

## Pnömonoklarda Penisilin Direnci

*Penicillin resistance in streptococcus pneumoniae*

Dr. Nuray UZUN

Şişli Etfal Eğt. Ve Arş. Hast. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

*Streptococcus pneumoniae*, hayatı tehdit eden, pnömoni, menenjit, bakteriyemi ve otitis media gibi hastalıkların önemli etkenlerinden biridir. Antibiyotik öncesi dönemlerde pnömonok infeksiyonlarından ölüm oranları pnömonilerde %20, bakteriyemilerde %50, menenjitlerde %80-100 civarında iken penisilinin kullanıma girmesi ile birlikte bu oranlar sırasıyla %5, %20 ve %30'lara düşmüştür(1).

Pnömonoklar penisiline son derece duyarlı bakterilerdir. Bu antibiyotiğin kullanıma girmesinden itibaren ilk 20 yıl boyunca direnç bildirilmemiştir. Penisiline dirençli ilk klinik izolat 1967 yılında Papua Yeni Gine'den bildirilmiştir(2). 1967 ve 1977 yılları arasında dünyanın çeşitli bölgelerinden, dirençli klinik izolatlarla ait sporadik vakalar yayınlanmıştır. Antibiyotiğe dirençli pnömonoklarla ilgili bilinen ilk dramatik olay, 1977 yılında Güney Afrika hastanelerinde ortaya çıkan, menenjit, bakteriyemi, pnömoni ve ampiyemle seyreden salgındır(3). Penisiline dirençli fakat diğer alternatif ajanlara duyarlı, daha önce bildirilen suşların aksine Güney Afrika suşlarında penisilin duyarlılığında azalmanın yanısıra tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol, klindamisin, streptomisin ve ripamfisin gibi alternatif antibiyotiklere de direnç gözlenmiştir.

Ülkemizde penisiline dirençli ilk pnömonoklar 1992'de Tunçkanat ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir(4). Bunu başka çalışmalar izlemiştir. Gür ve arkadaşlarının 1994 yılında yayınladıkları çalışmada 70 pnömonok izolatının %17'si yüksek düzeyde dirençli olarak bildirilmiştir(5). Bu oran ülkemizde bugüne

kadar bildirilen en yüksek değerdir. Günümüze dek yapılan çalışmalara bakıldığında, direnç oranlarının %0-17, azalmış duyarlılık oranlarının ise %9.7-44.2 arasında olduğu görülmektedir(6).

### Direncin tanımlanması

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) pnömonoklarda penisilin direncini şöyle tanımlamaktadır: Minimal inhibitor konsantrasyon (MIC) değerleri 0.06g/ml altında olan suşlar duyarlı, 0.1-1mg/ml arasında olanlar azalmış duyarlı, 2 mg/ml ve üzerinde değerlere sahip olanlar ise dirençli izolatlardır.

MIC değerlerini klinik uygulamaya aktarırken karşımıza çıkan en önemli sorun; bu değerlerin tedavi edilecek infeksiyonun yerine göre tamamen farklı bir anlama gelmesidir. Şöyle ki, azalmış duyarlılığa sahip bir pnömonok suşu bir pnömoni vakasından izole edilmiş ise klinik olarak duyarlı kabul edilir. Oysa aynı etken, otitis mediada muhtemelen duyarlı değildir, menenjit etkeni ise kesinlikle dirençli kabul edilmelidir(7). Günümüzde bu konuda kabul edilen görüş duyarlılığın belirlenmesinde laboratuvar verileri yanında infeksiyon bölgesinin de göz önünde bulundurulması gereğidir.

### Direnç mekanizması

Penisilin antibakteriyel etkinliğini, bakterinin hücre duvar yapımında görev alan, hücre membranında yerleşik enzimlerden bir ya da daha fazlasına bağlanarak gösterir. Penisilin bağlayan protein (PBP) olarak adlandırılan bu enzimlerden en az 6 tanesi bilinmektedir (PBP1a, PBP1b, PBP2a, PBP2b, PBP2x, PBP3).

