

Pratik Hekimlikte Sık Karşılaşılan; Pnömoni, Bakteremi, Otit, Sinüzit, KOAH Bakteriyel Alevlenme ve Menenjit Gibi Klinik Tabloların Önemli Etkenlerinden Birisi Olan Pnömonokları Çeşitli Yönleriyle Ele Aldık.

Dirençli Pnömonoklar Dünyada ve Ülkemizde Ne Kadar Sorun?



**Prof. Dr.
Deniz GÜR**

Ülkemizde
S.pneumoniae'nin
penisiline direnç
oranları farklı
şehir ve
hastanelere göre
değişmektedir.



**Prof. Dr. Bülent
SÜMERKAN**

BOS'tan izole
edilen ve düşük
düzey dirençli
bulunan bir
pnömonok suşu,
penisiline dirençli
diye rapor
edilmelidir.



**Prof. Dr.
Gaye USLUER**

Pnömonoklarda
penisilin direnci
aslında buzulun
suyun üstünde
kalan kısmı.
PDP'lerde çoklu
antibiyotik direnci
önemli bir sorun.



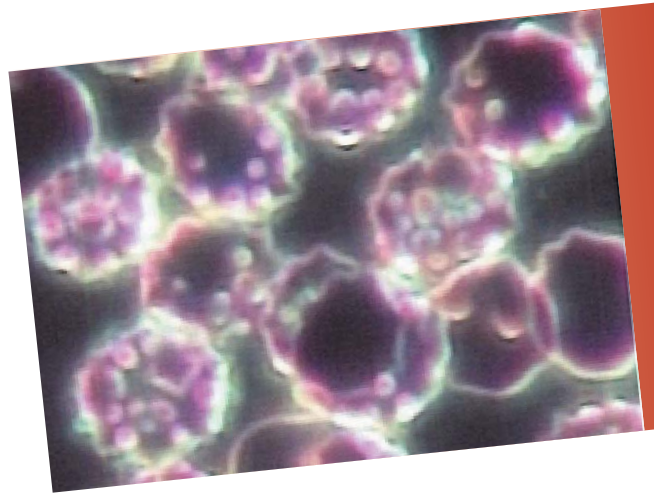
**Prof. Dr. Sercan
ULUSOY**

Çoğul dirençli
pnömonok
enfeksiyonlarının
tedavisinde asıl
sorunu
menenjitlerde
yaşıyoruz.



**Prof. Dr.
Serhat ÜNAL**

Antibiyotik
direncini
azaltmanın ana
kuralı mevcut
antibiyotikleri
doğru
kullanmaktır.



Prof. Dr. Deniz Gür,

Prof. Dr. Bülent Sümerkan,

Prof. Dr. Gaye Usluer,

Prof. Dr. Sercan Ulusoy ve Prof. Dr. Serhat Ünal'la

pnömokok infeksiyonlarını farklı yönleriyle değerlendirdik...



Murat DİZBAY

İlk kez 30 yıl önce Avustralya'da tanımlanan pnömokoklardaki penisilin direnci günümüzde kimi ülkelerde ciddi oranlara ulaşmış durumda. ABD, Fransa, İspanya gibi ülkelerde artan penisilin direnci *S. pneumoniae*'nin etken olabileceği infeksiyonların ampirik tedavisinde değişikliklere yol açtı. Buna bağlı olarak batı tıbbının önemli kaynaklarında pnömokokların etken olabileceği infeksiyonların

ampirik tedavisinde penisilin dirençli pnömokoklara (PDP) etkili olacak antimikrobiyaller öneriliyor. PDP'ler gerçekten ciddi bir sorun mu? Dünyada ve ülkemizde durum nasıl? Infeksiyon Dünyası bu sayısında pnömokokları ve antimikrobiyal direnç konusunu önde gelen uzmanlarla değerlendirdi.

Çocuklarda ve erişkinlerde toplum kaynaklı pnömoni, bakteremi, menenjit, otit ve sinüzit gibi hastalıkların en önemli patojenlerinden birisi *Streptococcus pneumoniae*. Bakteri, mikro-

biyoloji, immünoloji ve aşı biliminin gelişiminde önemli rol oynamış. İlk kez 1881'de Fransa'da Louis Pasteur tarafından keşfedilmiş. 1940'larda penisilin keşfi ile birlikte mortalite ve

morbiditesinde dramatik bir düşme görülen pnömokok infeksiyonları, etkenin bir çok ilaca direnç geliştirebilme özelliği nedeniyle son yıllarda global bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanıyor. Penisilin dirençli pnömokoklar (PDP), ilk kez yaklaşık 30 yıl önce Avustralya'da tanımlanıyor. Takip eden yıllarda dünyanın çeşitli bölgelerinden giderek artan sayıda dirençli pnömokok infeksiyonları bildiriliyor. Bu durum, "giderek büyüyen sorun" olarak ifade ediliyor. Kimi çevreler "Acaba yeni bir pandeminin eşiğinde miyiz?" sorusunu gündeme getiriyor.

Pnömokokların Mikrobiyolojik Özellikleri nelerdir?

S. pneumoniae, gram-pozitif, katalaz-negatif, optokine duyarlı, safrada çözünebilen, safra-eskülin negatif, mum alevi şeklinde görülen diplokoklar olarak tanımlanmakta. Kanlı agarda koloni etrafında yeşil bir hale şeklinde görülen alfa-hemoliz oluşturuyorlar. Kapsül polisakkarid içeriğine göre koloniler mukoid görünebiliyorlar.

Oluşturdıkları infeksiyonlardaki patofizyoloji ve immünite ne gibi özellikler taşır?

S. pneumoniae, çeşitli mekanizmalarla üst solunum yolları epiteline bağlanarak burada kolonize oluyor. Kolonize bakteriler fagositik defans mekaniz-

Streptococcus pneumoniae ile ilgili tarihçe

- 1881: Mikroorganizma ilk kez Louis Pasteur tarafından izole edildi.
- 1880'ler: Pnömoninin majör etkeni olduğu gösterildi.
- 1884: Gram boyama tekniği geliştirildi ve pnömokokal pnömoni diğerlerinden ayrıldı.
- 1902: Neufeld, tip-spesifik antiserumlarla kapsül şişme reaksiyonunu tanımladı ve izolatlar serolojik olarak tiplendirilmeye başlandı.
- 1904: Neufeld ve Rimpau pnömokokların opsonizasyonunu gösterdi.
- 1913: Lister, tip-spesifik antikorların gelişimini gösterdi.
- 1930: Francis, kapsül polisakkaridin insanlarda immünojenik olduğunu gösterdi.

Pnömonok infeksiyonu için predispozan faktörler

İmmün defektler

- Defektif antikor üretimi
- Konjenital immün yetmezlikler
- Multiple myeloma
- Lenfoma
- HIV infeksiyonu

Polimorfonükleer hücrelerde fonksiyon bozukluğu

- Siklik nötropeni
- Aplastik anemi
- Terapötik nötropeni
- Kortikosteroid tedavisi
- Kronik karaciğer yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliği

S. pneumoniae'nin kandan temizlenmesinde yetersizlik

- Orak hücreli anemi
- Splenektomi
- Konjenital aspleni

Kompleman yetersizliği

Multifaktöriyel

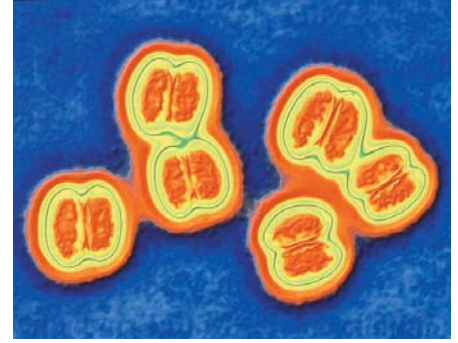
- Çocuklar (< 2 yaş) ve yaşlılar (> 65 yaş)
- Malnütrasyon
- Diabetes mellitus
- Alkolizm
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalığı
- Kortikosteroid tedavisi

Mikroorganizmayla artmış temas

- Çocuk bakımevleri
- Hapishaneler
- Askeri kamplar
- Evsiz sığınakları

Organa özgü risk faktörleri

- Beyin-omurilik sıvısı kaçağı (menenjit)
- Sigara içimi (solunum yolu infeksiyonu)
- Kronik akciğer hastalığı (solunum yolu infeksiyonu)
- Viral pnömoni (solunum yolu infeksiyonu)



rek ve TNF-alfa ile IL-1'i indükleyerek inflamasyona neden oluyor. Hücre duvar yapıları olan teikoik asit ve lipoteikoik asit konağın akut inflamatuvar yanıtına katkıda bulunuyorlar. Alternatif kompleman yolunu, C-reaktif proteini, prokoagülan aktiviteyi, sitokinlerin salınımını, nötrofil kemotaksisinin başlamasını aktive ediyorlar. İnsanlarda, antikapsüler antikorlar, pnömonok infeksiyonlarına karşı koruyuculuk sağlıyor. Ancak immünite tip-spesifik. Dalak, pnömonokları kandan temizleyen başlıca organ. Asplenik kişilerde bu nedenle ciddi pnömonokal infeksiyonlar gelişebilir.

Pnömonoklarda penisilin direnci ne zaman ortaya çıkmıştır, gelişimi nasıl olmuştur?

