dirençtir (MİK değerleri 2-4 kat artar) (12).

Makrolidler

Pnömokoklarda makrolid direnci iki mekanizma aracılığı ile olur. 1-Hedef bölgede değişiklik, 2-İlacın hücre dışına pompalanması. Birinci mekanizmada *ermB* geni tarafından kodlanan ribozomal metilaz, 23S rRNA alt ünitesinde (50S rRNA'nın alt ünitesi) makrolidlerin bağlanacağı bölgeyi modifiye eder. Bu tür değişikliğe MLSB tipi direnç adı verilir, bu tür dirençte makrolid direnci ile birlikte klindamisine de çapraz direnç vardır⁽²⁰⁾. İkinci mekanizma ise *meFE* geninin kodladığı ATP bağımlı dışa pompalama mekanizmasıdır. Bu durumda direncin seviyesi düşüktür ve klindamisin ve 16 üyeli makrolidler (josamisin ve rokitamisin) bu dirençten etkilenemezler⁽²¹⁾. Pnömokoklarda makrolid direnci çapraz

bir dirençtir, örneğin eritromisine dirençli bulunan bir suş klaritromisin, roksitromisin ve azitromisine dirençli kabul edilir⁽³⁾.

Makrolid deriveleri olan ketolidlerin makrolidlere dirençli ve duyarlı olduğu pnömokoklara etkili olduğu bilinmektedir. Makrolidlerde bulunan ancak ketolidlerde bulunmayan L-cladinose molekülünün direnci endüklediği düşünülür⁽⁴⁾. Makrolidlere dirençli bakterilerde ketolidler tedavide alternatif ilaçlar gibi durmaktadırlar.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Direnç dihidrofolat redüktaz enzimini kodlayan genlerde oluşan mutasyonlara bağlı olarak gelişir. Bu enzim TMP/SMZ'nin hedefi olan bir enzimdir.

Tetrasiklin

S.pneumoniae suşlarında tetrasiklin (doksisiklin ve minosiklin) direncinden sorumlu olan Tet (M) adı verilen proteindir. Bu protein ribozomlara bağlanarak onların konformasyonunu değiştirir ve tetrasiklinler bu korunma sayesinde ribozoma bağlanamazlar ve protein sentezi engellenir.

S. PNEUMONIAE' DE DİRENÇ GELİŞİMİNİ KONTROL ETMEK OLANAĞI VAR MI?

Dirençli pnömokokların yayılımını kontrol etmek klinisyenlerin, halk sağlığı uzmanlarının, epidemiyologların, eczacıların ve mikrobiyologların birlikte hareket edeceği mültidisipliner bir yaklaşımı gerektirecektir. Bu yaklaşım dünya çapında olmalıdır. İzlanda'da yapılmış bir çalışmada yakın zamanda antibiyotik kullanmış olmak, antibiyotik tüketiminin fazla olduğu bir bölgede yaşamak ve önceden TMP/SMZ kullanmış olmak çocuklarda penisiline dirençli pnömokok taşıyıcılığı açısından anlamlı (p<0.005) risk faktörleri olarak gösterilmiştir⁽¹⁾. Bu çalışma aynı zamanda akılcı ve pnömokoklara etkisi güçlü ilaçların kullanımının dirençli *S.pneumoniae* prevalansını azaltmada önemli olduğunu düşündürmektedir. Hekimlere uygun antimikrobikleri seçmede yol gösterecek antibiyotiklere ilişkin farmakokinetik ve farmakodinamik bilgilerinin verilmesi yararlı olacaktır. Diğer taraftan aşılama, yayılımın engellenmesinde önemli bir yaklaşımdır. Pürifiye kapsüller polisakkarid içeren 23 valanlı pnömokok aşısı risk altındaki kişilere uygulanmalıdır. ABD'de yapılan bir çalışmada 65 yaşın üzerindeki aşılama oranının ne yazık ki % 28.2 olduğunu göstermiştir⁽⁵⁾. Polisakkarid aşı 2 yaşın altındaki çocuklarda etkili değildir. Bu popülasyon için yedi valanlı ve 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotipleri içeren bir konjüge aşı üretilmiş ve piyasaya verilmiştir. Sağlıklı 37,868 çocukta yapılan randomize çift kör bir çalışmada bu aşidan en az bir doz uygulanmış çocuklarda invazif hastalık