Pnömonoklarda penisilin direnci, PBP'lerin

### Yazışma Adresi:

Dr. Nuray UZUN Şişli Etfal Eğt. ve Arş. Hast. İnf. Hast. Ve Kl. Mikrobiyol. Kliniği  
Tel: 0212 231 22 09/1253 e-mail: nurayuzunkes@yahoo.com

affinitesinde azalma ya da affinitesi düşük yeni PBP'lerin sentezlenmesi sonucu ortaya çıkar. Dirençli suşlar resistansın derecesine göre değişen düzeyde azalmış penisilin affinitesine sahip PBP içerirler. Bu özellik nedeniyle bakteri yeterince etkileşime giremediğinden antibiyotiğin inhibitör etkisinden kolaylıkla kaçabilmektedir(8). PBP'leri kodlayan genlerin aminoasit dizilerindeki en ufak değişiklik azalmış affinite ile sonuçlanır. Farklı PBP'lerdeki değişiklikler, farklı düzeyde direnç ortaya çıkışıyla ilgilidir. PBP2b'deki değişiklikler azalmış duyarlılıktan sorumluyken PBP2x'deki mutasyonlar yüksek düzeydeki direnç ile ilişkilidirler. Penisilin ve diğer betalaktamlara karşı gelişen dirençte PBP1a, PBP2b ve PBP2x genlerinin rolü iyi bilinmektedir. PBP2b'deki en küçük değişiklik bile azalmış penisilin aktivitesi ile sonuçlanmıştır. PBP1a, PBP2x genlerindeki değişiklikler penisilin direnci yanında sefalosporin direncine de sebep olmaktadır(9,10,11). Çünkü, geniş spektrumlu sefalosporinlerin adı geçen enzimlere affiniteleri daha fazladır.

Pnömokoklardaki direnç penisilin ve diğer betalaktam antibiyotiklerle sınırlı kalmamıştır. Penisilin direncini kodlayan genetik materyali barındıran DNA dizileri, diğer alternatif antibiyotiklere karşı dirençten sorumlu genleri de taşırlar. Böylece penisilin dirençli pnömokoklar genellikle diğer anktibiyotiklere de dirençlidirler (12). Kısacası bu bakteriler için çoğul antibiyotik direncinden söz etmek uygundur.

Pnömokoklar direnç genlerini yakın temasta oldukları diğer bakterilerden, muhtemelen nazofarenks florasının viridans streptokoklarından alırlar. Dirençli duruma geçen pnömokoklar diğer duyarlı suşlara gen aktararak pnömokok suşları arasında direncin yayılımını başlatırlar (Horizontal yayılım). Bir sonraki aşamada ise direnç genleri bireyler arasında aktarılır (Klonal yayılım). Kreş, hastane, bakım evi gibi antibiyotik kullanımının yüksek oranda olduğu yerler bu yayılım için uygun mekanlardır. Antibiyotik baskısı altında; 1) Antibiyotik duyarlı normal flora yok olur, dirençli suşların yerleşmesine zemin hazırlanır, 2) Antibiyotik dirençli viridans streptokoklarının yaygınlığı artar ve duyarlı pnömokoklara direnç aktarımı gerçekleşir, 3) Dirençli pnömokoklar antibiyotik etkisinden kaçarak seçilir ve çoğalırlar, 4) Sıkı temasla dirençli organizma bireyler arasında yayılır. Direnç aktarımının son aşaması ülkeler ve kıtalar arası yayılmadır. İspanya'da yaygın olan bir suşun 1992 Olimpiyat'larında İzlanda'ya aktarılması ve bu küçük ülkede hızla yayılması global yayılmaya bir örnektir (13).

## İrdeleme

1977 yılında bildirilen Güney Afrika epidemisinden bu yana, penisilin dirençli pnömokoklar dünyanın farklı bölgelerinden artan sıklıkla bildirilmişler ve 1980'lerin sonundan itibaren sorun olmaya başlamışlardır (12,14,15). Son çeyrek asır göstermiştir ki, penisilin dirençli pnömokoklar hem giderek direnç düzeyini artırma, hem çoğul dirençli olma, hem de global olarak yayılma kapasitelerine sahiptirler.