Penisilin direncinin ilk kez 1945'de in-vitro olarak mutant pnömonok suşları arasında gösterildiği biliniyor. Penisiline azalmış duyarlılık (MİK 0.1–1 µg/mL) gösteren ilk pnömonok izolatu ise 1967'de Avustralya'dan bildiriliyor. Bundan 10 yıl sonra Güney Afrika'dan ilk penisiline yüksek düzeyde dirençli pnömonok (MİK ≥ 2 µg/mL) ile oluşan infeksiyon bildirimi yapılıyor ve pnömonok direncinde yeni bir dönem başlıyor. Daha sonraki dekatta ise penisiline dirençli pnömonoklarla ilgili olarak dünyanın değişik bölgelerinden raporlar yayınlanmaya başlanıyor. Pnömonoklardaki bu değişik düzeylerdeki penisilin direnciyle ilgili çok sayıda yayın yapılması nedeniyle Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından direnç düzeylerinin sınıflandırılarak standardize edilmesi öneriliyor. Buna göre MİK düzeyleri ≤ 0.06 µg/mL olanlar duyar-

Streptococcus pneumoniae ile gelişen infeksiyonlar

Sık Görülenler

- Solunum Yolu
- Otitis media
- Sinüzit
- Trakeobronşit
- Pnömoni
- Ampiyem
- Menenjit
- Peritonit

Daha seyrek görülenler

- Perikardit
- Endokardit
- Osteomyelit
- Septik artrit
- Epidural apse
- Beyin apsisi
- Deri ve yumuşak doku infeksiyonu

malarından kaçıp dokuları invaze ettiğinde infeksiyon meydana geliyor. Bu durum sık olarak bakteri; östaki borusu, sinüsler veya bronşlara geçtiğinde görülüyor. Pnömonokların 90'dan fazla serotipi bulunan kapsüler polisakka-

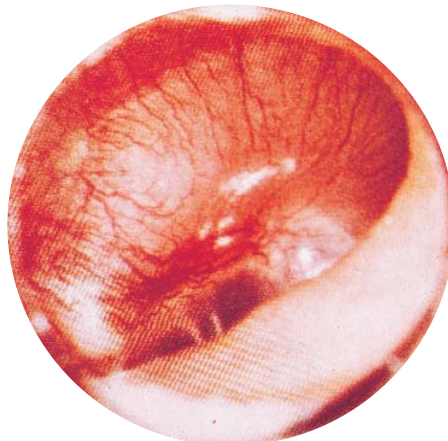
ridleri, fagositozdan korunmada çok önemli. Pnömonoklar ayrıca konak inflamatuvar cevabını stimüle ediyor. Salgıladıkları pnömolizin, fagositler ve solunum epitel hücreleri için sitotoksik etkili; komplemanı aktive ede-

Pnömonokoklar için kullanılan MİK standartları				
Antibiyotik	MİK (µg/mL)			Açıklamalar
	S	I	R	
Penisilin ¹	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2	Yüksek doz IV penisilin (ör, > 2 MU her 4 saatte) veya ampisilin (ör, ≥ 2 g IV her 6 saatte) kullanımı orta düzey dirençli suşlarla gelişen pnömoninin tedavisinde etkilidir.
Amoksisilin (menenjit dışı) veya amoksisilin-klavulanat (menenjit dışı)	≤ 2 ≤ 2/1	4 4/2	≥ 8 ≥ 8/4	
Sefotaksim (menenjit) veya Seftriakson (menenjit)	≤ 0.5 ≤ 0.5	1 1	≥ 2 ≥ 2	BOS izolatları için, sefotaksim (2 g IV her 4-6 saatte) veya seftriakson (2 g IV her 12 saatte) maksimum dozda kullanılır.
Sefotaksim (menenjit dışı) veya Seftriakson (menenjit dışı)	≤ 1	2	≥ 4	Sefotaksim, menenjit dışı ciddi pnömonokokla infeksiyonlarda, 1 g IV her 6 saatte [erişkin] veya 50-75 mg/kg IV her 6 saatte [çocuk] kullanılır.
Imipenem	≤ 0.12	0.25-0.5	≥ 1	
Meropenem	≤ 0.25	0.5	≥ 1	
Vankomisin	≤ 1	---	---	
Eritromisin ve klaritromisin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	
Azitromisin	≤ 0.5	1	≥ 2	
Tetrasiklin	≤ 2	4	≥ 8	Tetrasikline duyarlı suşlar, doksisisiklin ve minosikline de duyarlı kabul edilirler
Levofloksasin veya gatifloksasin veya moksifloksasin	≤ 2 ≤ 1 ≤ 1	4 2 2	≥ 8 ≥ 4 ≥ 4	
Klindamisin	≤ 0.25	0.5	≥ 1	Üriner izolatlarda rutin olarak rapor edilmez.
Quinupristin-dalfopristin	≤ 1	2	≥ 4	
Linezolid	≤ 2	---	---	

¹ Bir pnömonokok izolatu penisiline duyarlı ise aynı zamanda ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, sefaklor, sefdinir, sefepim, sefiksım, sefotaksim, sefprozil, seftriakson, sefuoksım, lorakarbef, ertapenem, imipenem ve meropeneme de duyarlı kabul edilir.

lı, 0.1–1 µg/mL arasında olanlar orta duyarlı, ≥ 2 µg/mL olanlar ise dirençli olarak tanımlanıyor. MİK düzeyi ≥ 2 µg/mL olanlar daha önceden yüksek düzey dirençli diye tanımlanıırken, bu tanım artık CDC tarafından kullanılmamakta. Penisilin dirençli pnömonokoklar 1990'lı yıllarda dünyanın her tarafından yaygın olarak bildirilmiş durumda. Özellikle; Güney Afrika Cumhuriyeti, İspanya, Fransa, Doğu Avrupa ve Orta Doğu ülkeleri, Güney Amerika, Japonya ve Güney Kore'den yüksek direnç oranları rapor ediliyor. Dirençli pnömonokokların ülkeler ve hatta kıtalar arasında yayılabildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş durumda. Örneğin 1980'li yıllarda İzlanda'da izole edilen serotip 6b ve Fransa, Gü-

ney Afrika ve ABD'de saptanan dirençli 23F izolatlarının İspanya kökenli olduğu gösterilmiş. Avrupa'da en yüksek oranlar Doğu Avrupa ülkeleri ve Akdeniz ülkelerinde gözlenmekte. Macaristan, Romanya, Türkiye, Yunanistan, İtalya, İspanya, Fransa ve Por-



tekiz'den yüksek oranlar bildirilirken, Almanya, İsveç, Finlandiya, Hollanda gibi Kuzey Avrupa ülkelerinde direnç oranları daha düşük. Toplum kökenli pnömoni etkeni mikroorganizmaların çeşitli antimikrobiyallere duyarlılığını saptamak amacıyla yürütülen Aleksander Projesinin 1998-2000 yılı sonuçlarına göre penisilin direncinin kıtalar ve ülkeler arasında belirgin farklılık gösterdiği, hatta aynı ülkede değişik yıllarda farklı sonuçların alınabildiği belirtiliyor. Ancak genel olarak çalışmanın sonuçlarına bakıldığında penisilin direncinin bir artış trendinde olduğu gözlenmekte. En yüksek oranlar Hong Kong, Fransa, İsrail, Japonya, İspanya ve ABD'den elde edilen izolatlarda bildiriliyor.

Pnömonoklardaki antibiyotik direnç mekanizmaları	
Antibiyotik sınıfı	Direnç mekanizması
Penisilin	Hedef yerinde değişiklik: Penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik
Makrolidler	Eflüks pompası (düşük düzey direnç) Hedef yerinde değişiklik: rRNA'nın metilasyonu (yüksek düzey direnç)
Kinolonlar	Hedef yerinde değişiklik: DNA giraz veya topoizomeras IV'de değişiklik
Trimetoprim-sulfametoksazol	Metabolik bypass yolu
Kloramfenikol	Enzimatik yıkım: asetiltransferaz
Rifampin	Hedef yerinde değişiklik: RNA polimerazın beta-subunitinde değişiklik

Ülkemizde durum nasıl?

Ülkemizde pnömonoklardaki penisilin direnci ile ilgili ilk çalışma Ankara Hastanesi'nden Erbaş ve ark. tarafından yapılmış ve %12.3 oranında direnç saptanmış. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise çalışılan suş sayısı, kullanılan yöntem, coğrafi bölge ve orta düzey direnç (ODD) ve yüksek düzey direnç (YDD) oranları yönünden önemli farklılıklar mevcut. Genel olarak bakıldığında çalışmalarda ODD'nin %9.7 ile 44.2 arasında olduğu görülmekte. YDD ise henüz büyük bir sorun olarak görülüyor. Bir çok çalışmada pnömonoklar arasında YDD saptanmadığı rapor ediliyor. Son yıl-

larda yapılan içinde çok merkezli çalışmaların da bulunduğu araştırmalarda YYD oranları %3-11 arasında bildirilmekte.

Dirençli pnömonok infeksiyonu için risk faktörleri nelerdir?

