

Akciğer Enfeksiyonlarında *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae* Suşlarının İzolasyon Oranları ve Antibiyotiklere Direnci

Güneş Şenol, F. Nur Eriş

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi

ÖZET

Bu çalışmada bölgemizde sık karşılaşılan alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni bakterilerin incelenmesi ve bunların antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda 1999'un ilk altı ayı içinde hastanede yatan ve polikliniklere başvuran olgulardan 365 balgam ve bronş aspirasyonu örneği toplanmıştır. Toplanan örnekler Gram boyama ve bakteriyolojik kültür yöntemleriyle çalışılmıştır. Antibiyogramlar NCCLS'e uygun olarak Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Elli yedi *Haemophilus influenzae* (%16), 43 *Moraxella catarrhalis* (%12), 25 *Streptococcus pneumoniae* (%7) izole edilmiştir. *Haemophilus* türü bakterilerin 19'unun *H. influenzae* tip b olduğu saptanmıştır. Bütün *Haemophilus* izolatlarının %46'sının ampiciline dirençli, %48'inin eritromisine dirençli olduğu görülmüştür. En düşük direnç ampicilin-sulbaktam ve seftriaksonda izlenmiştir. *Moraxella* suşları en yüksek direnci %87 ile trimetoprim-sülfametoksazole karşı göstermiştir. Ampicilin direnci %58, ampicilin-sulbaktam direnci %7 olarak ölçülmüştür. Seftriaksona hiç direnç saptanmamıştır. İzole edilen *S. pneumoniae* suşlarının %16'sı penisiline dirençli bulunmuştur.

Toraks Dergisi, 2000;1:46-49

Anahtar sözcükler: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, izolasyon oranları, antibiyotik direnci

ABSTRACT

***Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* Strains Isolated from Respiratory Infections and Their Resistance to Antibiotics**

Examination of the lower respiratory tract infection agents frequently seen in our region and determination of their antibiotic susceptibility rates were aimed in this study. For this purpose, during the first six months of 1999 at İzmir Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, 365 sputum and bronchial aspiration samples were collected from hospitalised and outpatient cases. Collected samples were studied by gram stain and bacteriological culture methods. Antibigrams were performed according to NCCLS standards by Kirby Bauer disc diffusion method. Fifty-seven *H. influenzae* (%16), 43 *M. catarrhalis* (%12), 25 *S. pneumoniae* (%7) strains were isolated. Nineteen out of 57 *Haemophilus* strains were serotype b. Resistance to ampicillin and erythromycin among the *Haemophilus* strains were %46 and %48, respectively. The lowest resistance rates were detected on ampicillin-sulbactam and ceftriaxon. *Moraxella* stains showed highest resistance rates to trimetoprim-sulfamethoxazole as %87. Incidence of resistance to ampicillin was measured as %58, to ampicillin-sulbactam as %7. None of the strains were resistant to ceftriaxon. Penicillin resistance of *S. pneumoniae* isolates were determined %16.

Key words: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, isolation rates, antibiotic resistance

GİRİŞ

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* üst solunum yolu florasında bulunmakla beraber bazen üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarına, nadiren başka organların lokal enfeksiyonlarına ve sepsisemiye yol açabilir. Bu etkenlerin sıklığı ve antibiyotik di-

Yazışma adresi: Dr. Güneş Şenol
İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi,
Bakteriyoloji Lab. 35000 Yenışehir/İzmir
Tel (İş) : (0232) 433 33 33/137, Tel (Ev): (0232) 367 52 79
E-posta: guenes-senol@hotmail.com

rençleri toplumlar arasında fark göstermektedir. Sıklıklarının ve direnç kalıplarının saptanması epidemiyolojik olarak gereklidir. Çalışmamız, hastanemize başvuran hasta popülasyonunda *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* sıklığını belirleyip ampirik yaklaşımda seçilebilecek antibiyotik olasılıklarını göz önüne koyabilmek için planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1999 yılı ilk altı ayı içinde, servislerde yatmakta olan ve polikliniğe başvurmış alt solunum yolu enfeksiyonu olan (klinik ve radyolojik olarak KOAH alevlenmesi ve pnömoni tanısı almış) erişkin yaş grubundaki hastalardan laboratuvara gönderilen balgam örnekleri çalışmaya alınmıştır. Makroskobik olarak kaliteli görülen örneklerden önce gram boyalı preparatlar hazırlanmıştır. Küçük büyütme (X10) ile incelendiğinde her alanda 20-25'in üzerinde nötrofil ve 10'un altında epitel içeren örnekler kültüre alınmıştır [1]. Tüm örnekler (balgam ve bronş aspirasyon sıvıları) koyun kanlı agar, at eritrositli çikolata agar ve EMB agara ekilmiştir. 18-24 saat 37°C'de enkübe edilmiştir. Gram boyamasında gram negatif kahve çekirdeği morfolojisinde diplokok ve kok kümeleri yoğun olarak izlenen, kanlı agar-