insidansının % 89.1 oranında azaldığı gösterilmiş, aşılanan çocuklarda otitis media nedeniyle hekime başvuru % 8.9 oranında azalmıştır⁽²⁾. Çocuklarda bu aşının yaygın kullanımı ile invazif pnömokok hastalığında ve otitis mediada bir azalmanın meydana geleceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Pnömokoklar tüm dünyada pensilin ve diğer sınıf antibiyotiklere gelişmiş olan direnç durumu nedeniyle sorun haline gelmiş patojenlerdir. Akılcı antibiyotik kullanma dirençli kökenlerin seleksiyonunu engellemede önemlidir. Empirik tedavide ilaç seçimleri yerel sürveyans verileri göz önünde tutularak yapılmalıdır. Bu bakteri için yerel ve ulusal direnç sürveyanslarının yapılması kaçınılmaz gibi görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefansdottir G, Mölstad S, Gudmundsson S: Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study, *BMJ* 1996;313(7054):387-91.
2. Black S, Shinefield H, Firemann B et al: Efficacy, safety, and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):187-95.
3. Barry AC, Fuchs PC, Brown SD: Antipneumococcal activities of a ketolide (HMR 3647), a streptogramin (quinupristin/dalfopristin), a macrolide (erythromycin), and a lincosamide (clindamycin), *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(4):945-6.
4. Bonnefoy A, Girard AM, Agouridas C, Chalot JF: Ketolides lack inducibility of MLSB resistance phenotype, *J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):85-90.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Influenza and pneumococcal vaccine coverage levels among persons aged 65 years: United States, 1973-1993, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:506-7, 513-5.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania (2006).
7. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(6):1721-9.
8. Esel D, Sumerkan B, Kocagoz S: Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey, *Clin Microb Infect* 2001;7(10):548-52.
9. Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin, *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl 1):25-37.
10. Felmingham D, Washington J: Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens-finding of the Alexander Project 1992-1996, *J Chemother* 1999;11(Suppl 1):5-21.
11. Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(2):410-2.
12. Gill MJ, Brenwald NP, Wise R: Identification of an efflux pump gene, *pmrA*, associated with fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(1):187-9.
13. Gür D, Ünal S, Türkiye e-Basket II Çalışma Grubu: Solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*' in çeşitli antibiyotiklere in vitro direnç oranları, 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı s.264, Kuşadası (2004).
14. Hansman D, Bullen MM: A resistant pneumococcus (letter), *Lancet* 1967;2:264-5.
15. Hyde TB, Gay K, Stephens DS et al: Macrolide resistance among invasive isolates, *JAMA* 2001;286(15):1857-62.
16. Markiewicz Z, Tomasz A: Variation in penicillin-binding protein patterns of penicillin-resistant clinical isolates of pneumococci, *J Clin Microbiol* 1989;27(3):405-10.
17. McGee L, Klugman KP, Tomasz A: Serotypes and clones of antibiotic-resistant pneumococci, "Tomasz A (ed): *Streptococcus pneumoniae: Molecular Biology and Mechanisms of Disease*" kitabında s.376-9, Mary Ann Liebert Inc. Publishers, New York (2000).
18. Pestova E, Beyer R, Cianciotto NP, Noskin GA, Peterson LR: Contribution of topoisomerase IV and DNA gyrase mutation in *Streptococcus pneumoniae* to resistance to novel fluoroquinolones, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(8):2000-4.
19. Schito GC, Debbia EA, Marchese A: The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project, *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl T1):3-9.
20. Shortridge VD, Doern GV, Brueggemann AB, Beyer JM, Flamm RK: Prevalence of macrolide resistance mechanisms in *Streptococcus pneumoniae* isolates from a multicenter antibiotic resistance study conducted in the United States in 1994-1995, *Clin Infect Dis* 1999;19(5):1186-8.
21. Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L: *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(8):1817-24.
22. Sümerkan B, Gökahmetoğlu S, Aygen B, Karagöz S: Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 1997;31(4):331-8.