Pnömonoklarda penisilin direncinin gelişimi için en önemli risk faktörünün antimikrobiyal ilaçların uygunsuz kullanımı olduğu vurgulanıyor. Bir çok çalışmada, daha önceden tedavi ya da profilaktik amaçlı penisilin gibi betalaktam antibiyotiklerin kullanımının direnç gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiş. Dirençli pnömonok infeksiyonu için diğer risk fak-

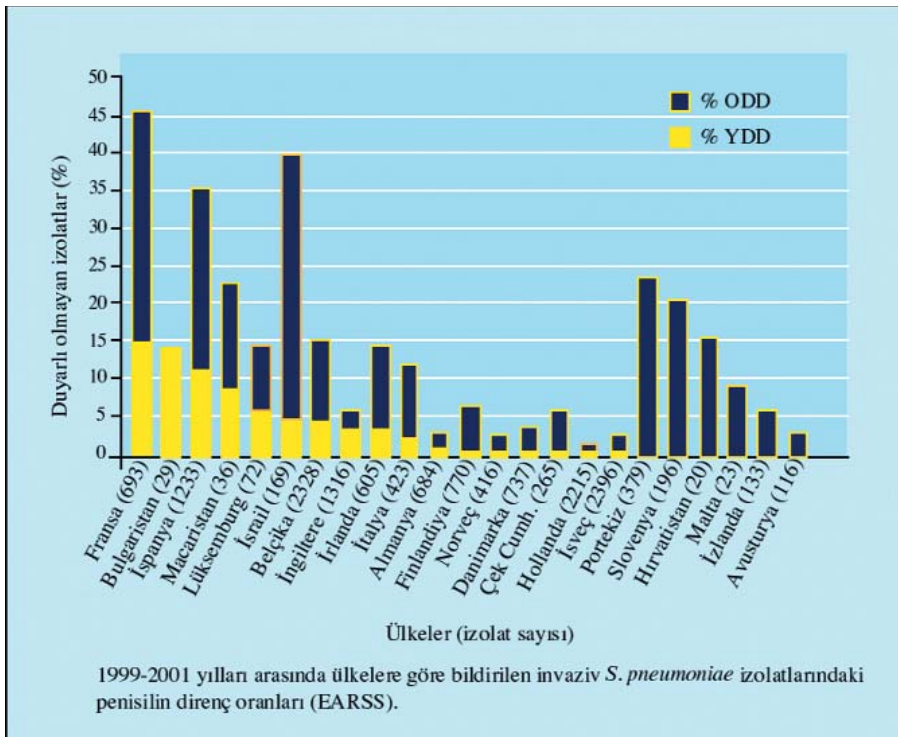
törleri arasında hastanede yatış öyküsünün olması, HIV pozitifliği, etkenin BOS'tan izole edilmiş olması (menenjit) ve hastanın 18 yaş altında olması sayılıyor. Yine dirençli pnömonokların sık görüldüğü yerler olan kreşte bulunma veya çalışma öyküsünün de önemli olduğu belirtiliyor. Kalabalık yaşam koşulları yayılmayı kolaylaştıran bir faktör.

Pnömonoklardaki penisilin direncinin mekanizması nedir?

Pnömonoklardaki penisilin direncinin mekanizması, penisilin hedef bağlanma yerleri olan penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) değişiklikler. Pnömonoklarda 6 adet yüksek moleküler ağırlıklı PBP tanımlanmış: 1a, 1b, 2a, 2b, 2x ve 3. Başlıca 1a, 2x ve 2b'deki değişiklikler penisilin MİK değerlerinin yükselmesinden sorumlu. 1a ve 2x'deki değişiklikler aynı zamanda sefalosporinlere de direnç gelişimine neden oluyor. PBP'lerdeki değişikliğin derecesinin penisilin MİK düzeylerindeki artışın büyüklüğü ile korele olduğu saptanmış. PBP'lerdeki değişikliklerin *S. pneumoniae*'nin kromozomlarındaki değişikliklerin bir mozayikinden kaynaklandığı bildiriliyor. Bazı PDP suşlarının oral floradaki viridans streptokoklardan, özellikle *S. mitis*'den DNA transferi yoluyla direnç geliştirdikleri kanıtlanmış.

Pnömonoklardaki penisilin direncinin serotiplerle bir ilişkisi varmıdır?

Pnömonoklardaki penisilin direncinin bazı serotiplerde daha sık görüldüğü vurgulanıyor. Pnömonok infeksiyonlarından korunmada olduğu kadar direncin epidemiyolojisinin izlenmesinde de serotip ve serogruplar arasındaki direnç dağılımının bilinmesi önemli. Penisilin ve eritromisin direnci ile ilişkili olarak en sık izole edilen serotipler, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F ve 23F. Bunlara ek olarak Almanya ve Danimarka'da serotip 1, Yunanistan'da serotip 15 de sık olarak görülüyor. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise serotip 19, 23, 6, 9 ve 15 penisilin direnci-



nin görüldüğü en sık izole serotipler olarak bildiriliyor.

Penisiline dirençli pnömokoklar diğer beta-laktam antibiyotiklere de dirençli olabilir mi?

Pnömokoklardaki penisilin direnci yaygınlaştıkça tedavide kullanılabilecek alternatif ilaçların duyarlılık durumlarının takibi önem kazanmış durumda. PDP'ler ilk izole edildiklerinde sefotaksim, seftriakson gibi sefalosporinlere duyarlı olduğu ancak özellikle PBP-1a ve PBP-2x'deki değişiklikler sonucu sefalosporinlere de direnç geliştirdiği belirtiliyor. PDP'lerin diğer beta-laktam ilaçlar için MİK düzeyleri 2-8 kat artış gösterebiliyor. Ancak bu durum her zaman bu antibiyotiklere direnç anlamına gelmiyor. Ancak MİK $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ olanların amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, sefaklor, lora-karbef, sefprozil, sefuroksim, sefiksim, sefotaksim, seftriakson ve sefepime dirençli oldukları kabul edilmekte. Diğer bir deyişle YDD'li pnömokoklarda, neredeyse bütün beta-laktamlara çapraz dirençten bahsetmek mümkün.

Antibiyotik Direncinin Etkisi

Antibiyotik direncinin klinik iyileşme üzerine etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcut. Sefotaksim MİK düzeyleri yükselmiş suşlarla gelişen pnömonili ve bakteremili olguların vakakontrol ve kohort analizlerinde, MİK

artışının morbidite ve mortaliteye etkisi gösterilememiş. Benzer şekilde penisilin dirençli suşlarla gelişen pnömonide klinik iyileşmenin etkilendiği gösterilememiş. Bu nedenle yakın zamanda CLSI (eski adıyla NCCLS) BOS hariç diğer kaynaklardan izole edilen suşların “duyarlılık breakpoint”lerini değiştirmiş. Küçük bir çalışmada penisiline orta düzeyde dirençli suşlarla gelişen pnömokokal endokardit olgularında yüksek doz penisilin veya üçüncü kuşak sefalosporinlerle başarılı bir şekilde tedavi yapıldığı bildirilmiş. Makrolid dirençli suşların tedavisinde makrolidlerin yetersiz olduğu gösterilmiş. Benzer şekilde kinolon dirençli suşlarla gelişen infeksiyonların kinolonlarla tedavisi, tedavi başarısızlığı ile sonuçlanmış. Dirençli pnömokoklarla gelişen infeksiyonların tedavisinde klinik başarısızlık görülse de, genelde epidemiyolojik çalışmalarda hospitalizasyon gerektiren invaziv hastalık veya menenjit gibi infeksiyonlarla ilişkili artmış bir mortalite saptanmamış.

Penisilin direncinin klinik önemi nedir?

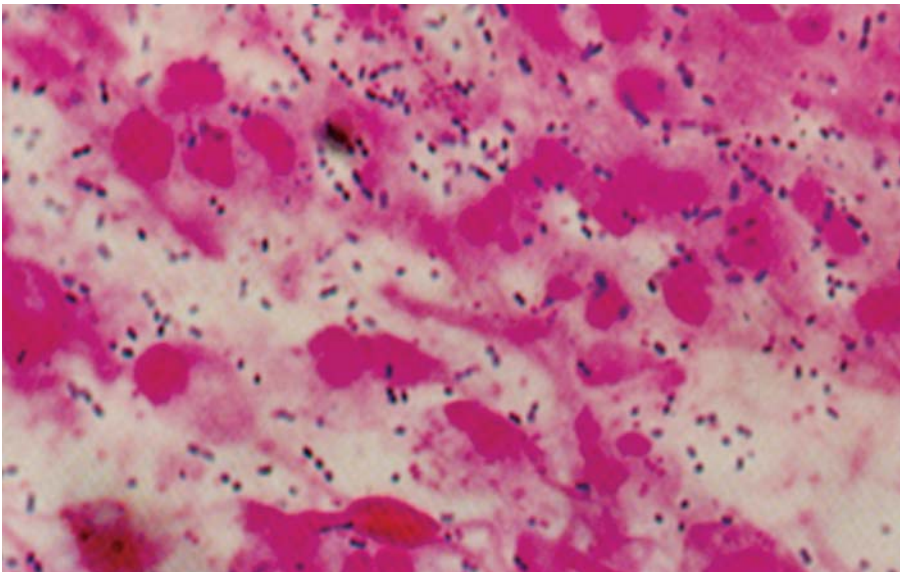
Pnömokoklar; toplum kökenli pnömoni, otit, sinüzit, bakteremi ve menenjitte en sık etken olarak izole edilen patojenler. Dirençli suşlarla hastane infeksiyonları bildirilmekle birlikte esas

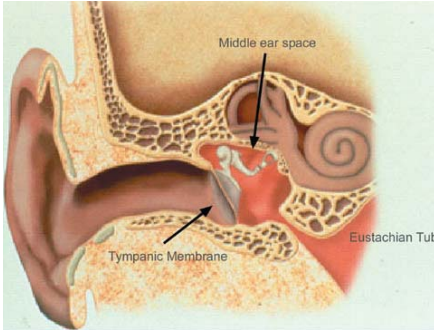


problem toplumda yayılım. Penisilin dirençli suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde problemler yaşanıyor ve penisilin tedavisi başarısızlıkla sonuçlanıyor. ODD suşlarla oluşan infeksiyonlarda ise ya tedavi başarısız olmakta ya da daha sık olarak tedavi sırasında relaps gözlenmekte. Özellikle menenjitlerde antibiyotiklerin BOS konsantrasyonları yeterli düzeylere ulaşmadığından, dirençli pnömokokların tedavisinde yetmezlik görülebiliyor. Bu nedenle ODD suşlar “rölatif dirençli” olarak adlandırılıyorlar. Bronkopulmoner infeksiyonlarda ise yüksek doz penisilinle tedavi mümkün. Dolayısıyla pnömokoklardaki duyarlılık düzeylerinin hastadaki infeksiyonun anatomik yeri ile birlikte değerlendirilmesi gerekiyor.

