

Pnömoni Etkeni Streptococcus pneumoniae Suşlarında Penisilin Duyarlılığı

Dilara ÖĞÜNÇ (*), Gözde ÖNGÜT (*), Mehmet Bakır SAYGAN (*), Sibel GÖKAY (*),
Dilek ÇOLAK (*), Meral GÜLTEKİN (*)

ÖZET

Pnömoni hastaların balgam ve kan kültürlerinden izole edilen 50 pnömokok suşunda E test yöntemi ile penisilin duyarlılığı araştırıldı. Kırk suşun (%80) MİK düzeyi 0.1 µg/ml altında idi. On suşta (%20) düşük düzey penisilin direnci saptandı. Yüksek düzey penisilin direnci gözlenmedi.

Anahtar kelimeler : Pnömoni, S.pneumoniae, penisilin duyarlılığı.

SUMMARY

Susceptibility of Streptococcus pneumoniae Strains Isolated from Cases of Pneumonia against Penicillin

Susceptibility to penicillin of fifty pneumococcus strains recovered from sputum and blood cultures of patients with pneumonia were investigated by using E test method. It was found that the MIC values of penicillin for forty strains (80%) were under 0.1 µg/ml. Ten (20%) strains showed low-level resistance to penicillin. High level resistance was not observed.

Key words : Pneumonia, S.pneumoniae, penicillin susceptibility.

GİRİŞ

S.pneumoniae'nin ilk izolasyonu ve tanımlanması 1880 yıllarında ABD'nde George Miller Sternberg ve Fransa'da Louis Pasteur tarafından yapılmıştır. Pnömokoklar günümüzde de tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan pnömoni olgularının en sık rastlanan etkenidirler. Uygun tedavi uygulanmadığı takdirde, yetişkinlerde fatalite oranı %30-35 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır (1).

Penisilin klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra, pnömokokların in-vitro direnç geliştirebildikleri gösterilmişse de, 1980'li yıllara değin, penisilin pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik duyarlılık sonuçlarına gereksinim duyulmadan ilk seçenek olarak kullanılan antibiyotik olma özelliğini sürdürmüştür. Pnömokoklarda penisilin direnci ilk kez 1967 yılında Avustralya'dan bildirilmiştir. Söz konusu izolat için

penisilin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri 0.6µg/ml'dir, dolayısı ile düşük düzey direnç söz konusudur (2). On yıl sonra ise Güney Afrika'da penisiline yüksek düzeyde dirençli ve yanısıra diğer antibiyotiklere de çoğul dirençli suş saptanmış (3) ve dirençli pnömokok salgınları bildirilmeye başlanmıştır (4).

Günümüzde, pnömokoklarda penisilin direnci tüm dünyada giderek artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (5,6,7,8). Bu direncin artımında en önemli etken, uygunsuz antibiyotik kullanımıdır (9). Pnömokoklarda direnç, penisilin hedefi olan penisilin bağlayan proteinlerde mutasyonlar sonucu aminoasit değişikliği ile oluşmaktadır (10). Penisilin için MİK değerleri yükseldikçe, diğer beta-laktam antibiyotiklerin de MİK değerleri artmaktadır. Dolayısı ile, pnömokoklarda penisilin direnci sorunu aslında beta-laktam antibiyotiklere direnci de gündeme getirmektedir (5,10).

Sunulan çalışmada, pnömoni etkeni S. pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığı araştırılmıştır.

(* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 07070 ANTALYA

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Eylül 1996 - Nisan 1999 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, pnömonili hastaların balgam (n:48) ve kan (n: 2) kültürlerinden izole edilen 50 pnömokok suşunda penisilin duyarlılığı araştırıldı.

Koyun kanlı agar, α hemoliz yapan, optokine duyarlı gram olumlu diplokok morfolojisindeki bakteriler *S. pneumoniae* olarak tanımlandı.

Penisilin duyarlılığını araştırmak için, pnömokoklarda güvenilir sonuçlar alınan ve kullanımı önerilen E test yöntemi uygulandı (11). Kontrol suşu olarak *S. pneumoniae* ATCC 49619 kullanıldı. 0.5 McFarland yoğunluğunda hazırlanan bakteri süspansiyonu %5 koyun kanı PDM - Antibiotic sensitivity (AB Biodisk, İsveç) besiyerine yayıldı; kurduktan sonra 0.02 $\mu\text{g/ml}$ 'den başlayarak 32 $\mu\text{g/ml}$ 'ye kadar artan dilüsyonlarda penisilin G emdirilmiş E test şeriti (AB Biodisk, İsveç) besiyerine yerleştirildi ve %5 CO_2 'li ortamda 35°C'de 18-24 saat inkübe edilerek inhibisyon zonunun E test şerit kenarını kestiği noktadaki değre, penisilin MİK ($\mu\text{g/ml}$) değeri olarak saptandı.

