

Penisiline Dirençli Pnömonokoklar

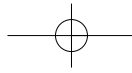
◆ Prof. Dr. Deniz Gür

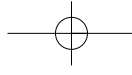
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı - Ankara

Penisilinin kullanıma girmesinden sonra ilk dirençli Streptococcus pneumoniae izolatları bu ilaçla uzun süre tedavi edilen farelerden izole edilmiş, 1960'larda ilk kez penisiline az duyarlı klinik izolatlar Avustralya ve Yeni Gine'de bildirilmiştir (2). Penisiline yüksek düzeyde dirençli izolat (MİK > 1 mg/L) ilk kez 1977'de Güney Afrika'dan bildirilmiş, 1978 yılından itibaren ise çoğul dirençli izolatlar tüm dünyada bildirilmeye başlanmıştır (3,14,18,19).

S.pneumoniae'de Penisiline Direnç Mekanizması

Pnömonoklarda penisiline direnç, penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) değişimlere yol açan "mozayik gen"lerin oluşmasına bağlıdır (B). Beta laktam antibiyotiklerin hedefi olan PBP'ler normalde bakterinin hücre duvarı sentezi sırasında transpeptidasyon evresini katalize etmektedir (9). Duyarlı suşlarda PBP'ler β -laktamlar ile kovalent olarak bağlanmakta, dirençli suşlarda ise PBP'lerdeki değişiklik sonucunda β -laktam antibiyotiklere afinite azalmakta, böylece enzime bağlanma ve inhibisyon için daha yüksek konsantrasyonda β -laktam gerekmektedir. S.pneumoniae'de 6 PBP bulunmaktadır. Bunlar yüksek molekül ağırlıktaki PBP1a, PBP1b, PBP2a, PBP2x, PBP2b ve düşük molekül ağırlıktaki PBP3'dür (9). Bunların tümünün afinitesinde azalma olabilir. Değişmiş bu PBP'leri kodlayan genlerin "mozayik gen" olarak tanımlanma nedeni bu genlerde konak hücre DNA segmentlerinin arasında büyük olasılıkla dirençli başka bir konaktan alınan DNA segmentlerinin bulunmasıdır (9,18). PBP2b ve PBP2x, duyarlı bir bakteriye geçirildiğinde düşük düzeyde dirence yol açmaktadır. PBP1a sadece eğer bakteride düşük afiniteli PBP2x veya PBP2x ve PBP2b



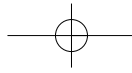
**◆ Deniz Gür**

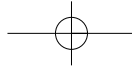
varsa yüksek düzeyde dirence yol açmaktadır. PBP2a da yine bakteride düşük afiniteli PBP2x varsa dirençte rol oynamaktadır, buna karşın PBP1b'nin dirençteki rolü henüz bilinmemektedir. PBP3 ise sadece sefotaksime dirençli bir laboratuvar suşunda direnç determinantı olarak gösterilmiştir. PBP2b'nin bir özelliği, üçüncü kuşak sefalosporinler ile etkileşime girmemesidir, bu nedenle sefotaksime direnç oluşması için PBP2b gerekli değildir. Üçüncü kuşak sefalosporinler *S.pneumoniae*'de lizise yol açmamaktadır, bu da PBP2b'nin lizis için şart olduğunu göstermektedir. Düşük afiniteli PBP2b içeren izolatlarda lizisin baskılanması da bunu destekleyen bir bulgudur. Bu nedenle, düşük-afiniteli PBP2b içeren bir izolatın penisiline karşı direncinde sadece iki kat artış olmasına karşın *in vivo*, tedavi sırasında bu izolatların ölmemesi, önemli sonuçlar doğurabilir. Penisiline direncin yüksek olduğu yerlerde sefotaksim kullanılması önerilmektedir, buna karşın sefotaksimin hedefi penisiline göre bir hedef eksiktir ve bu ilaca karşı direnç kolaylıkla gelişebilir. Bunun bir kanıtı da ABD'de sefotaksime dirençli izolatların gözlenmeye başlamış olmasıdır ki bunlardan birinde direncin PBP2x'de tek bir nokta mutasyonu sonucu olduğu saptanmıştır (9).