Penisilin dirençli pnömokoklarda beta-laktam dışı ilaçlara direnç ne durumdadır?

PDP'ler arasında diğer beta-laktam antibiyotiklere direnç yaygınken, klozotamfenikol, trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX), eritromisin, tetrasiklin ve aminoglikozidler gibi beta-laktam dışı antibiyotiklere de artmış oranda direnç gözleniyor. Penisilin duyarlı ya da orta duyarlı suşlar genellikle beta-laktam dışı antibiyotiklere de duyarlı görünürken, yüksek düzeyde dirençli suşların diğer grup antibiyotiklere de dirençli olduğu gözleniyor. Çoğul dirençli pnömokok oranı İspanya'da 1996 yılında %12.5 olarak saptanmış. ABD'de izole edilen pnömokokların yaklaşık yarısının multire-





zistan olduğu, yani penisiline orta ve ya yüksek düzeyde dirençli olup en az iki grup beta-laktam dışı antibiyotiğe dirençli olduğu bildirilmiş. Makrolid direnci genellikle penisilin direnciyle ilişkili olarak rapor ediliyor. Özellikle Uzak Doğu'da Hong Kong ve Japonya'da makrolid direnci %70-80'lere ulaşmış durumda. Avrupa'da ise en yüksek oranlar İspanya, İtalya ve Fransa'dan bildirilmekte. Ülkemizde pnömokoklardaki makrolid direnci %5-8 olarak rapor ediliyor. TMP-SMX direnci ülkeler arasında belirgin farklılık göstermekte. Macaristan'daki gibi %65'lere ulaşabilirken, İsrail'deki gibi düşük rakamlar (%4) da olabiliyor. Türkiye'de pnömokoklarda TMP-SMX direnci için %45-52 gibi değerler bildirilmiş durumda.

PDP'ler ile gelişen infeksiyonların tedavisi nasıl olmalıdır?

Pnömokokal infeksiyonların tedavisinde şu faktörlerin gözönüne alınması gerekiyor:

- İnfeksiyonun yeri (örneğin; santral sinir sistemi veya diğer yerler)
- Antimikrobiyal duyarlılık sonuçları
- İnfeksiyonun şiddeti
- Konak faktörleri (antibiyotik alerjisi, yaş, olası ilaç etkileşimleri, renal ve hepatik fonksiyonlar, gebelik durumu gibi)

Pnömokoklardaki penisilin direnci PBP'lerdeki değişikliklere bağlı olarak geliştiğinden diğer beta-laktamların da MİK değerlerinde yükselme oluyor. Penisiline ODD suşlarla oluşan pnömokokal pnömoninin tedavisinde yüksek doz penisilin kullanımının tedavi için yeterli olacağı söylense de, bu ol-

guların tedavisinde eğer MİK düzeyleri $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ ise genellikle sefuroksim, sefotaksim ya da seftriakson tercih ediliyor. Ancak santral sinir sistemi infeksiyonlarında tek başına sefalosporinlerle tedavi başarısızlığı olabiliyor. Bu nedenle bu olguların tedavisinde vankomisin ile kombinasyon önerilmekte. Sefalosporinlere dirençli pnömokoklarla gelişen menenjit olgularında tek başına meropenem kullanımının da yetersiz kalabileceği vurgulanıyor. PDP ile gelişen menenjit olgularında sefalosporinlerin tek başına ancak duyarlılık sonuçlarına göre verilebilecekleri belirtiliyor. PDP ile gelişen otitis media ve sinüzit tedavisinde ise kulak sıvısına ve sinüslere yüksek

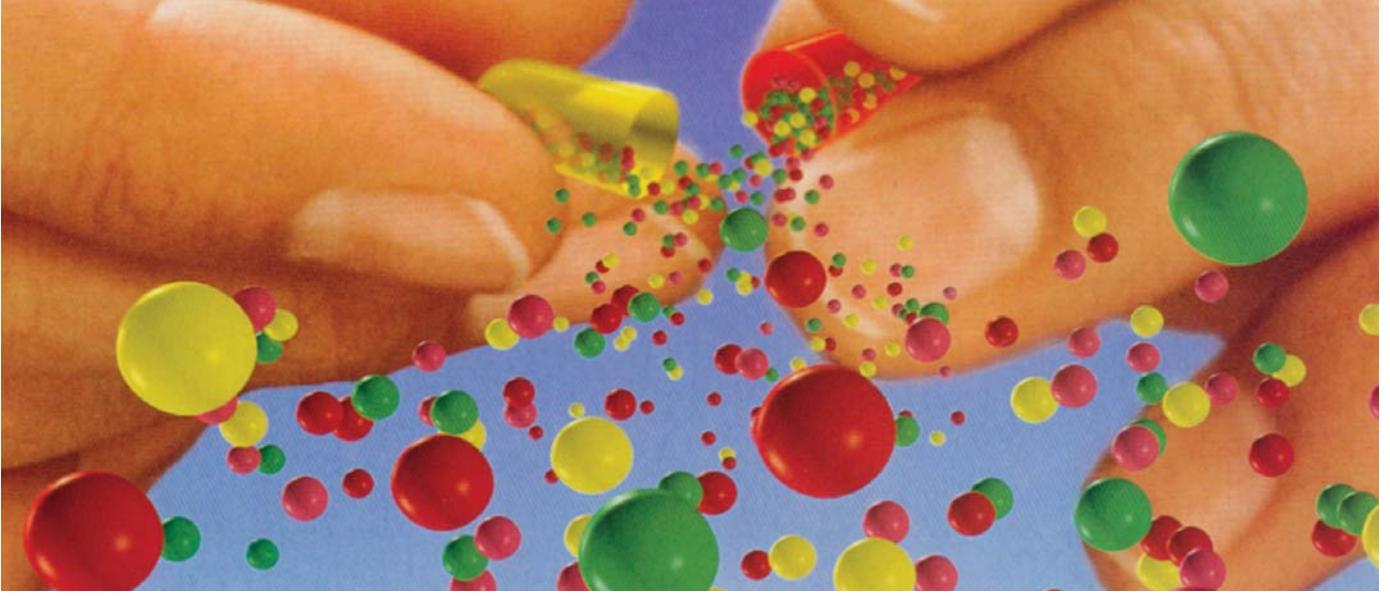
oranda geçtiği için yüksek doz amoksisilin önerilmekte. İkinci seçenek ise sefuroksim aksetil. PDP suşlarının çoğunda aynı zamanda makrolidlere de direnç söz konusu ve bu ajanların ampirik tedavide kullanılmaları uygun değil, ancak duyarlılık testi sonuçlarına göre kullanılabilirler.

Levofloksasin, moksifloksasin gibi kinolonların başta pnömoni olmak üzere solunum sistemi hastalıklarında beta-laktamlar ya da makrolidler kadar etkin oldukları gösterilmiş. Ancak litartürde levofloksasine dirençli pnömokokla pnömoni olguları da bildiriliyor.

Linezolid ve telitromisin diğer tedavi seçenekleri olarak görünmekte.

23 valanlı pnömokok aşısı endikasyonları

Aşının önerildiği gruplar	Altgrup	Aşı tekrarı
İmmunkompetan kişiler		
65 yaş üstü kişiler	65 yaş üstü bütün bireyler	İlk aşıdan sonra 5 yıldan uzun süre geçtiyse ve hasta aşı olduğunda 65 yaş altındaysa. Önerilmez
2-64 yaş arası kişiler	Kronik kardiovasküler hastalık: konjestif kalp yetmezliği, kardiomyopati	Önerilmez
	Kronik akciğer hastalığı: KOAH, amfizem	Önerilmez
	Alkolizm, kronik karaciğer hastalığı, BOS kaçağı, kohlear implant	Önerilmez
	Fonksiyonel veya anatomik aspleni	Eğer hasta 10 yaştan büyükse; ilk dozdan en az 5 yıl sonra bir kez aşı tekrarı yapılır. Eğer hasta 10 altındaysa ise; aşı tekrarı ilk dozdan 3 yıl sonra yapılır.
İmmunkompromize kişiler	Özel çevrede veya sosyal koşullarda yaşayanlar: Alaska yerlileri, bazı American yerli grupları	Önerilmez
	2 yaş üstü kişiler	HIV infeksiyonu, lösemi, lenfoma, Hodgkin hastalığı, multiple myelom, jeneralize malignansi, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, immunsupresif tedavi alanlar (kemoterapi, kortikosteroidler), organ transplantasyonu veya kemik iliği transplantasyonu yapılanlar



Pnömonokok infeksiyonlarından korunma nasıl olmaktadır?