BULGULAR

Toplam 50 pnömonili hastanın balgam ve kan kültürlerinden izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının MİK değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Pnömokok suşlarında penisilin için MİK⁹⁰: 0.38 $\mu\text{g/ml}$ olarak

Tablo 1. Pnömonili olgulardan izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında penisilin MİK değerleri.

MİK (ug/ml) değerleri	Şuş sayısı
0.002	4
0.003	2
0.004	3
0.006	2
0.008	4
0.012	5
0.023	2
0.032	6
0.064	7
0.094	5
0.19	4
0.38	4
0.75	2

saptanmıştır. Yüksek düzey penisilin direnci gözlenmemiştir. Suşların 10'unda (%20) düşük düzey penisilin direnci gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. *Spneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığı.

Duyarlılık	Sayı	(%)
Duyarlı	40	(80.0)
Düşük düzey dirençli	10	(20.0)
Yüksek düzey dirençli	-	
Toplam	50	(100.0)

TARTIŞMA

Pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde penisilin G yıllardır başarı ile kullanılmıştır. Ancak, özellikle 1980 yılından itibaren dünyanın her yerinden giderek artan oranda dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır. Tayvan'da pnömokok suşlarının %28'i penisiline orta düzeyde, %33'ü yüksek düzeyde dirençlidir (12). İspanya'da, pnömokoklarda penisilin direnci %49'a ulaşmıştır (13). Finlandiya, ABD ve Kanada'dan bildirilen yayınlarda, değerler daha düşük olmasına karşın, direnç oranı giderek artış göstermektedir (14,15,16).

Türkiye'de, pnömokok suşlarında penisilin direnci ilk kez 1992 yılında Tunçkanat ve ark. (17) tarafından gösterilmiştir. İzleyen yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda, pnömokok suşlarında %23 - %51 oranlarında düşük düzey penisilin direnci saptanmıştır (18-25). Bizim serimizde bu oran daha düşüktür (%20). Yüksek düzeyde penisiline dirençli suş saptanmamıştır. Gür ve ark. (19) inceledikleri suşların %17'sinde yüksek düzey penisilin direnci olduğunu göstermişlerdir. Ancak araştırma grupları immunsuprese çocuklar olduğundan, bu hasta grubunda dirençli pnömokok kolonizasyonu sonucunda bu denli yüksek çıkmasının nedeni olabilir. Türkiye'deki diğer araştırmalarda, *S.pneumoniae* suşlarında yüksek düzey penisilin direnci %0-%7 oranlarında bulunmuştur (Tablo 3) (17-26). Tüm dünyada, bu alanda ciddi problemler yaşanırken (1,5,6,7,8), yurdumuzda pnömokoklarda penisilin direnci henüz bu düzeylere ulaşmamış görünmektedir. Ancak, bizim serimizde saptadığımız MİK⁹⁰ değeri 0.38 $\mu\text{g/ml}$ olup, bu sonuç pnömoni tedavisinde penisilin dozunun yükseltilmesi uyarısını yapmaktadır. Rutin uygulamada, 1 μg oksasilin diski ile penisilin direncinin araştırılması

önerilmektedir. Ancak bu yöntem duyarlı olmasına karşın, özgülüğü düşüktür. Bu nedenle disk difüzyon yöntemi ile dirençli oldukları saptanan suşlarda penisilin MİK değeri araştırılmalıdır (27,28). Pnömonoklarda penisilin direncinin basamak basamak yükseldiği de göz önüne alınırsa, laboratuvarlarda pnömok suşlarında penisilin duyarlılığının devamlı olarak izlenmesi gerekmektedir.

Tablo 3. Türkiye’de S.pneumoniae suşlarının penisilin direnç oranları.

