Antibiotic Resistance in Childhood with Pneumococcal Infection

Çocukluk Çağı Pnömokok Enfekiyonlarında Antibiyotik Direnci

Çocuklarda Pnömokok Direnci / Pneumococcal Resistance in Children

Ali Güneş[1], M. Ali Taş[1], Velat Şen[1], Selvi Kelekçi[1], M. Fuat Gürkan[1], Aşkın Hekimoğlu[2], İlyas Yolbaş[1], Taşkın Taş[1]
[1]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, [2]Farmakoloji Anabilim Dalı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, Türkiye

Toraks Kongresi 2007'de bildiri olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç: Menenjit, pnömoni gibi ciddi hastalıklara neden olan pnömokoklarda antibiyotiklere karşı direnç son yıllarda giderek artmaktadır. Bu direnç oranları coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Bu çalışmada bölgemizdeki pnömokok enfeksiyonlarında antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlandı. Gereç ve Yöntem: Çalışmada Aralık 2004-Nisan 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniğine ve Diyarbakır Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesine menenjit, sepsis ve üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle başvuran ve alınan kan, beyin omurilik sıvısı ve idrar kültürü örneklerinden pnömokok üreyen hastalardan izole edilen 31 pnömokok suşu çalışmaya alındı. Klinik örneklerden üreyen alfa hemoliz yapan, optokine duyarlı, safrada çözünen, gram pozitif diplokok morfolojisindeki bakteriler S. pneumoniae olarak tanımlandı. Pnömokok üreyen kültürlerde suşların antimikrobiklere duyarlılıklarının araştırılmasında E-test yöntemi kullanıldı. Pnömokoklara karşı Penisilin MIC değeri < 0.06 µg/ml değeri duyarlı, 0.12-1µg/ml orta düzey dirençli, ≥ 2 µg/ml değeri yüksek düzey dirençli kabul edildi. Bulgular: E test yöntemi ile penisiline direnç durumu ise orta düzey penisilin direnci % 16, yüksek düzey penisilin direnci ise %3,2 bulundu. Suşlardan %80,7'sı ise penisiline duyarlıydı. Seftriakson direnci ise %3,2 olarak bulundu. Vankomisine direnç tespit edilmedi. Tartışma: Menenjit ve sepsis gibi ciddi durumlar dışında penisilin tedavisinin hala pnömokok enfeksiyonlarındaki yerini koruduğu, fakat çok merkezli çalışmalarla bunun desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler

Pnömokok Enfeksiyonu; Çocuk; Antibiyotik; Direnç

Abstract

Aim: Resistance to antibiotics is better. Between should not be in capitals. Antibiotics resistant has been increasing in pneumococci that cause serious diseases such as pneumonia, meningitis in recent years. The resistance rates vary between geographic regions. In this study, we aimed to determine antibiotic resistance rates in pneumococcal infections in our region. Material and Method: This study included 31 pneumococcal strains isolated from blood, CSF and urine samples of patients with meningitis, sepsis and urinary tract infections who admitted Dicle University Medicine School Children Clinic and Diyarbakir Pediatric Hospital Between December 2004-April 2007. Reproducing clinical specimens with alpha-hemolysis, optochin-sensitive, bile soluble and gram-positive diplococci morphology was defined as S. pneumoniae. The antimicrobial susceptibilities of strains were measured by the E-test method. MIC values of penicillin against pneumococci was accepted as <0.06 mg / ml value of the sensitive, 0.12-1µg/ml mid-level resistance, ≥ 2 mg / ml value of the high-level resistance. Results: It was found 16% mid-level penicillin resistance and 3.2% high-level penicillin resistance by E-test method. 80.7% of Strains were percent of the penicillin-sensitive. Seftiriakson resistance was found as 3.2%. there was not Vancomycin resistance. Discussion: We think penicillin therapy is enough effective for pneumococcal infections except serious conditions such as meningitis and sepsis. Also we think it should be supported by multicenter studies.