Dirençli pnömokok infeksiyonlarını azaltmak için gösterilecek çabalar içinde en önemlileri aşırı antibiyotik kullanımının önlenmesi ve aşıyla korunma. Antimikrobiyallerin yoğun kullanımı ile direnç arasındaki ilişki çok iyi bilinmekte. Bu nedenle direncin yayılımını önlemek için anahtar strateji, gereksiz antibiyotik kullanımını en aza indirmek.

Ciddi pnömokokal infeksiyon için risk altındaki kişilerin pnömokok aşısıyla aşılanması PDP ile oluşan infeksiyonlar dahil invaziv hastalıktan büyük oranda korumakta. İmmünite serotipe özgü olduğundan ve kapsül polisakkaridine karşı geliştiğinden pnömokok aşılarının multipl kapsüller antijen içermesi gerekiyor. Günümüzde pnömokoklara karşı onaylanmış iki aşı mevcut: 7 ve 23 valanlı aşılar. 23 valanlı aşılar 1983 yılında lisans almış durumda ve şu serotipleri içermekte: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F. Türkiye’de yapılan çalışmalarda izole edilen serotipler 23 valanlı pnömokok kapsüller aşısı içinde yer alıyor ve bu aşının uygulanması

koruma sağlıyor. Aşının invaziv pnömokokal infeksiyondan koruyuculuğu yaklaşık %60 (%56–86 arasında) kadar. Ancak 23 valanlı aşı iki yaş altındaki çocuklarda etkin bir koruma sağlamamakta. Bu grup için 7 valanlı aşılar yakın zamanda lisans almış durumda. Aşının koruyuculuk süresi sağlıklı genç erişkinlerde beş yıl kadar sürerken, yaşlılarda, diyabetlilerde, dalağı olmayanlarda, organ transplantasyonu olanlarda ve hemodiyaliz hastalarında bu sürenin daha kısa olduğu belirtiliyor. Bu nedenle 60 yaş altındakilere

5-7 yılda bir, 75 yaşından büyüklere ise 3-4 yılda bir aşı tekrarı öneriliyor.

Pnömonokok aşısı kimlere önerilmekte?

Pnömonokok aşısı CDC’ye bağlı “Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)” tarafından erişkinlerde aşağıdaki durumlarda önerilmekte:

- Bağışıklık sistemi bozukluğu olmayan ancak pnömokok infeksiyonlarına

yatkınlığı olan veya infeksiyonu ağır-komplike geçiren kişiler. Bu gruba; kronik akciğer hastalığı olanlar, ileri düzeyde kardiyovasküler hastalığı olanlar, diyabetikler, alkolikler, siroz ve kronik böbrek yetmezliği olanlar, BOS kaçağı bulunanlar, 65 yaş üstü kişiler dahil.

- Pnömonokok infeksiyonu için risk altında bulunan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar. Bu grupta ise orak hücreli anemi, aspleni, multiple myeloma, lenfoma, Hodgkin hastalığı, HIV infeksiyonu olan veya organ transplantasyonu yapılan kişiler yer alıyor.

- Aşı ayrıca, pnömokok infeksiyonu insidansı yüksek olan bazı etnik gruplara (örneğin; Amerikan yerlileri gibi), askeri birliklere, hapishaneler veya bakım evleri gibi toplu yaşanan yerlerdeki kişilere uygulanabiliyor.

İnfeksiyon Dünyası bu sayısında *S. pneumoniae* infeksiyonlarını çeşitli yönleri ile inceledi. Bu amaçla Prof. Dr. Deniz Gür, Prof. Dr. Bülent Sümerkan, Prof. Dr. Sercan Ulusoy, Prof. Dr. Gaye Usluer ve Prof. Dr. Serhat Ünal ile görüşüldü.

■ Pnömonoklardaki penisilin direnci ve bu direncin özellikleri hakkında bilgi verebilir misiniz?

Deniz Gür Pnömonokların penisiline direnci kromozomaldır. Bu bakterilerde beta-laktamaz sentezi gösterilmemiştir. Penisiline dirençli izolatlarda hücre duvarı sentezinde rol oynayan penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) değişiklikler saptanmaktadır. Bu değişiklik sonucunda beta-laktam antibiyotiklere afinite azalır, böylece enzime bağlanma ve inhibisyon için daha yüksek konsantrasyonda beta-laktam gerekir. Penisiline dirençli izolatların diğer beta-laktamlara karşı da duyarlılığı azalmaktadır. CLSI standartlarına göre penisilin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) 0.125 µg/mL ile 1 µg/mL arasında olanlar “orta derecede dirençli”, penisilin MİK değeri 2 µg/mL ve üzerinde olanlar “yüksek düzeyde dirençli” olarak tanımlanmaktadır.

■ Pnömonoklarda çoklu direnç hakkında neler söyleyebilirsiniz?

Deniz Gür 1977’de ilk kez penisilin direnci ile birlikte çoğul antibiyotik direnci gösteren bir izolat bildirilmiştir. Son yıllarda *S. pneumoniae*’nın çoklu dirençli izolatları tüm dünyada artış göstermiştir. Çoklu dirençli izolatlar makrolidler, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim/sulfametoksazol gibi farklı grup ilaçlara aynı anda dirençli olabilir.

■ Pnömonoklarda in vitro antibiyotik direnci ile klinik uygulamadaki etkinlik arasındaki ilişki hakkında ne söylenebilir?

Deniz Gür Penisiline orta derecede dirençli olan *S. pneumoniae* izolatları ile gelişen toplum kaynaklı pnömonilerde mortalite veya tedavi başarısızlığının duyarlı suşlarla gelişen infeksiyonlardan farklı olmadığı gözlenmektedir.

Buna karşın, penisiline yüksek düzeyde dirençli suşlara bağlı pnömonilerde tedavide başarısızlık gözlenebilmektedir.

Dirençli pnömonokların özellikle menenjitlerde büyük önemi bulunmaktadır. Penisilin BOS’a geçişinin az olması nedeniyle penisiline dirençli suşların etken olduğu infeksiyonlarda etkili doza ulaşılması güçtür. Penisiline dirençli pnömonokların etken olduğu menenjitlerde penisilin kullanılması önerilmektedir.

■ Pnömonoklarda penisiline, sefalosporinlere ve tedavide kullanılan diğer antibiyotiklere direnç mekanizmaları nelerdir?

Bülent Sümerkan Penisilinler ve beta laktam antibiyotikler, penisilin bağlayan protein (PBP) adı verilen ve hücre duvarı sentezinde rol alan bir takım enzimlere (transpeptidaz, karboksipeptidaz, transglikolaz) bağlanarak bunların fonksiyonlarını bozarlar. Böylece hücre duvarı sentezini engellerler. Penisilin veya beta laktamlara direnç pnömonoklarda bulunan yüksek molekül ağırlıklı beş PBP’nin (1A, 1B, 2B, 2X, ve 3) üç ya da dördünde oluşan değişikliklere bağlı olarak gelişir. Bu proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen bir dizi mutasyon bu değişiklikten sorumludur. Bilindiği gibi pnömonoklarda beta-laktamaz enzimi bugüne kadar gösterilmemiştir. Pnömonokların bu mutant genleri viridans streptoklardan aldığı düşünülmektedir.

Kinolonlar ise bilindiği gibi DNA sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Hedefleri DNA giraz ve topoizomeras IV enzimleridir. Kinolonlar DNA-enzim kompleksine bağlanarak topoizomerizasyonu engeller ve hücre ölümüne neden olurlar. Pnömonoklarda kinolon direnci iki şekilde olabilir:

1-Hedef bölgede modifikasyon

2-İlacın hücre dışına pompalanması (aktif effluks).

Biz bölgemizde bugüne kadar kinolon direnci görmedik.

Pnömonoklarda makrolid direnci iki mekanizma aracılığı ile olur;

1-Hedef bölgede değişiklik,

2-İlacın hücre dışına pompalanması.

Birinci mekanizmada ermB geni tarafından kodlanan ribozomal metilaz, 23S rRNA alt ünitesinde (50 S rRNA’nın alt ünitesi) makrolidlerin bağlanacağı bölgeyi modifiye eder. Bu tür değişikliğe MLSB tipi direnç adı verilir, bu tür dirençte makrolid direnci ile birlikte klindamisine de çapraz direnç vardır. İkinci mekanizma ise mefE geninin kodladığı ATP bağımlı dışa pompalama mekanizmasıdır. Bu durumda direncin seviyesi düşüktür ve klindamisin ve 16 üyeli makrolidler (josamisin ve rokitamisin) bu dirençten etkilenmezler. Pnömonoklarda makrolid direnci çapraz bir dirençtir, örneğin eritromisine dirençli bulunan bir suş klaritromisin, roksitromisin ve azitromisine dirençli kabul edilir. Makrolid deriveleri olan ketolidlerin makrolidlere dirençli ve duyarlı olan pnömonoklara etkili olduğu bilinmektedir. Makrolidlerde bulunan ancak ketolidlerde bulunmayan L-cladinose molekülünün direnci indüklediği düşünülmür. Makrolidlere dirençli bakterilerde ketolidler tedavide alternatif ilaçlar gibi durmaktadırlar.