Penisilin direnci (%)		Suş sayısı	Kaynak
Düşük düzey	Yüksek düzey		
26	7	87	17
22	-	48	18
30	17	70	19
23	-	35	20
0	6	Bul	21
51	1	108	22
30	-	40	23
30.9	1.1	84	24
21	3.5	20	25
50	-	20	26

KAYNAKLAR

1. Austrain R : The Pneumococcus at the millenium : Not down not out, J Infect Dis, 179 (Suppl 2): 338 (1999).
2. Hansman D, Bullen MM : A resistant pneumococcus, Lancet 2: 264 (1967).
3. Appelbaum PC, Bhemjee A, Scragg JN, Hallett AF, Bowen AJ, Cooper RC : Streptococcus pneumoniae resistat to penicillin and chloramphenical. Lancet 2: 995 (1977).
4. Jacos MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM : Emergence of multiply resistant pneumococci, N Engl J Med 299: 735 (1978).
5. Barry AL, Brown SD, Novik WJ : In vitro activities of cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefpirome and penicillin against Streptococcus pneumoniae isolates, Antimicrob Agent Chemother 39: 2193 (1995).
6. Butle JC, Hofmann, J, Cetron MS, Elliott JA, Facklam RR, Breiman RF and the Pneumococcal Sentinel Surveillance Working Group : The continued emergence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States : on update from the Centers for Disease Control and Prevention Pneumococcal Sentinel Surveillance System, J Infect Dis 174: 986 (1996).
7. Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa, F, Viladrich PF : Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain, N Engl J Med 333: 474 (1995).
8. Tomasz A : Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae, Clin Infect Dis 24:85 (1997).
9. Listes PD : Multiply-resitant pneumococcus, Therapeutic problems in the managemert of serious infections, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 14 (Supp 1): 18 (1995).
10. Hakenbeck R, Tarpay M, Tomasz A : Multiple changes of penicillin-binding proteins in penicillin-resistant clinical isolates of Streptococcus pneumoniae, Antimicrob Agents Chemother 17:364 (1980).

11. Jorgenson JH, Ferraro MJ, McElmeel LM, Sparga J, Swenson JM, Tenover FC : Detection of penicillin and extended spectrum cephalosporin resistance among Streptococcus pneumoniae clinical isolates by use of the E tets, J Clin Microbiol 32: 159 (1994).
12. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Ho SW, Luh KT : Extremely high incidence of macrolide and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Taiwan, J Clin Microbiol 37: 897 (1999).
13. Fenoil A, Jado I, Vicioso D, Perez A, Casal J : Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990 to 1996). J Clin Microbiol 36: 3447 (1998).
14. Manninen R, Huovinen P, Nissinen A : Increasing antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in Finland, J Antimicrob Chemother 40: 387 (1997).
15. Thorsberry C, Ogilvie P, Kahn J, Mauriz Y : Surveillance of antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in the United States in 1996-1997 respiratory season, Diagn Microbiol Infect Dis 29: 249 (1997).
16. Blondeau JM, Sutor M, Borsos S : Determination of the antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae and Moraxella catarrhalis, Canadian Antimicrobiol Study Group, J Antimicrob Chemother 43 Suppl A : 25 (1999).
17. Tunçkanat F, Akan O, Gür D, Akalın HE : Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae strains, Mikrobiyol Bül 26:307 (1992).
18. Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M : Pnömonok infeksiyonları ve penisili direnci, VII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Poster No. 56, Ürgüp 11-15 Eylül (1994).
19. 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).
20. Öngen B, Kayfusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K : İstanbul’da çocukluk yaş gruplarında Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci aranması, ANKEM Derg 8: 94 (1994).
21. Kocabeyoğlu Ö, Özperçin İ, Koşan E, Keskin K, Birinci İ, Fidan A, Konmaz M : Streptococcus pneumoniae suşlarında değişik antibiyotiklere dirençlilik oranları, ANKEM Derg 9: 113 (1995).
22. Kılıç D, AG : Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığı, Mikrobiyol Bül 30: 333 (1996).
23. Kanra G, Akan Ö, Ceylan M, Erdem G, Ecevit Z, Seçmeer G : Çocuklarda hastalık etkeni olan Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci, Mikrobiyol Bül 30: 25 (1996).
24. Çavuşoğlu C, Hoşgör M, Tünger A, Özinel MA : Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması, Mikrobiyol Bül 31: 113 (1997).
25. Kocagöz S, Gür D, Ünal S : Erişkin hasta grubundan izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının antimikrobiyal direnci ve serotip dağılımları, ANKEM Derg 11: 96 (1997).
26. Kansak N, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K : Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes ve Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci ANKEM Derg 11: 97 (1997).
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards : Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 6th ed. Approved Standard M2-A6, NCCLS, Villanova, Pa (1997).
28. Jette LP, Sinave C : Use of an oxacillin disk screening test for detection of penicillin - and ceftriaxone - resistant pneumococci, J Clin Microbiol, 37: 1178 (1999).