Keywords

Pneumococcal Infection; Children; Antibiotic; Resistant

DOI: 10.4328/JCAM.1214 Received: 21.07.2012 Accepted: 16.09.2012 Printed: 01.03.2014 J Clin Anal Med 2014;5(2): 125-127
Corresponding Author: Ali Güneş, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.
GSM: +905055018622 F.: +90 4122488523 E-Mail: draligunes@gmail.com

Giriş

Streptococcus pneumoniae tüm yaş gruplarında olmakla birlikte özellikle çocuklarda toplum kökenli menenjit, pnömoni, otitis media ve sinüzitin en sık nedenidir. İlk yıllarda penisilin pnömokok tedavisinde ilk seçenek iken 1967 yılında ilk penisilin direncinin, 1977'de de Güney Afrika'dan çoğul dirençli S.pneumoniae suşunun bildirilmesi ile birlikte tedavide sorunlar ortaya çıkmaya başlamıştır. [1,2]

Pnömokoklarda penisilin direnci ülkeden ülkeye, hatta bölgeden bölgeye değişiklik göstermekte ve direnç oranları gittikçe artmaya devam etmektedir. Ayrıca penisilin dışında diğer birçok antibiyotiğe de direnç gelişmektedir. Pnömokoklar menenjit, pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlara neden olduklarından bu mikroorganizmalara karşı direnç oranlarının bilinmesi antibiyotik seçimi açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmada kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrardan izole edilen S.pneumoniae suşlarında penisilin, seftriakson ve vankomisine direncin araştırılması ve bölgemizdeki direnç prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Aralık 2004-Nisan 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'nde ve Diyarbakır Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde menenjit, sepsis ve üriner sistem enfeksiyonu tanılarıyla takip edilen ve kültürlerinde 10(%32,3) tanesi kandan, 19(%61,3) tanesi BOS'tan ve 2(%6,4) tanesi ise idrardan izole edilen 31 S.pneumoniae olgusu çalışmaya alındı.

Hastalardan kan ve idrar kültürü için Fan aerob kan kültür şişesine (BactALERT) ekim yapıldı. Bu şişeler BactALERT (Organon Teknika Corp-kolorimetrik sistem) otomatize sisteme yerleştirildi. BOS kültürleri ise % 5 CO2 'li ortamlarda % 5 Koyun kanlı Mueller Hinton Agar'a (KK-MHA) (Oxoid) ekildi. Pozitif sinyal veren şişelerin ekimi % 5 koyun kanlı Mueller Hinton Agar ve % 5 CO2'li ortama yapıldı. Etüvde 35oC'de 18-24 saat bekletildikten sonra değerlendirildi. Gram boyası yapıldı. Klinik örneklerden üreyen alfa hemoliz yapan, optokine duyarlı, safrada çözünen, gram pozitif diplokok morfolojisindeki bakteriler S. pneumoniae olarak tanımlandı. Besiyerlerindeki kolonilerden 5 ml. steril saline içerisine mikroorganizma kolonisi bırakılıp süspansiyon haline getirildi. Nefelometre cihazında standard 0,5 Mc Farland bakteri bulanıklığı olacak şekilde ölçümü yapıldı. Besiyeri yüzeyi kuruması için plaklar etüvde 35oC'de 15-20 dk. bekletildi. Daha sonra % 5 Koyun kanlı agarda 6 mm'lik optokin diski ile 14 mm veya daha fazla zon çapı oluşturan bakteriler optokine duyarlı olarak değerlendirildi. Duyarlı suşların antimikrobiklere duyarlılıklarının araştırılmasında E-test yöntemi kullanıldı. E-test stribi (ABBIODISK, SOLNA, SWEDEN) uygulaması üretici firmanın kullanım kılavuzuna göre yerleştirildi. Besiyeri etüvde 18-20 saat bekletildi Okunma işlemi yaparken inhibisyon zonunun E-test şerit kenarını kestiği noktadaki antimikrobiyal konsantrasyonu minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) olarak değerlendirildi. Sonuçlar NCCLS M7/A5, M100-S11 kriterlerine göre yorumlandı [3].