Pnömonoklarda penisilin direnç oranları coğrafi farklılıklar göstermektedir. İspanya ve Fransa'da %50'ye ulaşmıştır (4,5,6,10). İtalya'da ise henüz düşük (%9) düzeydedir (10). Türkiye'de yüksek ve düşük düzeyde direnç toplamı çok merkezli çalışmalarda %40 civarında bulunmuştur, ancak penisiline yüksek düzeyde direnç oranları merkezlere göre (%0-%11 arası) büyük farklılık göstermektedir (8).

Penisiline Dirençli *S.pneumoniae* Serotip ve Klonları

Penisiline dirençli ilk pnömokokun erişkin bir hastadan izole edilmiş olmasına karşın antibiyotiklere çoğul dirençli ilk izolatlar çocuklarda saptanmıştır (15). Penisilin direnci ve diğer antimikrobik ilaçlara çoğul direnç özellikle bir kaç pnömokok serotipinde gözlenmektedir, ancak özellikle çocuklarda enfeksiyona yol açan serotiplerde daha sık olduğu belirlenmiştir (15,16). Bu ilişkinin nedeni tam bilinmemekle birlikte büyük olasılıkla çocuklarda antibiyotiklerin daha sık kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir (15). Penisilin kullanımı çocuklarda nazofarenksde bulunan duyarlı suşları azaltmakta, ancak tamamen ortadan kaldırmamakta ve dirençli suşların seleksiyonuna yol açmaktadır. Çoğul dirençli suşlarda ise penisilin dışında bir antibiyotiğin, örneğin trimetoprim/sulfametoksazol, kullanımı penisilin direncinin seleksiyonuna penisilininkinden daha fazla yol açmaktadır (7,15). Penisiline dirençli pnömokokların sıklığındaki artış iki olaya bağlanmaktadır. Birincisi, dirençli klonların yayılımı, ikincisi de PBP'leri değişikliğe uğramış suşların *in vivo* olarak seleksiyona uğramasıdır (7,15). PBP'lerdeki değişiklik ise ya homolog rekombinasyon yolu ile başka türden PBP genlerinin alınması, ya da PBP genlerindeki nokta mutasyonları ile oluşmaktadır (15).



**Penisiline Dirençli Pnömonokoklar** ◆

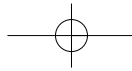
Penisilin direnci ve çoğul direnç ilk kez serotip 6A, 6B ve 19A ile ilişkili bulunmuş, İspanya'da ise dirençli suşların en sık serogrup 23 oldukları gözlenmiştir. İspanya'daki 23F klonunun Avrupa'nın bir çok ülkesine ve Amerika'ya dağıldığı gözlenmiştir (15). Ülkemizde 1997 yılında yapılan bir araştırmada çocuk hastalardan alınan 88 klinik örnekten izole edilen *S.pneumoniae*' de en sık saptanan serogruplar 19 (%10), 6 (%10), 15 (%9), 9 (%9) ve 23 (%8) olmuştur (12). Başka bir çalışmada ise en sık serogrup 19 ve 23 bulunmuş, dirençli izolatların bir kaç farklı klona ait olduğu, bu nedenle ülkemizde *S.pneumoniae* direncinden tek başına klonal yayılımın sorumlu olmadığı anlaşılmıştır (13).

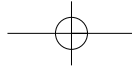
Dirençli pnömonokokların özellikle menenjitlerde büyük önemi bulunmaktadır. Penisilin BOS'a geçişinin az olması nedeniyle penisiline dirençli suşların etken olduğu enfeksiyonlarda etkili doza ulaşılması güçtür. Penisiline dirençli pnömonokokların etken olduğu menenjitlerde penisilin kullanılması önerilmemektedir (16,19). Penisiline orta derecede dirençli suşlar ile gelişen toplumdaki kazanılmış pnömonilerde standart β -laktam tedavisinin etkili olduğu çeşitli araştırmalarda saptanmıştır. Buna karşın penisilin MİK' nun $\geq 2\text{mg/L}$ olduğu yüksek düzeyde dirençli izolatların etken olduğu pnömonilerde tedavi ile ilgili çalışma sonuçları kesin bir yargıya varabilmek için yeterli değildir (10).