■ Ülkemizde pnömonok suşlarındaki penisilin direnci oranı nedir? Geçmişten günümüze değerlendirildiğinde karşımıza nasıl bir tablo çıkarıyor?

Bülent Sümerkan Ülkemizde 1992 yılından bu yana çeşitli merkezlerde standart yöntemler uygulanarak pnömonoklarda direnç takibi yapılmaktadır. Hatırladığım kadarıyla bu bakterilerde penisilin direncini araştıran ilk çalışma Prof. Dr. Ferda Tunçkanat ve arkadaşlarının çalışmasıdır ve 1992 yı-



Prof. Dr. Deniz Gür

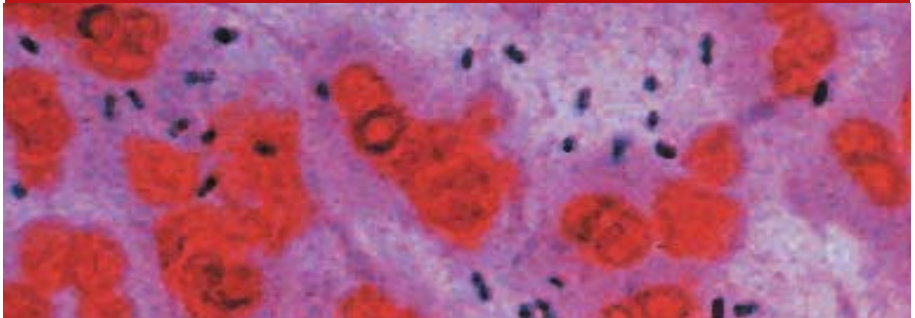
ında Mikrobiyoloji Bülteni'nde yayımlanmıştır. Bu çalışmada penisiline düşük düzey direnç oranı %26, yüksek düzey direnç oranı ise %7 dolaylarında bulunmuştur. Biz Kayseri'de 1992-1994 yılları arasında steril vücut boşluklarından izole ettiğimiz suşlarda penisilin direncini araştırdık, yüksek düzey dirençli suşa rastlamazken, düşük düzey direnç oranını %22 olarak bulduk. Birkaç yıl sonra İzmir'den Çavuşoğlu ve arkadaşlarının bir çalışması yayımlandı, orada düşük düzey penisilin direnci %31 bulunurken yüksek düzey direnç %1 gibi düşük bir orandaydı. Görüldüğü gibi pnömokoklarda penisiline direnç durumu bölgeden bölgeye farklar gösteriyor. Günümüze geldiğinde ülkemizdeki genel durumu yansıtan en iyi çalışma Gür ve çalışma grubunun 2002-2003 yılları arasında yaptığı çalışmadır. Bu çalışmaya Türkiye'den 17 merkez katılmıştır. Çalışmada sadece solunum yolları infeksiyonlarından izole edilmiş suşlar test edilmiştir (yaklaşık 320 suş). Düşük düzey direnç %22 bulunurken, yüksek düzey direnç %11 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi Ankara'da yapılmış olan ilk çalışmayla kıyaslırsak geçen on küsur yılda fazla da bir artış olmadığını görmekteyiz. Kayseri'de 1996 yılından bu yana yöntemi değiştirmeden penisilin, makrolid ve kinolon direncini takip etmekteyiz. Yaklaşık 1200 suş çalıştık. Geçen on yıl boyunca düşük düzey penisilin direnci hep %20'ler civarında seyretmişti ve 2003 yılına gelene kadar da penisiline yüksek düzey dirençli suş izole etmemiştik. İlk penisiline yüksek düzey direnç-

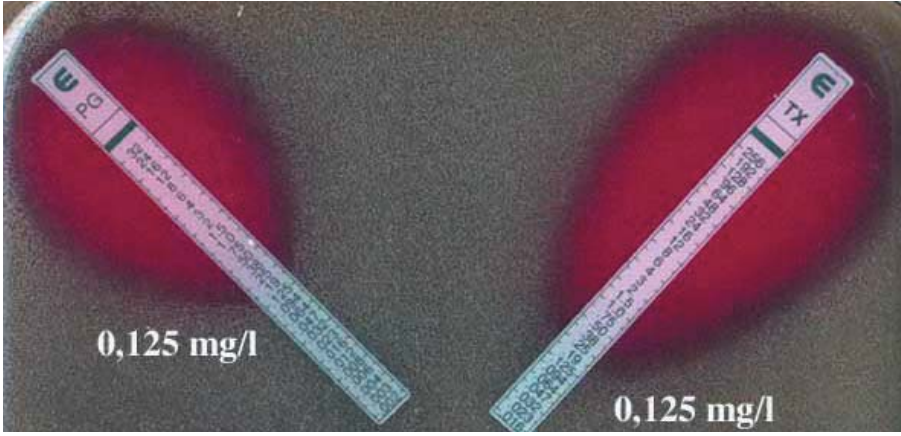
Alexander projesinde 1998-2000 yıllarında toplanan solunum yolu infeksiyonu etkeni pnömokoklarda penisiline orta ve yüksek direnç ABD'de sırası ile %12 ve %25, Belçika'da %3.9 ve %5.7, Brezilya'da %17.7 ve %1.1, İngiltere 'de %5 ve %10.9, Fransa'da %17.3 ve %40.5, İspanya'da ise %14.2 ve %26.4 bulunmuştur.

Pnömokoklardaki penisilin direncinin dünyadaki durumu nedir?

■ *Streptococcus pneumoniae*'da 1969'dan itibaren penisiline orta derecede dirençli, 1970'lerden sonra ise yüksek düzeyde dirençli suşlar tüm dünyada gözlenmeye başlanmıştır. Çok merkezli surveyans çalışmaları çeşitli ülkelerde *S. pneumoniae*'nın antibiyotiklere direnç oranlarını belirli aralıklarla araştırmaktadır. Alexander projesinde 1998-2000 yılları arasında 26 farklı ülkeden toplanan toplum kaynaklı solunum yolu infeksiyon etkenlerinde direnç oranları belirlenmiştir. Buna göre penisiline orta ve yüksek direnç ABD'de sırası ile %12 ve 25, Belçika'da %3.9 ve 5.7, Brezilya'da %17.7 ve 1.1, İngiltere'de %5 ve

10.9, Fransa'da %17.3 ve 40.5, İspanya'da %14.2 ve 26.4 bulunmuştur. 2000-2001 yıllarında Avrupa ülkelerini kapsayan bir çalışmada yine en yüksek direnç oranlarının saptandığı ülkeler Fransa ve İspanya olmuştur. Solunum yolu örneklerinden izole edilen pnömokoklarda penisilin direnci diğer örneklerle kıyasla daha yüksektir. Penisiline dirençli pnömokokların bir çoğu makrolidler, tetrasiklin, kloramfenikol ve TMP/SMX gibi farklı grup antibiyotiklere de dirençli bulunmaktadır. Ülkemizde *S.pneumoniae*'nin penisiline direnç oranları farklı şehir ve hastanelere göre değişmektedir. Bazı hastanelerde %7.2 ye ulaşan yüksek düzeyde direnç bildirilirken, bazı hastanelerde yüksek düzeyde direnç henüz hiç gözlenmemiştir.





li suşu (MİK: 2 µg/mL) pnömonili bir hastanın balgam örneğinden izole ettik. Takibe başladığımızda düşük düzey penisilin direncini çocuk hastaların BOS izolatlarında başından beri görüyorduk ancak bunu erişkin hastaların BOS örneklerinde görmemiz 2000 yılının Mart ayında olmuştur. O tarihten bu yana fakültemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde pnömokoksik menenjit düşünülen hastaların ampirik tedavisine duyarlılık sonuçları çıkana kadar üçüncü kuşak sefalosporin ile başlanmaktadır. Yine o tarihten bu yana yedi erişkin hastanın BOS kültürlerinden düşük düzey penisilin direnci olan pnömokok izole edilmiştir. Burada şunu vurgulamakta yarar var, düşük düzey penisilin direnci menenjitte problem yaratıyor. Pnömonide etken suş penisiline düşük düzey dirençli bile olsa yüksek doz penisilin tedavisi ile yanıt almak mümkün. Buna karşılık pnömokoksik menenjitte penisilin tedavisine yanıt için penisilin için MİK değerinin 0.06 µg/mL'ye eşit ya da küçük olması gerekiyor.

Geçmişten günümüze denildiğinde, bazı merkezlerde örneğin Ankara'da fazla değişen bir şey yok. On beş yıl önceki durum bugünkü Türkiye ortalamasıyla aynen örtüşüyor. Buna karşılık bazı merkezlerde durum farklı. Bizde ilk penisiline yüksek düzey dirençli pnömokok suşu 2003 yılında görüldükten, Konya'da 2004 yılında görülmüş. O halde bazı bölgelerde yüksek düzey

penisilin direnci 10-15 yıl önce varken bazı bölgelerde yeni yeni ortaya çıkıyor. Buradan şu noktayı yakalamak lazım, ülkemizde pnömokoklardaki penisiline düşük düzey direnç menenjitin penisilinle tedavisi için bir sorun haline gelmiştir ve pnömokoksik menenjitin tedavisine ampirik olarak üçüncü kuşak sefalosporinle başlanmalıdır. Ne zamana kadar? Üçüncü kuşak sefalosporine dirençli suşlar ortaya çıkana kadar. Biz bugüne kadar bölgemizde bunu görmedik.

■ Penisiline dirençli pnömokokların diğer antibiyotiklere direnç durumu hakkında neler söylenebilir?