Bulgular

Hastalarımızdan 20'si (%65) kız, 11'i (%35) erkekti. Hastalarımızın yaşları 3-192 ay arasında değişmekte olup ortalama yaş 74,39 ay idi. Hastalarımızdan 12'si (%.39) 3 ay-3 yaş, 11'i (%.35) 4-10 yaş ve 8'i (% 26) 11-16 yaşları arasındaydı. Hastalardan 19'u (%61,3) menenjit, 9'u (%29) pnömoni ve 2'si (%6,5) idrar yolu enfeksiyonu ve 1'i (%3,2) sepsis nedeniyle yatırılmıştı. Kültür numunelerine baktığımızda ise 19 (%61,3) tanesi BOS'tan, 10 (%32,3) tanesi kandan ve 2 (%6,4) tanesi ise idrardan üretilmişti.

Risk faktörlerine baktığımızda ise hastalardan 6' sı tekrarlayan menenjit atağı nedeniyle, 5'i kafa travması sonrası menenjit geçirme, ikisi kronik akciğer enfeksiyonu, biri kronik otitis media 1'i tip 1 diyabetes mellitus nedeniyle başvurmuştu. Dokuz hasta ise daha önce başka bir nedenden dolayı antibiyoterapi almıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan E test yöntemiyle penisilin, seftriakson ve vankomisin dirençleri araştırıldı. Pnömokoklara karşı Penisilin MIC değeri < 0.06 µg/ml değeri duyarlı, 0.12-1µg/ml orta düzey dirençli, ≥ 2 µg/ml değeri yüksek düzey dirençli kabul edildi.

E test yöntemi ile penisiline direnç durumu ise orta düzey penisilin direnci (ODPD) % 16, yüksek düzey penisilin direnci (YDPD) ise %3,2 bulundu. Suşlardan %80,7'sı ise penisiline duyarlıydı. Seftiriakson direnci ise %3,2 olarak bulundu. Vankomisine direnç tespit edilmedi.

Dirençli suşların örneklere göre dağılımına göre baktığımızda ise BOS'taki 4 örnekte ODPD ve 1 örnekte ise YDPD tespit edildi. Kanda ise 1 örnekte ODPD tespit edildi.

Tartışma

Dünyada pnömokoklarda antibiyotik direnci ile ilgili yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Direnç oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte İspanya, Macaristan, Fransa, Güney Kore, Güney Afrika ve Amerika Birleşik Devletleri'nin bazı bölgelerinde yapılan araştırmalarda yüksek bulunmuştur [4].

Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda dirençli kökenlerle enfeksiyon oluşma olasılığı hastanede yatış süresiyle doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir [5]. Altta yatan ciddi bir hastalığın oluşu da dirençli kökenlerle enfeksiyona zemin hazırlar. Bu durumun daha çok primer hastalık nedeni ile hastanede yatış zorunluluğuna ve pnömokoksik enfeksiyon dışındaki nedenlere bağlı antibiyotik kullanımına ikincil olduğu düşünülmektedir [5]. Jakson ve arkadaşları penisiline dirençli pnömokok kökenleri ile enfekte olan hastaların %56'sının kısa bir süre önce Beta Laktam antibiyotik kullandıklarını, oysa duyarlı kökenlerle enfekte olan hastaların ise sadece %14'ünde antibiyotik kullanma öyküsü olduğunu saptamışlardır [5]. İspanya da hastanede yatan ve yaşları 8 ay ile 91 yaş arasında değişen hastalardan soyutladıkları 139 pnömokok kökeninde ODPD'yi %31,7, YDPD'yi %10,8 olarak bulmuşlardır [7]. Çalışmamızda incelenen hastaların %38'inde kanser gibi altta yatan bir hastalık saptanmış ve tüm olguların %25'inde enfeksiyonun nozokomiyal olarak kazanıldığı bulunmuştur.

