TOPLUM KÖKENLİ MENENJİT GELİŞEN HASTALARDA BEYİN OMİRİLİK SIVISINDAN İZOLE EDİLEN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* SUŞLARINDA PENİSİLİN DUYARLILIĞININ VE AMPİRİK ANTİBİYOTİK SEÇİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Mustafa Gökhan GÖZEL, Nazif ELALDI, Aynur ENGİN, Mehmet BAKIR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

ÖZET

Erişkinlerde toplum kökenli akut bakteriyel menenjitin en sık etkeni *Streptococcus pneumoniae*'dir. Akut bakteriyel menenjitin ampirik tedavisinde sıklıkla kullanılan penisilinlere karşı *S.pneumoniae* suşlarında, artan direnç oranları tedavi başarısızlıklarına neden olmaktadır. Bu çalışmada bakteriyel menenjit gelişen yetişkin hastalarda, beyin omurilik sıvısından izole edilen *S.pneumoniae* suşlarının penisilin duyarlılığının ve uygun ampirik antibiyotik seçiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Beyin omurilik sıvısından izole edilen 15 suşun beşinde (% 33) yüksek düzey penisilin direnci saptanmıştır. Penisiline dirençli suşlardan ikisinde (% 13) sefotaksim, sefepim, meropenem, tetrasikline, birinde ayrıca trimetoprim-sulfametoksazole direnç saptanmış, kloramfenikol, linezolid ve vankomisine dirençli suşa rastlanmamıştır. Bu sonuçlarla antibiyotik duyarlılık sonuçları elde edilene kadar menenjitin ampirik tedavisine vankomisin eklenmesi uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir.

Anahtar sözcükler: penisilin duyarlılığı, pnömokoksik menenjit, *Streptococcus pneumoniae*

SUMMARY

Evaluation of Penicillin Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Strains Isolated from Cerebrospinal Fluid of Community Acquired Meningitis Patients and Choice of Antibiotics for Empirical Therapy

Streptococcus pneumoniae is the predominant microorganism causing community acquired bacterial meningitis in adults. The resistance of *S.pneumoniae* to penicillin has increased steadily and causes difficulty in the treatment of pneumococcal meningitis. The aim of this study is to evaluate the penicillin susceptibility of *S.pneumoniae* strains isolated from cerebrospinal fluid of adults with meningitis, and to determine the appropriate antibiotics for empirical therapy.

Five of 15 strains (% 33) showed high level penicillin resistance. Two strains (13 %) with penicillin resistance were found resistant to cefotaxime, sefepime, meropenem, tetracycline, and one of them to trimethoprim-sulfamethoxazole. None of the strains were resistant to chloramphenicol, linezolid and vancomycin. According to these results it seems that addition of vancomycin to empirical treatment of meningitis may be appropriate approach.

Keywords: penicillin susceptibility, pneumococcal meningitis, *Streptococcus pneumoniae*

GİRİŞ

Haemophilus influenzae tip b aşılamaının yaygın bir şekilde uygulanması bakteriyel menenjit epidemiyolojisini değiştirmiştir. *Neisseria meningitidis* genellikle 2-18 yaş arasındaki

hastalarda etken olarak karşımıza çıkmakta, *Streptococcus pneumoniae* ise şimdilerde hem çocuklarda hem de yetişkinlerde bakteriyel menenjitin en sık nedeni olarak bildirilmektedir^(2,4,11,14). *S.pneumoniae* menenjitlerinde mortalite % 16-34 olarak bildirilmektedir⁽⁹⁾.

İletişim adresi: Mustafa Gökhan Gözel. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS
GSM: (0505) 387 35 20

e-posta: mggozel@cumhuriyet.edu.tr; mggozel@yahoo.com

Alındığı tarih: 30.09.2011; yayına kabul: 28.11.2011

*26. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.18 (18-22 Mayıs 2011, Manavgat-Antalya)