Ülkemiz verileri göz önüne alındığında, pnömokoklarda öncelikle azalmış duyarlılığın olduğunu görmekteyiz. Bu oran ortalama %20-25 dolayındadır. Yüksek düzeyde direnç oranlarından bahsedebilmek için veriler yetersizdir. Fakat dirençli pnömokoklardan bahsetmek mümkündür. Penisilin direncinin prevalansı ile ilgili daha fazla veriye ihtiyacımız vardır.

Antibiyotik direnci ile mücadele akademik, sivil ve resmi kuruluşların işbirliği ile, gerekli ekipmanların kurulduğu, birtakım uygulama ve yaptırımları olan, disiplin ve sabır isteyen bir çalışmayı gerektirir. Bu tarz bir çalışma yüksek direnç oranlarına sahip İspanya'da başlatılmış ve bazı tedbirler iyi sonuçlarını göstermiştir (16).

Ülkemiz için henüz geç değildir. Konuya gerekli hassasiyetin gösterilmesi, yakın gelecekte bizler için de önemli tehdit oluşturacak olan direnç sorununa çözüm olacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Tomosz A, Antibiotic Resistance in Streptococcus pneumoniae. Clinical Infectious Diseases, 24(Suppl 1):S85-8, 1997.
2. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus (letter). Lancet 2:264-5, 1967.
3. Appelbaum PC. Antimicrobial Resistance in Streptococcus pneumoniae; An overview. Clinical Infectious Diseases, 15:77-83, 1992.
4. Tuñkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. Mikrobiol. Bül. 26:307-313, 1992.
5. Gür D, Tuñmanat F, Şener B, Kanra G, Akalın H. Penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae in Turkey. Eur J Clin Microbial Infect Dis 13:440-1, 1994.
6. Öncül O, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ. Penisiline dirençli pnömokoklar ülkemiz için gerçekten bir sorun mu?. Flora, 4(ek 2): 3-23, 1999.
7. Musher DM. Laboratory data for predicting clinical outcome of treatment for infection, using Streptococcus pneumoniae as an example. European Society of Chemotherapy Infectious disease 6. Scintific meeting program and abstract book. 72, 1999.
8. Musher DM. Streptococcus pneumoniae. Mandel G. L., Bennet E. J., Dalin R(Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition USA. 2000;2128-46.
9. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbial Rev 3: 171-96, 1990.
10. Smith AM, Klugman KP, Coffey TJ, Spratt BG. Genetic diversity of penicillin-binding protein 2B and 2X genes from Streptococcus pneumoniae in South Africa. Antimicrob Agents Chemother. 37:1938-1944,1993.
11. Dowson CG, Coffey TJ, Kell C, Whiley RA. Evolution of penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae; the role of Streptococcus mitis in the formation of low affinity PBP2B in S. Pneumoniae. Mol Microbiol. 9:635-643,1993.
12. Versalovic J, Kapur V, Mason EO Jr, et al. Pennicilin-resistant Streptococcus pneumoniae strains recovered in Houston: Identification and molecular characterization of multiple clones. J Infec Dis. 167:850-856,1993.
13. Soares S, Krinstinsson KG, Musser JM, Tomasz A. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 6B Streptococcus pneumoniae fdom Spain to Iceland in the late 1980s. J Infec. Dis. 1993; 168:158-163.
14. Koornhof HJ, Wasas A, Klugman K. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: a South African perspective. Clin Infect Dis 15:84-94, 1992.
15. Quinn JP, DiVcenzo CA, Lucks DA, Luskin RL, Shatzer KL, Lerner SA. Serious infections due to penicillin-resistant strains of viridans streptococci with altered penicillin-binding proteins. J. Infect Dis 157:764-9, 1988.
16. Baqero F. Antibiotic resistance in Spain: What can be done? Curr Infect Dis 23:819-23,1996