Macaristan'da çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 135 pnömokok kökeninde penisilin direnci %23'ü ODPD, %35,5'i YDPD olarak bulunmuştur. Bu örnekler nazofaringeal sürüntü ve diğerleri olarak ayrıldığında, kolonizasyonu yansıtan nazofaringeal sürüntü izolatlarında %17'si ODPD, %50'si YDPD olmak üzere toplam penisilin direncinin %67 olduğu gösterilmiştir [8]. İsviçre'de yapılan bir çalışmada %6'sı ODPO, %1'i YDPO olmak üzere toplam penisilin direncini %7 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada penisiline dirençli toplam 25 kökenin sekizinde ise seftriakson di-

renci saptanmıştır. Portekiz'de yapılan invaziv pnömokok kökenlerinde 12,8% ODPD, 2,7% YDPD saptanmıştır [9]. Ülkemizde pnömokokların penisilin direncini belirlemek üzere bu alanda ilk çalışma Tunç Kanat ve arkadaşları tarafından 1992 yılında yayınlanan çalışmada % 26,3 oranında orta düzey penisilin direnci, % 7,3 oranında da yüksek düzey penisilin direnci belirlenmiştir [10]. Gür ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada da orta düzey direnç % 30 oranında bulunurken, yüksek düzey direnç % 17 olarak belirlenmiştir. Yüksek düzey dirençli 12 izolatın 10'u çocuk hastalardan izole edilmiş ve bu 10 çocuğun da yedisinde kistik fibrozis, lenfoma ve AİDS gibi altta yatan hastalıkların bulunduğu bildirilmiştir [11].

Kanra ve arkadaşları tarafından yine çocuk yaş grubu hastalara ait 40 pnömokok izolatıyla yapılan bir çalışmada ise % 30 oranında orta düzey direnç bulunmuş, yüksek düzey dirençli pnömokoka rastlanamadığı bildirilmiştir [12]. Öncül ve arkadaşları tarafından 1993-1997 (I.dönem) ve 1997-2000 (II. dönem) tarihleri arasında yapılan bir çalışmada penisilin direnci, I.dönemde 148 pnömokok kökeninde II. dönemde 101 pnömokok suşunu çalışmaya almış, Pnömokokların penisiline direnci ODPD %12'den %27'e, YDPD ise %0'dan %4'e yükseldiği saptanmıştır. Direncin özellikle 1999-2000 yılları arasında diğer yıllara oranla daha fazla artış gösterdiği belirlenmiştir [13].

Selçuk Üniversitesi Hastanesinde klinik örneklerden izole edilen 89 pnömokok kökeninde penisiline yüksek düzeyde direnç % 4 oranında saptanmış, suşların % 15'i orta duyarlı bulunmuştur [14]. Fırat üniversitesinde üretilen 30 pnömokok kökeninde orta penisilin direnci 7 hastada tespit edilmiş, yüksek direnç tespit edilmemiştir [15].

Yaptığımız çalışmada pnömokoklarda penisiline orta düzey direnç 31 hastadan 5 (%16,1) tanesinde, yüksek direnç ise 1 (%3,2) tanesinde bulduk. Yüksek direnç tespit ettiğimiz pnömokok Seftiriakson'a da dirençliydi Yüksek penisilin ve seftiriakson direncinin olduğu hastanın daha önce menenjit nedeniyle birçok kez antibiyotik kullanmasının dirençte etkili olabileceğini düşündürdü. Pnömokokların penisilin duyarlılıkları araştırılırken dirençle ilgili, çocuk yaş grubu ve bu yaş grubunda geçirilmiş sık merkezi sinir sistemi enfeksiyonu öncesinde β laktam antibiyotik kullanım öyküsü, altta yatan çeşitli kronik hastalıklar, kafa travması gibi risk faktörlerini de irdeledik. Çalışmamız son dönemde ülkemizde yapılan direnç oranlarıyla uyumluydu. Daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarla ve yurt dışındaki bazı çalışmalarla uyuşmamasını hastalarımızda immün yetmezlik, kanser, HİV enfeksiyonu gibi altta yatan bir hastalığının olmamasına bağladık. Yine hastalarımızın bu enfeksiyonları nazokomiyal kazanmış olmamaları da direnç oranının düşük çıkmasında etkili olduğunu düşündürdü. Ek olarak S.pneumoniae'da penisilin direncinin yaşlılarda, beta-laktam antibiyotik kullanma hikâyesi olanlarda, nazofarengeal kültürlerden elde edilen izolatlarda daha yüksek olduğu bilinmektedir [16].