Toplum kökenli akut bakteriyel menenjitlerde *H.influenzae* sıklığının giderek azalması ve menenjitin ampirik tedavisinde sıklıkla kullanılan penisilin ve sefalosporinler (sefotaksim ve seftriakson) gibi antibiyotiklere karşı pnömokoklarda artan antimikrobiyal direnç oranları ampirik tedavi seçimini güçleştirmektedir⁽¹⁴⁾. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından 2008 yılında *S.pneumoniae* suşlarında penisilin sınır değerleri yeniden tanımlanmıştır. Menenjit dışı suşlarda intravenöz kullanım için MİK ≤ 2 µg/ml olanlar duyarlı, MİK 4 µg/ml olanlar orta düzey penisilin dirençli (ODPD), MİK ≥ 8 µg/ml olanlar yüksek düzey penisilin dirençli (YDPD) olarak tanımlanmıştır. Menenjit suşlarında ise MİK ≤ 0.06 µg/ml olanlar duyarlı, MİK ≥ 0.12 µg/ml olanlar dirençli olarak belirlenmiştir (Tablo 1)^(7,15).

Tablo 1. *S.pneumoniae* suşlarında penisilin için Clinical and Laboratory Standards Institute'ün belirlediği duyarlılık sınırları.

	MİK (µg/ml)		
	Duyarlı	ODPD	YDPD
2008 öncesi	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
2008 sınır değerleri			
Menenjit, intravenöz	≤ 0.06	-	≥ 0.12
Menenjit dışı			
Intravenöz kullanım	≤ 2	4	≥ 8
Oral kullanım	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2

MİK: minimum inhibitör konsantrasyon, ODPD: orta düzey penisilin direnci, YDPD: yüksek düzey penisilin direnci.

Menenjit tanısının en kısa sürede konması ve uygun ampirik antibiyotik tedavisinin zaman kaybedilmeden başlanması morbidite ve mortalite oranlarının azalmasında oldukça etkilidir. Ampirik antibiyotik tedavisi seçiminde bölgesel direnç oranlarının bilinmesi oldukça yol göstericidir. Bu çalışmada toplum kökenli menenjit gelişen hastaların beyin omurilik sıvısından (BOS) izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında, menenjitin ampirik tedavisinde yaygın olarak kullanılan penisilin ve sefalosporinler (sefotaksim ve seftriakson) başta olmak üzere bazı antibiyotiklerin duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007 - Mart 2011 tarihleri arasında, hastanemizin acil polikliniğine başvuran ve toplum kökenli bakteriyel menenjit enfeksiyonu tespit edilen erişkin hastalar değerlendirilmiştir. Alınan BOS örneklerinin kültürü BACTEC (Becton Dickinson) otomatize sistemleri kullanılarak yapılmıştır. Üreme saptanan BOS örnekleri PHONEX SMIC/ID-9 kitleri kullanılarak mikroorganizma identifikasyonu yapılmış ve *S.pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları CLSI kriterlerine göre belirlenmiştir.

Pnömonoklardaki penisilin direnci CLSI'nin 2008'de yayınladığı yeni MİK değerleri kullanılarak MİK ≤ 0.06 µg/ml olanlar duyarlı, MİK ≥ 0.12 µg/ml olanlar dirençli olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca menenjit tedavisinde yaygın olarak kullanılan sefotaksim için, MİK ≤ 0.5 µg/ml olanlar duyarlı, MİK $> 0.5 - < 2$ µg/ml olanlar orta düzey duyarlı ve MİK ≥ 2 µg/ml olanlar dirençli olarak değerlendirilmiştir. Bu suşların sefepim, sefotaksim kloramfenikol, linezolid, meropenem, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol ve vankomisin duyarlılıkları belirlenmiştir.

BULGULAR

BOS'dan izole edilen 15 *S.pneumoniae* suşu çalışmaya alınmıştır. İzole edilen suşlardan 11'i 17-65 yaş arasındaki hastalardan, dördü ise 66 yaş ve üzeri hastalardan izole edilmiştir.