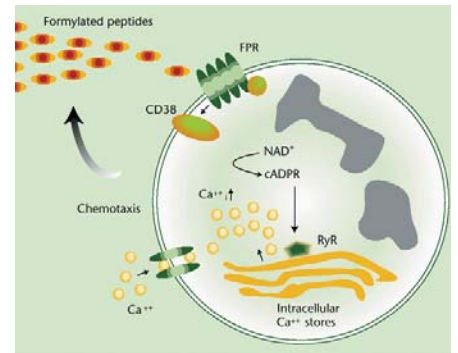
Bülent Sümerkan Penisiline dirençli pnömokoklarda beta laktam dışı antibiyotiklere direnç durumuna baktığımızda bir çok çalışmada bu suşlarda eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMZ) gibi antibiyotiklere direnç oranlarının penisiline duyarlı olan suşlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bizim 1997 yılında yayımladığımız bir çalışmada penisiline duyarlı suşlarda eritromisin direnci %2 iken, dirençli suşlarda bu oran %28 olarak bulunmuştur. TMP/SMZ'de durum daha dramatik görülmüştür: Penisiline duyarlı suşlarda direnç %13 iken penisiline dirençli olanlarda bu oran %86'ya kadar çıkmıştır. Bu nasıl oluyor? Bilindiği gibi pnömokoklarda penisilin direnci diğer antibiyotiklere direnç determinantlarını da birlikte taşıyabilen bir takım mobil genetik elemanlar üzerinde değil

dir. Dolayısıyla bu eş direnci (co-resistance) açıklamak kolay değildir. Şöyle bir yorum yapılabilir mi? Bu bakterilerde penisiline dirençli olma hali büyük bir olasılıkla diğer antibiyotiklere dirençli hale gelen suşlara canlı kalabilme avantajı sağlamakta mıdır?

■ Pnömokoklarda antibiyotik direncindeki dramatik artışa etki eden faktörler nelerdir?

Bülent Sümerkan Bu sorunuza en iyi cevabı İzlanda'da Arason ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma verecektir. Bu çalışmada, "yakın zamanda antibiyotik kullanmış olmak", "antibiyotik tüketiminin fazla olduğu bir bölgede yaşıyor olmak" ve "önceden TMP/SMZ kullanmış olmak" çocuklarda penisiline dirençli pnömokok taşıyıcılığı açısından anlamlı ($p < 0.05$) risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Belki izlemiştinizdir, Finlandiya'da *Streptococcus pyogenes* kökenlerinde makrolidlere direnç oranı artmaya başlayınca ülkedeki sağlık otoriteleri makrolid kullanımını denetim altına alarak daha doğru bir deyimle akılcı kullanımını sağlayarak bu direnç oranını kontrol altına almayı başarmışlardır. Ülkemiz gibi insanların istediği antibiyotiği, istediği eczaneden reçetesiz aldığı, eczacı kalfalarının hatta çıraklarının ebeveynlerinden çocuklarının şikayetlerini dinleyerek antibiyotik önerdiği bir ülkede yaşadığımızı düşünürsek durumun pek de iç açıcı olmadığını görürüz.

■ Pnömokoklar hangi toplum kaynaklı infeksiyonlarda sık olarak izole edilmektedir? Ampirik tedavi uy-





guluması gerekliliğinde nasıl bir tedavi uygulanmalıdır?

Sercan Ulusoy Pnömonokoklar çok eskiden beri bilinen bakteriler. Neden oldukları infeksiyonları da çok iyi biliyoruz. Bu bakteriler çok değişik infeksiyonlara neden olabilirlerse de en sık solunum yolu infeksiyonlarından sorumlu tutulurlar. Çok iyi bilindiği gibi üst solunum yolu infeksiyonlarından akut sinüzit ve akut otitis medianın en sık soyutlanan bakteriyel etkeni *H. influenzae* ile birlikte *S. pneumoniae*'dir. Alt solunum yolu infeksiyonlarında da durum farklı değil. Toplum kökenli pnömonilerin en sık nedeni olduğu gibi KOAH akut alevlenmelerinin de en sık etkenlerinden biri pnömonokoklar. Bunun dışında bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar arasında en önemlilerinden biri de elbette akut pürülan menenjitler. Meningokok epidemilerini bir kenara bırakacak olursak yetişkinlerdeki akut pürülan menenjitlerin en sık nedeninin pnömonokoklar olduğunu çok iyi biliyoruz. Bütün bu saydıklarımın dışında daha az sıklıkta olmakla birlikte, endokardit, septik artrit, peritonit gibi infeksiyonlara da neden olduğunu da söyleyebiliriz.

Bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların ampirik tedavisine gelince... Solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinin çoğunlukla ampirik olduğunu dikkate aldığımızda pnömonokok infeksiyonlarının tedavisi daha da önemli

Pnömonokoklarda penisilin direncinin laboratuvarında test edilmesi ve rapor edilmesi özellik arzeder.

Pnömonokoklarda penisilin direnci laboratuvarında nasıl test edilmeli ve nasıl rapor edilmelidir?

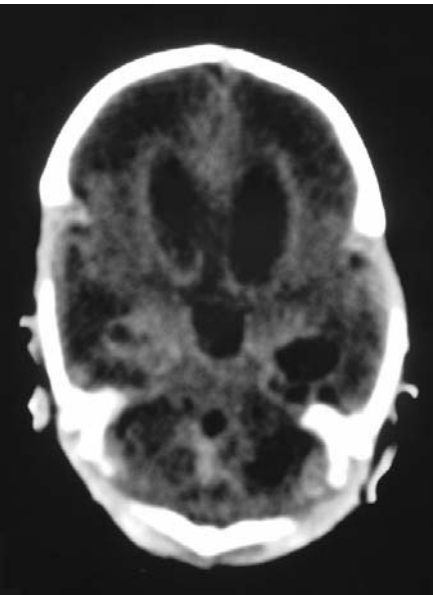
■ Önce bakterinin doğru tanımlanması gerekmektedir. Nadir de olsa optokine dirençli pnömonokok kökenleri olabileceği gibi optokine duyarlı viridans streptokokların da olabileceği hatırdan çıkarılmamalıdır. Ayrıca piyasada iki türlü optokin diski satılmaktadır (6 mm ve 10 mm çapında). Bu disklerde zon çapları yorumlamaları farklıdır. Safrada erime deneyi hem basit hem de tanımlamada son derece önemli bir testtir. Otomatize sistemlerin pnömonokoklar için tanımlama sonuçlarına fazla güvenmemek gerekir diye düşünüyorum. MKK tayini için duyarlılık testine gelince Clinical and Laboratory Standards Institute'un (CLSI) önerdiği standart test lize at kanlı buyyonda, buyyon dilüsyon (makro veya mikro) yöntemidir. Bu rutinde uygulanması kolay ve pratik olmayan bir test olup ülkemizde lize at kanı temin etmek kolay değildir. O nedenle en kolay yöntem E testtir. Serum fizyolojik içerisinde Mc Farland 0.5 bulanıklığına eşdeğer bulanıklığa getirilmiş pnömonokok süspansiyonu bir eküvyon aracılığı ile koyun kanlı Mueller Hinton agarı sürülür ve daha sonra penisilin ve isteniyorsa sefotaksim E test şeritleri plağa uygulanır. Burada dikkat edilmesi gereken pnömonokoklar için bu şeritlerin 32 µg/mL ile başlayanlarıyla çalışmaktır. Penisilin ve sefotaksim sözkonusu olduğunda bu şeritler iki türlü imal ediliyor, bir 256 µg/mL ile başlayanlar bir de 32 µg/mL ile başlayanlar. Aynı süspansiyondan ikinci bir petriye de sürüntü yapıp o petride disk diffüzyon ile bakılabilecek antibiyotikler de çalışılabilir (örneğin; eritromisin,

moksifloksasin, TMP/SMZ gibi). Bu arada unutmadan söyleyeyim, plaklar mutlaka karbon dioksitli ortamda enkübe edilmelidir. E test temin edemeyen laboratuvarlar penisilin duyarlılığı için Oksasilin (1 µg) disklerinden yararlanabilirler. 20 mm'ye eşit ya da büyük zon eldesi suşun kesin olarak penisiline duyarlı olduğunu gösterir, 19 mm'ye eşit ya da küçük zon elde edildiğinde düşük düzey ya da yüksek düzey yorumu yapmak mümkün değildir. Hatta bazı durumlarda oksasilin ile dirençli bulunan kökenlerin penisiline duyarlı oldukları görülmektedir (%15-20 oranında). Üçüncü kuşak sefalosporinler için disk diffüzyonda CLSI'nın önerdiği bir sınır değeri yoktur. Bir dönemler sefuroksim diski ile 30 mm ve daha yukarı zon çapı oluşmasının üçüncü kuşak sefalosporinler için duyarlı olabileceğinin göstergesi sayılabileceğini savunan çalışmalar yapılmıştı ancak CLSI standartları uygulanacaksa disk diffüzyonla üçüncü kuşak sefalosporin test etmemek gerekir.