da S tipi gri-beyaz, nonhemolitik 2-4 mm çapında, "hockey puck" özelliği olan, katalaz-oksidad pozitif, DNAaz negatif, glikoz, laktoz ve sukroz fermentasyonu yapmayan koloniler oluşmuş kültürlerde patojen bakteri *Moraxella catarrhalis* düşünülmüş, NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile antibiyograma alınmıştır. Gram preparatında gram negatif küçük yuvarlak uçlu kokobasilleri çoğunlukta olan örneklerin, at eritrositli agarda üreyen 1-2 mm çapında yarı saydam, oksidad-katalaz pozitif, glikozu gaz yapmadan kullanan laktoz negatif koloniler *H. influenzae* polivalan ve *H. influenzae* tip b serumları ile karşılaştırılmıştır. Pozitif reaksiyon veren koloniler NCCLS'in *Haemophilus* suşları için önerdiği standartlar doğrultusunda ortamda antibiyograma alındı. Gram preparatında yoğun gram pozitif diplokok izlenen örneklerin koyun kanlı agarda üreyen küçük alfa hemolitik kolonilerinin optokin diski duyarlılığına bakılmıştır. Optokine duyarlı bulunan koloniler *Streptococcus pneumoniae* olarak izole edilmiş ve antibiyogramları yine NCCLS standartlarına uyularak %5-10 CO₂'li ortamda disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Penisilin duyarlılığı 1 mikrogramlık oksasilin diski ile araştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar Tablo 1, 2 ve 3'te topluca izlenmektedir. Tablo 1'de görüldüğü gibi 57 *H. influenzae* suşu izole edilmiştir. Bu suşların 19'u *H. influenzae* tip b olarak saptanmıştır. 43 adet *M. catarrhalis*, 25 adet *S. pneumoniae* izolatu elde edilmiştir.

H. influenzae suşlarının antibiyotik direncine dikkat edildiğinde; tip b dışı kökenlerin tetrasiklin, eritromisin ve ampisiline yüksek düzeyde (sırasıyla %38, %36, %29) direnç gösterdiği, tip b'nin ise direncinin çok daha yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla %20, %71, %79). Buna karşılık hem tip b hem de tip b dışı suşların seftriakson, ampisilin-sulbaktam ve sefaklor oldukça duyarlı olduğu izlenmiştir (%2, %5, %12). Kloramfenikol ve siprofloksasin de

Tablo 1. Toplam 365 balgam ve bronş aspirasyonu örneğinden elde edilen *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* izolatlarının dağılımı

Mikroorganizmalar	sayı(n)	yüzde(%)
<i>H. influenzae</i>	57(19 <i>H. influenzae</i> tip b)	16
<i>M. catarrhalis</i>	43	12
<i>S. pneumoniae</i>	25	7
Toplam	125	35

Tablo 2. *H. influenzae* ve *H. influenzae* tip b kökenlerinin çalışmadaki antibiyotiklere direnç oranları (yüzde olarak). Am: Ampisillin, Sam: Ampisillin sulbaktam, Cl: Kloramfenikol, E: Eritromisin, Tet: Tetrasiklin, Kz: Sefazolin, Cec: Sefaklor, Cro: Seftriakson, Net: Netilmisin, Sxt: Trimetoprim-sülfametoksazol, Cip: Siprofloksasin

	Am	Sam	Cl	Erit	Tet	Kz	Cec	Cro	Sxt	Cip
<i>H. influenzae</i>	46	5	13	48	31	33	12	2	36	16
<i>H. influenzae</i> tip b dışı	29	3	16	36	38	27	8	0	17	9
<i>H. influenzae</i> tip b	79	9	13	71	20	47	21	5	60	30

Tablo 3. *M. catarrhalis* suşlarının çalışmadaki antibiyotiklere gösterdikleri direnç oranları (yüzde olarak)

	Am	Sam	Kz	Cec	Cro	Gn	Net	Sxt	Cip
<i>M. catarrhalis</i>	58	7	28	9	0	23	12	87	9

%13 ve %16'lık direnç oranları ile tedavide alternatif olarak düşünülebilir.