S.pneumoniae suşlarının 5'inde (% 33) yüksek düzey penisilin direnci saptanmıştır. Bu 5 suşun ikisinde MİK 0.5 µg/ml olarak saptanmış, diğer üç suş için ise MİK değerleri 2 µg/ml, 4 µg/ml ve 8 µg/ml olarak belirlenmiştir. İzole edilen tüm suşların penisilin için MİK değerleri tablo 2'de belirtilmiştir. MİK değeri 4 µg/ml ve 8 µg/ml olan iki suşun sefotaksime de (MİK değerleri 2 µg/ml) dirençli olduğu, ayrıca bu iki suşun sefepim, meropenem, tetrasikline, birinin trimetoprim-sulfametoksazole de dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bu iki suş da dahil izole edilen tüm suşlarda kloramfenikol, linezolid ve vankomisin direncine rastlanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 2. *S.pneumoniae* suşlarının penisilin G için MİK değerleri.

MİK (µg/ml)	Suş (n)
≤ 0.0312	8
0.0625	2
0.5	2
2	1
4	1
8	1

Tablo 3. 15 *S.pneumoniae* suşunun diğer antibiyotiklere duyarlılıkları [n(%)].

Antibiyotikler	Duyarlı	Orta derece duyarlı	Dirençli
Sefepim	13 (87)	0	2 (13)
Sefotaksim	13 (87)	0	2 (13)
Kloramfenikol	15 (100)	0	0
Linezolid	15 (100)	0	0
Meropenem	12 (80)	1 (7)	2 (13)
Penisilin G	10 (67)	-	5 (33)
Tetrasiklin	13 (87)	0	2 (13)
SXT	11 (73)	3 (20)	1 (7)
Vankomisin	15 (100)	0	0

TARTIŞMA

Pnömonokok infeksiyonlarının tedavisinde penisilinler ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Pnömonokoklardaki artan direnç oranlarının, özellikle bakteriyemi ve menenjit gibi, invazif infeksiyonlarda tedaviyi güçleştirdiği ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmektedir^(5,12,13). CLSI'nin 2008 öncesi değerlerine göre, ODPD gösteren pnömonokok menenjitlerinde penisilin tedavisinin yetersiz kaldığı ve mortalitenin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. 2008 yılında CLSI rehberinde *S.pneumoniae* suşlarında infeksiyon bölgesine göre penisilin için yeni sınır değerler yayınlanmıştır (Tablo 1). 2008 öncesi ODPD olarak bildirilen menenjit etkenleri yeni kriterlere göre dirençli olarak sınıflandırılmıştır^(8,10).

Yeni sınır değerlere göre yapılan çalışmalarda menenjit dışı infeksiyonlarda penisilin direnç oranlarında düşme gözlenirken, menenjit suşlarında penisilin direncinde artış bildirilmektedir. Bir çalışmada menenjit dışı invazif pnömonokok infeksiyonlarında önceki değerlere göre % 25.3 olan penisilin direncinin % 6.8'e gerilediği, menenjit suşlarında ise % 10.7'den % 27.5'e

çıktığı görülmüştür⁽¹⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da menenjit dışı örneklerde YDPD'nin % 6.1'den % 0.5'e gerilediği, menenjit suşlarında ise % 6.6'dan % 33.3' yükseldiği bildirilmiştir⁽³⁾. Güler ve ark.⁽⁷⁾'nin yaptığı bir çalışmada menenjit suşlarında 2008 öncesi sınır değerlere göre YDPD saptanmamış, yeni sınır değerlere göre ise % 19.4 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde 2008 öncesi sınır değerlerine göre % 20 olan YDPD'nin % 33'e yükseldiği görülmüştür.

Pnömonokoklarda menenjitin ampirik tedavisinde yaygın olarak kullanılan sefalosporinlere (sefotaksim, seftriakson) karşı direnç oranları penisilin direnci kadar yüksek bildirilmemektedir⁽⁶⁾. İsrailde menenjit etkeni pnömonokoklarla yapılan bir çalışmada YDPD % 48.6 olarak saptanmış, seftriaksona % 8.5 azalmış duyarlılık (0.5-2 µg/ml) tespit edilmesine rağmen yüksek düzey direnç (≥ 2 µg/ml) görülmemiştir⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda ise sefotaksim direnci iki suşda (% 13) tespit edilmiştir.