Tüm bu çalışmalar incelendiğinde pnömokoklarda penisilin direncinin çocuk yaş grubunda yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Yaşamlarının erken dönemlerinde potansiyel olarak ilaca dirençli patojenlerle karşılaştıklarından ve çok sayıda antibiyotiğe maruz kaldıklarından, çocuklarda i1aca dirençli pnömokok enfeksiyonlarının erişkinlerdekinden daha yaygın olduğunun saptanması şaşırtıcı değildir. Ayrıca pnömokokların penisilin direnciyle ilgili yapılan çalışmalar, taşıyıcı grupta direnç oranın klinik kaynaklı izolatlara göre daha yüksek olduğunu yansıtmaktadır [17].

Sonuç olarak çocukluk çağı enfeksiyonlarında en sık etken olan,ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan pnömokoklarla ilgili ile ilgili yeterli direnç çalışmasının olmadığı ve bölgesel çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Bu nedenle ülkemizde direnç durumunu belirleyecek çok merkezli ortak bir direnç çalışması yapılması gerekmektedir. Ülkemizde pnömokoklarla ilgili direnç oranlarının giderek arttığı göz önünde bulundurulursa pnömokok direnciyle ilgili ulusal bir strateji belirlenmesi gerekir. Yine menenjit ve sepsis gibi ciddi durumlar dışında penisilin tedavisinin hala pnömokok enfeksiyonlarındaki yerini koruduğu, fakat çok merkezli çalışmalarla bunun desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Hansmann D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. Lancet 1967;2:264-5.
2. Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallet AF, Bowen AJ, Cooper RC. Streptococcus pneumoniae resistant penicillin and chloramphenicol. Lancet 1977;12;2(8046):995-7.
3. Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF. The spread of multiple resistant Stretococcus pneumoniae at a day care center in Ohio. J Infect Dis 1992;166(6):1346-53.
4. Low DE. The era of antimicrobial resistance–implications for the clinical laboratory. Clin Microbiol Infect 2002;8(3):9-20.
5. Klugman KP, Koornhof HJ. Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal ısolates from cerebrospinal fluid or blood 1979-1986. J Infect Dis 1988;158:956-64.
7. Garcia-Leoni ME, Cercenado E, Rodeno P, Quirós J. C. L. B, Hernández D.M., Bouza E. Susceptibility of streptococcus pneumoniae to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. Clin infect Dis 1992;14(2): 427-35.
8. Geslin P. Resistance du pnemocoque aux antibiotiques. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire 1992;7:29-31.
9. Mantese OC, Paula A, Moraes AB, Moreira TA, Guerra ML, Brandileone MC. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of streptococcus pneumoniae. J Pediatr 2003;79(6):537-42.
10. Gehanno P, Lenoir G, Berche P. In Vivo Correlates for Streptococcus pneumoniae penicillin resistance in acute otitis media. Antimicrob Agents Chemother 1995;39(1):271-2.
11. Gür D, Tunçkanat F, Şener B, et al. Penisilin resistance in streptococcus pneumoniae in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:440-1.
12. Kanra G, Akan 0, Ceyhan M, ve ark. Çocuklarda hastalık etkeni olan Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci. Mikrobiyol Bült 1996;30:25-31.
13. Öncül O, Erdem H, Altunay H, Özsoy M, Pasha A, Çavuşoğlu. Pnömokoklarda penisiline direnç trendi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33:109-14.
14. Tuncer İ, Arslan U, Fındık D, Ural O. Klinik örneklerden izole edilen streptococcus pneumoniae suşlarında artan penisilin direnci ve bazı antibiyotiklere karşı direnç durumu. Ankem Derg 2005;19(1):35-8.
15. Ramazan A, Korkmaz D, Yılmaz M. Klinik örneklerden izole edilen streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. Fırat Tıp Dergisi 2007;21(3):125–8.
16. Ak Ö, Oltan N, Ersöz G, Özer S. Steril bölgelerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin ve eritromisin direnci. Flora 1999;4:187-9.
17. Baquero F. Antibiotic resistancein spain: what can be done? task force of the general direction for health planning of the spanish ministry of health. Curr Infect Dis 1996;23(4):819-23.