Moraxella suşlarının trimetoprim-sülfametoksazole gösterdikleri direnç çok dikkat çekicidir. Ampisilin direnci ise %58 olarak ölçülmüştür. Ampisilin sulbaktam, sefaklor ve siprofloksasin düşük direnç oranları (%17, %9, %9) göstermişlerdir.

S. pneumoniae suşlarının penisilin duyarlılığı 1 mikrogramlık oxacilin diskleri kullanılarak incelenmiştir. Zon çapı 19 mm'nin üzerinde olan pnömokoklar penisilin duyarlı kabul edilmiştir. Suşların penisilin direncinde yüksek ve orta düzey ayrımı yapılmamıştır. Penisilin direnci %16 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

H. influenzae, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* normal üst solunum yolu florasında bulunan ancak bazı durumlarda lokalize veya yaygın doku ve organ enfeksiyonlarına yol açabilen bakterilerdir. Bu etkenler daha çok alt solunum yolu enfeksiyonlarının nedeni olarak karşımıza çıkarlar [1,2]. Çalışmacılar bu bakterilerin izolasyon sıklığı farklı çalışmalarda değişik oranlarda saptanmıştır. Deulofeu ve Marrie'nin çalışmalarında *H. influenzae* izolasyon oranlarının %1.3-%12 arasında değiştiği bunların içinde de *H. influenzae* tip b'ninkinin %6.8-48 olduğu belirtilmektedir [3]. Bazı yurt dışı kaynaklı yayınlarda *H. influenzae* sıklığının olguların yarısından fazla olduğu [4], bazı yayınlarda ise başlıca alt solunum yolu patojenlerinin *H. influenzae* ile beraber *S. pneumoniae* olduğu vurgulanmaktadır [5]. Yerli kaynaklarda ise *S. pneumoniae* oranı %1.9 ile %44.9 arasında, *Moraxella catarrhalis* oranı ise %0.8 ile %11.1 değişmektedir [6]. Bizim serimizde 365 balgam ve bronş aspirasyon sıvısı içinde *H. influenzae* %16, *M. catarrhalis* %12, *S. pneumoniae* %7 düzeyinde saptanmıştır. İzole edilen *H. influenzae*'nin %33.3'ü *H. influenzae* tip b olarak belirlenmiştir. Bu farklılığın çalışılan topluluğunun yaş ve klinik özelliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

H. influenzae serotip b daha çok pnömöni gibi invazif enfeksiyonlara; tiplendirilemeyen suşları da KOAH alevlenmelerine yol açar [7]. Direnç oranları coğrafi bölgeler arasında değişmektedir. Avrupa'da yapılan çokmerkezli bir çalışmada ampisilin direnci İsveç'te %7.4, Yunanistan'da

%11.6, İspanya'da %23.8 bulunurken Fas'ta hiç ampisilin direnci saptanmamıştır. Polonya'da yapılan bir çalışmada ise %20 olarak bulunmuştur [8]. Türkiye'de yapılan sınırlı sayıdaki çalışmaya göre ampisilin direnci %0 ile %52.5 arasındadır [7]. Çalışmamızdaki suşlardan tip b olanların ampisilin direnci düzeyi %79 olarak saptanmış, buna karşılık tiplendirilemeyenlerin direnç oranı %29 olmuştur. Kloramfenikol ve tetrasiklin dirençleri ise ABD kaynaklarına göre %0 ile %14.2 arasında değişmektedir [7]. Türkiye'de yapılan çalışmalarda genellikle bu antibiyotiklere karşı direnç %10'u geçmez iken bir çalışmada kloramfenikol direnci %15.5, tetrasiklin direnci %66.1 olarak bildirilmiştir [9]. Bizim çalışmamızda kloramfenikole %13, tetrasikline %31 oranında direnç tespit edilmiştir. Eritromisin'in *Haemophilus* suşları üzerinde çok sınırlı bir etkinliği olduğundan ve birçok yayında %99'a varan direnç oranlarından bildirildiğinden söz edilirken, bizim serimizde tip b dışı suşlarda %36, tip b'de %71 gibi beklenenden daha düşük bir direnç izlenmiştir. Trimetoprim-sülfametoksazol direnci ABD'de %1'i geçmezken, Avrupa'da %75'e varan oranlar rapor edilmiştir [7,9]. Bizim suşlarımızda %36 ile ortalama uygun bir oran görülmüştür. Çalışmamızda beta laktam inhibitörlü beta laktam, kinolon, sefaklor ve seftriaksona karşı elde ettiğimiz düşük oranlar diğer araştırmacıların sonuçlarıyla uyumludur.