Pnömonokoklarda penisilin duyarlı olan suşların diğer antibiyotiklere de duyarlı olduğu, penisilin dirençli suşların ise duyarlı suşlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda çoklu ilaç direncine sahip olduğu bildirilmektedir^(13,15). Çalışmamızda penisilin duyarlı olan suşlarda sefepim, sefotaksim, tetrasiklin ve meropeneme direnç saptanmazken, dirençli olan 5 suşun ikisinde bu antibiyotiklere karşı direnç saptanmıştır. İzole edilen tüm suşların vankomisine duyarlı olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmada CLSI'nin yeni sınır değerleri doğrultusunda bölgemizden izole edilen menenjit etkeni pnömonokok suşlarında yüksek düzey penisilin direnç oranları oldukça yüksek saptanmıştır. Ayrıca YDPD suşlarda sefotaksim direnci de tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre akut bakteriyel menenjitin ampirik tedavisinde penisilinlerin veya sefotaksim gibi 3. kuşak sefalosporinlerin tek başına etkisiz olabileceği ve tedaviye kültür ve antibiyogram sonuçları elde edilene kadar başlangıçta vankomisin eklenmesinin uygun bir yaklaşım olabileceği görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Effect of new susceptibility breakpoints on reporting of resistance in *Streptococcus pneumoniae*, United States, 2006-2007, *Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(50):1353-5. PMID:19092758
2. Demiroğlu YZ, Turunç T, Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Erdoğan AF, Arslan H. Toplum kökenli menenjit/meningoensefalitler: beş yılın retrospektif değerlendirilmesi, Türkiye Klinikleri, *J Med Sci* 2010;30(1):218-26.
3. Doğan Ö, Gülmez D, Haşcelik G. Effect of new breakpoints proposed by Clinical and Laboratory Standards Institute in 2008 for evaluating penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a Turkish University Hospital, *Microb Drug Resist* 2010;16(1):39-41. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2009.0084> PMID:19916790
4. Erol S, Ozkurt Z, Kadanalı A, Ozden K. The etiological role of parameningeal infections in adult patients with community acquired acute bacterial meningitis in Eastern Turkey, Türkiye Klinikleri, *J Med Sci* 2009;29(6):1483-90.
5. Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* kökenlerinin antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2008;22(1):1-6.
6. Fırat M, Ersoy Y, Eşel D, Bayraktar M, Çaylan R, Durmaz R. Menenjitli hastalardan izole edilen pnömokokların serotip dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 2006;40(3):169-77. PMID:17001845
7. Güler H, Öztürk Ç, Dalyan Cilo B, Sınırtaş M, Özakin C. CLSI'nin 2008 öncesi ve 2008 kriterlerine göre dokuz yılda izole edilen 643 *Streptococcus pneumoniae* suşunda penisilin duyarlılığının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2010;24(1):20-7.
8. Imöhl M, Reinert RR, Linden M. New penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and their effects on susceptibility categorisation in Germany (1992-2008), *Int J Antimicrob Agent* 2009;34(3):271-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.03.022> PMID:19419844
9. Klein M, Koedel U, Pfister HW. Oxidative stress in pneumococcal meningitis: a future target for adjunctive therapy? *Prog Neurobiol* 2006;80(6): 269-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.11.008> PMID:17215069
10. Klugman KP, Walsh AL, Phiri A, Molyneux EM. Mortality in penicillin-resistant pneumococcal meningitis, *Pediatric Infect Dis J* 2008;27(7):671-2. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31817709cf> PMID:18520964
11. Landrum LM, Hawkins A, Goodman JR. Pneumococcal meningitis during pregnancy: a case report and review of literature, *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007. doi:10.1155/2007/63624.
12. Pehlivanoglu F, Kart Yaşar K, Şengöz G. Beyin omurilik sıvısından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2011;25(1):1-5.
13. Toksoy B, Bayraktar B, Bulut E, Başarı F. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2010;24(1):7-11.
14. Waisbourd-Zinman OW, Bilavsky E, Tirosh N, Sarma Z, Amir J. Penicillin and ceftriaxone susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from cerebrospinal fluid of children with meningitis hospitalized in a tertiary hospital in Israel, *Isr Med Assoc J* 2010;12(4):225-8. PMID:20803882
15. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance, *Clin Infect Dis* 2009;48(11):1596-600. <http://dx.doi.org/10.1086/598975> PMID:19400744