Penisiline dirençli izolatların diğer ilaçlara da dirençli olma olasılığı daha yüksektir (3). Eritromisin direnci *S.pneumoniae*'de ribozomdaki değişikliklere veya makrolidleri dışarı atan bir eflüks sisteminin bulunmasına bağlıdır (1,3). Eritromisine dirençli olan izolatlar diğer makrolidlere de dirençli kabul edilmektedir, buna karşın bazı yeni makrolidlerin doku konsantrasyonları eritromisine göre daha yüksek olduğundan bazı lokalize enfeksiyonlarda etkili olabileceği belirtilmektedir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde eritromisine direnç %19'a kadar çıkabilmektedir (3). Türkiyede yapılan son araştırmalara göre %6 civarındadır (8). Son yıllarda TMP/SMX direnci de bu bakterilerde artış göstermiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise %47'lere ulaşmış görülmektedir (8). Kinolon direnci ise *S.pneumoniae*' de henüz çok düşük düzeydedir (3). Vankomisine dirençli pnömonokok henüz bildirilmemiş ancak bazı izolatların vankomisine "toleranslı" oldukları gözlenmiştir. Tolerans mekanizmasının ileride hem tedavide başarısızlıklara hem de vankomisine dirence yol açacağı düşünülmektedir (11).

Kaynaklar

1. Amsden GW. Pneumococcal macrolide resistance-myth or reality? J Antimicrob Chemother 1999; 44:1-6.
2. Butler JC, Cetron MS. Pneumococcal drug resistance: The new "special enemy of old age". Clin Infect Dis 1999; 28: 730-735.
3. Campbell Jr. DG, Silberman R. Drug-resistant Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 1998; 26:1188-1195.



**◆ Deniz Gür**

4. Felmingham D, Grüneberg RN and the Alexander Project Group. A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility-of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992-1993: The Alexander Project. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 (suppl.A): 1-57.
5. Fenoll A, Bourgon CM, Munoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 56-60.
6. Fenoll 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* 1998; 3447-3454.
7. Goldstein FW. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*:selection by both β -lactam and non- β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:141-144.
8. Gür D, Güçüz B, Haşçelik G, Eşel D, Sümerkan B, Över U, Söyletir G, Öngen B, Kaygusuz A, Töreci K. Incidence of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. In abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy abstract no 1046, september 26-29,1999, San Francisco, California, USA.
9. Hakenbeck R, Kaminski K, König A, Van der Linden M, Paik J, Reichmann P, Zahner D. Penicillin-binding proteins in β -lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Microbial Drug resistance* 1999; 5: 91-99.
10. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR et al. Management of community-acquired pneumoniae in the era of pneumococcal disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1408.
11. Henriques Normark B, Novak R, Ortqvist AA, Kallenius G, Tuomanen E, Normark S. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2001; 32(4):552-558.
12. Kanra G, Özalp M, Gür D. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a children's hospital. 8th International Congress on Infectious Diseases, poster no. 57.017, May 15-18 1998, Boston, USA.
13. Kocagöz S, Gür D, Altun B, Eşel D, Sümerkan B, Öngen B, Kaygusuz A, Töreci K, Över U, Söyletir G, Atay T, Gülay Z, Ünal S. Epidemiology of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Poster no. 1813. September 17-20 2000, Toronto, Canada.
14. Klugman KP, Koornhof HJ, Kuhnle V. Clinical and nasopharyngeal isolates of unusual multiply resistant pneumococci. *AJDC* 1986; 140: 1186-1190.
15. McGee L., Klugman KP., Tomasz A. Serotypes and clones of antibiotic-resistant pneumococci. "A Tomasz (ed): *Streptococcus pneumoniae*: molecular biology & mechanisms of disease ,1.baskı" kitabında s. 375, Mary Ann Liebert Inc. publishers, NY (2000).
16. Pallares R, Capdevila O, Grau I. Treatment options for resistant pneumococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5(suppl.4): 3-11.
17. Schito GC, Debbia EA, Marchese A. The evolving treat of antibiotic resistance in Europe:new data from the Alexander project. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:3-9.
18. Tomasz A. New faces of an old pathogen:Emergence and spread of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Med* 1999; 107(1A): 55-62.
19. Witte W. Antibiotic resistance in Gram-positive bacteria: epidemiological aspects. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44: 1-9.