Moraxella suşlarında beta-laktamaz yapımına bağlı beta-laktam antibiyotiklere karşı hızla artan direnç söz konusudur. Ampirik kullanımda penisilin, ampisilin gibi ilaçlar önerilmez [10]. Son yıllardaki yayınlarda %52-99 beta laktamaz yapımı bildirilmektedir [11]. Bizim çalışmamızda ampisilin direnci %58 olarak bulunmuştur. Eritromisin, tetrasiklin ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi ilaçlar için de antibiyogram gereklidir. Çalışma suşlarında dikkat çeken durum trimetoprim-sülfametoksazole karşı %87.5 oranında suşun direnç göstermesi idi. Ampisilin-sulbaktam ve seftriakson ise suşlar üzerine oldukça etkili oldular (%7, %0).

S. pneumoniae suşlarında penisilin direnci giderek yaygınlaşmaktadır. Yurtiçinde yapılan değişik çalışmalarda %9.7 ile %43 arasında penisilin direnci saptanmıştır [12]. Avrupa'da yapılan araştırmalarda coğrafi bölgeler arasında %3-4 ile %25-35 gibi oldukça farklı direnç oranları bulunmuştur [2]. ABD'de %30'a varan penisilin direncinden söz edilmektedir [13].

Çalışmamızda penisiline karşı yüksek veya orta düzey direnç ayrımı yapılmamıştır. Özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında orta düzeyde direnç tedavi açısından büyük bir sorun oluşturmaz. Yüksek dozda hatta normal dozda verilen penisilin bile akciğer doku ve sekresyonlarında etkin konsantrasyona ulaşır. Yüksek düzeyde direnç tedavi sorunları oluşturabilir. Yurdumuzda yüksek düzeyde penisilin direnci birçok çalışmada %5'in altında bulunmuştur [12,13,14]. Özellikle Yurdakul ve arkadaşları tarafından 1997-99 yılları arasında toplanmış 528 pnömokok suşu ile yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada hiç yüksek direnç saptanmamış, %3.03 orta düzeyde direnç görülmüştür [15]. Bizim bulduğumuz %16'lık oran bölgemizde dirençli suşların varlığını göstermek açısından epidemiyolojik olarak önemlidir. İzleyen çalışmalarda bu bölgede penisilin direncinin seyrinin izlenebilmesi açısından bir veri sağlayacaktır.

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında *Haemophilus* ve *Moraxella* suşlarının daha sık izole edildiği hastanemizde ampirik tedavi başlanırken bir beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamın uygun seçenek olabileceğini, alternatif olarak 2. kuşak sefalosporinlerin ve kinolonların kullanılabileceğini; pnömokoksik bir enfeksiyon düşünüldüğünde ise laboratuvarından antibiyotik duyarlılık sonucu gelene kadar penisilin başlanabileceğini düşünmekteyiz. 1998'de Toraks Derneği Solunum Sistemi Enfeksiyonları Çalışma Grubu tarafından yayınlanan Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberi'nde de atipik pnömoni bulgularının olmadığı vakalarda ilk seçenek olarak penisilinler önerilmektedir [15].

Alt solunum yolu etkeni bakterilerin izolasyon sıklığının ve antibakteriyel direnç oranlarının periyodik olarak belirlenmesi, epidemiyolojik açıdan veri toplanması ve klinisyenlerin ampirik antibiyotik tedavisi vermeleri gerektiğinde en uygun stratejiyi belirleyebilmeleri açısından yararlı

olacaktır. Bu nedenle şartların uygun olduğu her durumda identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ekim N, Köktürk O, Arseven O. Toplum Kökenli Pnömoni: Tanı ve Tedavi Rehberi. Klinik 1998; 11:S5.
2. Arseven O. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının Akut Atağında Enfeksiyonların Rolü ve Tedavi. Klinik 1996; 9:121.
3. Deuflofeu F, Nava JM, Bela F, et al. Prospective Epidemiological Study of Invasive *Haemophilus influenzae* Diseases in Adults. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:633-8.
4. Ball P, Tillotson G, Wilson R. Chemotherapy For Chronic Bronchitis. Contraversies. Presse Med. 1995;24:189-94.
5. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiery M; Bacterial Colonisation of in Healthy Subjects and Chronic Lung Diseases: A Bronchoscopic Study. Eur Respir J. 1997;10:1137-44.
6. Koç N, Fazlı ŞA, Özbal Y. *Haemophilus influenzae* tip b, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis*'in Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında İzolasyon Oranı. İnfeksi Derg 1996; 10:343-5.
7. Şener B, Akçelik G, Günel A. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Haemophilus influenzae* Suşlarının Antimikrobik Maddelere İn Vitro Duyarlılıkları ve Beta Laktamaz Aktiviteleri. İnfeksi Derg 1998;12: 55-60.
8. Hryniewicz W. Bacterial Resistance in Eastern Europe— Selected Problems. Scand J Infect Dis Suppl. 1994;93:33-9.
9. Küçükaraarslan A, Kocabeyoğlu Ö, Emektaş G. Klinik Örneklerden *Haemophilus* Cinsi Bakterilerin İzolasyon Sıklığı ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması. İnfeksi Derg 1991; 5: 181-5.
10. Fazlı ŞA. *Neisseria* ve *Branhamella*. In: Ustaçelebi; ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1st ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999:383-5.
11. Koç N, Fazlı ŞA, Aydın N. Çocukların Nazofarinks Kültürlerinden *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*'in İzolasyonu ve Beta Laktamaz Aktivitesi. Jour Turkish Mic Soc 1994; 24:14-8.
12. Ak Ö, Oltan N, Ersöz G. Steril Bölgelerden İzole Edilen *Streptococcus pneumoniae* Suşlarında Penisilin ve Eritromisin Direnci. Flora 1999;4:187-9.
13. Jacobs MR. Respiratory Tract Infection: Epidemiology and Surveillance. J Chemother. 1997;9:10-7s.
14. Kaleli İ, Akşit F. *Streptococcus pneumoniae* Suşlarında Penisilin Direnci. Flora 1999;4: 287-92.
15. Yurdakul AS, Çalışır HC, Atasever M ve ark. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi Bakterioloji Laboratuvarında İzole Edilen *Streptococcus pneumoniae* Suşlarında Penisilin Direnci. Solu-

Başlık

C. JANTSCHITSCH, I. KINDAS

num Hastalıkları Dergisi.1999;10:398-403.

Bu sayıda yer verdiğimiz önemli bir meta-analiz çalışması, 30 yıldan uzun süredir hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta-blokerlerin, yaşlı hipertansif hastalardaki etkilerini çok yönlü olarak ele alıyor. Yaşlı hastalarda hemodinamik olaylarla ilgili değişmelerin ayrıntılı olarak açıklandığı yazıda, antihipertansif ilaçların sadece kan basıncını düşürücü etkilerinin dikkate alınmasının sakıncalı olduğu, uygun yaklaşımın ilacın çok yönlü etkilerinin ile hastanın özgül fiziksel koşullarının arasındaki uyumun değerlendirilmesiyle belirlenebileceği vurgulanıyor. yazarlar, daha genç hastalarda ve miyokard enfarktüsü dönemde yararlılığı gösterilmiş olan beta-bloker sınıfı ilaçların, yaşlılarda birinci seçenek anithipertansi tedavi olarak önerilmemesi gerektiği sonucuna varıyorlar.

Tablo 1.- Meta-analize Dahil Edilen 'al malar

Ya l larda Di retik Tedavisiyle lgili 'al malar

'al ma	Kaynak
Antihipertansif la larla lgili Muharip leri Ortak 'al mas ,4 1972	Kuramoto ve ark.,5 1981
Avustralya Ulusal Kalp Vakf ,6 1981	Ya l larda Y ksek Kan Bas nc ile lgili Avrupa 'al ma Grubu,7 1985
Ya l larda Sistolik	Pilot 'al ma,10 1989 Kan Bas nc Program