Rapor etmeye gelince CLSI'nın yorumlama kriterlerine göre rapor edilmelidir. BOS'tan izole edilen ve düşük düzey dirençli bulunan bir suş penisiline dirençli diye rapor edilmelidir. Bu bir balgam izolatiysa düşük düzey dirençli bulunan suş "orta" (intermediate) olarak rapor edilebilir hatta yanına "penisilin kullanılacaksa yüksek doz penisilin kullanılmalıdır" diye not düşülebilir. Ayrıca BOS izolatlarda menenjit tedavisinde kullanılmayan antibiyotikleri (örneğin; eritromisin, TMP/SMZ) test ve rapor etmek gereksizdir. Kan izolatlarda dikkatli olmak gerekir. Hastanın menenjitli olup olmadığı sorgulanmalı, raporda yorum ona göre yapılmalıdır.



bir konu haline geliyor. Bilindiği gibi pnömokoklardaki penisilin direnci orta düzey ve yüksek düzey olmak üzere ikiye ayrılmakta. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanları ile Mikrobiyoloji uzmanlarının çok iyi bildiği bu konuyu bir kez daha vurgulamakta bir sakınca görmüyorum. Çok sayıdaki çalışmalarda çok değişik oranlara rağmen ülkemizde orta düzey direncin %20-30 civarında, yüksek düzey direncin ise %2-4 civarında olduğunu söyleyebiliriz. Bu rakamlar ortalama rakamlar. Direncin çok daha yüksek olduğunu veya hiç olmadığını bildiren çalışmalar da mevcut. Klasik bilgilerimize göre menenjitler dışında orta düzey direnç bize klinikte önemli bir sorun çıkarmıyor. Gerekirse penisilin dozunun biraz yükselterek bu sorunu kolaylıkla aşabiliyoruz. Ancak



Prof. Dr. Sercan Ulusoy

Çoğul dirençli pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde asıl sorunu menenjitlerde yaşıyoruz. Bu infeksiyonların tedavisinde değişik seçenekler olmakla birlikte optimal tedavi halen çok net değil.

Pnömokokun etken olma olasılığı olan menenjitli bir hastada ülkemizde ampirik tedavi seçeneği sizce ne olmalıdır?

■ Çoğul dirençli pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde asıl sorunu menenjitlerde yaşıyoruz. Bu infeksiyonların tedavisinde değişik seçenekler olmakla birlikte optimal tedavi halen çok net değil. Çünkü, penisiline yüksek düzey direnç gösteren pnömokok kökenlerinin ortalama %10'u üçüncü kuşak sefalosporinlere de dirençli. O nedenle birçok kaynak ve kılavuzda erişkin veya çocuk pürülan menenjitlerinin ampirik tedavisinde kültür sonuçları gelene kadar vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu önerilmektedir. Burada amaç vankomisinle penisiline ve sefalosporine dirençli pnömokoklar, üçüncü kuşak sefalosporin ile de meningokok ve *H. influenzae*'nin kapsanmasıdır. Ancak, ülkemizde böyle bir uygulamanın yaygın olmadığını çok iyi biliyorum. Genellikle tek başına seftriakson uygulayan merkezler çoğunlukta. Vankomisinle kombine tedavi uygulayan merkezlerin sayısı daha az. Daha önce de belirttiğim gibi penisiline dirençli kö-

kenlerin %10'u üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli. Ülkemizde yüksek düzey penisilin direncinin çok düşük olduğunu göz önüne alırsak sefalosporine dirençli bir kökenle karşılaşılma olasılığı daha da düşük. Bu nedenle vankomisin kombinasyonuna gerek yok gibi düşünülebilir. Belki vankomisinin BOS'a iyi geçmemesi ve intratekal uygulama gibi zor bir uygulama yolu gerektirmesi de bunda etkili olabilir. PDP için risk faktörü taşımayan hastalarda tek başına üçüncü kuşak sefalosporin tedavisi düşünülebilir ama PDP için risk faktörleri olan hastalarda mutlaka kombine tedavi kullanılması gerekir diye düşünüyorum. Ancak, bakteriyel menenjitlerin zaten çok ciddi infeksiyonlar olduğunu da akıldan çıkarmamak gerek. Özellikle, penisilin direncinin yüksek olduğu çoğul bölgelerde kombinasyon tedavisinin kaçınılmaz olduğunu vurgulamak yerinde olur. Hem penisilin, hem sefalosporin dirençli pnömokok menenjitlerinde karbapenemlerin de etkili tedavi seçenekleri arasında olduğunu da burada söylemekte yarar var.

menenjitlerde orta düzey direnç varlığında bile penisilin tedavisinin başarısız olacağını biliyoruz. Bu nedenle menenjit dışındaki infeksiyonlarda, ki bunların büyük çoğunluğu solunum

yolu infeksiyonlarıdır, penisilin ampirik tedavide kullanılabilir. Çünkü, penisilin ucuz, güvenilir ve dar spektrumlu bir ajandır. Zaten birçok yerli ve yabancı kılavuzlarda tanımı yapılmış

hasta gruplarında hala önerilmektedir. Ancak, solunum yolu infeksiyonlarının etkenleri arasında *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* gibi beta-laktamaz üreten bakterilerin de sıklıkla bulunabileceği akılda tutulmalı ve riskli hastalarda beta-laktamlara dayanıklı beta-laktamlar veya beta-laktam dışı antibiyotikler, makrolitler, ketolitler veya solunum yolu kinolonları da seçenekler arasında bulundurulmalı. Ancak, pürülen menenjitlerin ampirik tedavisine gelince iş biraz daha farklı. Penisiline orta düzeyde direnç varlığında bile penisilin tedavisinde başarısızlık olacağından ampirik tedavide penisilin kullanılmamalıdır.

■ Penisilin dirençli pnömokok infeksiyonları için risk faktörleri nelerdir?

Sercan Ulusoy Gerçekten de, boyutu coğrafi bölgelere göre önemli farklılıklar göstermekle birlikte dünyada penisiline dirençli pnömokok (PDP) infeksiyonları önemli bir konu haline geldi ve bununla ilgili çok sayıda çalışma yapıldı ve halen de yapılmakta. Bu konu ile ilgili en önemli noktalardan birini de penisiline dirençli pnömokoklar için risk faktörleri var mıdır, varsa nelerdir sorusu oluşturuyor. Bu soruya yanıt arayan çalışmalarda PDP için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında okul, askeri birlik gibi toplu bulunan yerlerde yaşamak, yakın zamanda hastanede yatmış olmak, tekrarlayan antibiyotik kullanımları ve yine yakın zamanda özellikle profilaksi amacıyla beta-laktam grubu antibiyotik kullanımı, birden fazla eşlik eden hastalık, değişik immün yetmezlikler ilk etapta aklıma gelenler. Ayrıca, erişkinlerde bu risk faktörlerine alkolizm ve 65 yaş üzerinde olmak da eklenebilir. Çocuklarda, özellikle 5 yaşın altında PDP infeksiyonlarına daha sık rastlandığını da biliyoruz. Bunun nedeni olarak da çocuklarda antibiyotik kullanımının daha sık olduğu görüşü hakim. Kreş çocuğu ile temasın da bir risk faktörü olduğunu ileri süren çalışmalar var.



■ Pnömokoklarda penisilin direncinin klinik önemi nedir?

Serhat Ünal Pnömokoklarda penisilin direnci, bilindiği gibi orta düzeyde ya da yüksek düzeyde olabilir. Direncin klinik önemini anlayabilmek için, direncin hangi mekanizmayla meydana geldiği ve ne düzeylerde olduğunu bilmek lazım. Önce penisilin direncinin nasıl olduğunu kısaca söyleyelim: Bilindiği gibi bütün beta-laktam antibiyotikler, penisilin bağlayan protein denen ve hücre duvarı sentezinden sorumlu enzimleri inhibe ederek etkili olurlar. Penisilinler de pnömokoklardaki penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak etkili olmaktadır. Dirençli olanlarda -yakın akrabalarından, muhtemelen *Neisseria*'lardan aldıkları genlerle- mevcut penisilin bağlayan proteinlerin penisiline karşı afinitesi azalmıştır. Ve bu afinite ne kadar azalmışsa penisilin bağlanması o kadar zor olmaktadır. Böylece MİK değeri yükselmektedir. Duyarlılık sınırı bildiğiniz gibi 0.06-0.12 düzeyindedir. PBP'lerde değişiklik meydana gelmiş ve afinitesi bir miktar azalmış olanların MİK değeri 1 mikrograma kadar yükselir. MİK'i 1 mikrogram olanlarda penisilin dozunu veya amoksisilin dozunu artırırsak; yüksek konsantrasyonlarda bu MİK değerlerine ulaşmış, penisilin ya da amoksisilin yine penisilin bağlayan proteinleri bloke etmesi ve böylece etkili olması mümkündür. Ancak etkili olması mümkündür derken, tabii bir antibiyotiğin mikroorganizmaya etkin olması için doz kavramı var. Dokudaki konsantrasyondan bahsediyoruz. Bu nedenle klinik önemi de burada ortaya çıkıyor. İnfeksiyonun nerede olduğunun önemi var.

Eğer orta düzeyde dirençli bir pnömokokla menenjit meydana gelmişse konsantrasyonumuzu ne kadar yükseltirsek yükseltelim beyin omurilik sıvısının bariyerlerinden dolayı 1 mikrograma ulaşma şansımız yoktur. Bu nedenle pnömokok, menenjit yapmışsa orta düzeyde dirençli de olsa penisilinlerin, amoksisilin tedavide yeri olmayacağı aşikardır. Ancak bu pnömokok, solunum yolu infeksiyonu meydana getirmiş ise konsantrasyonlarını artırmakla, örneğin amoksisilini kiloya 90-100 miligram kadar çıkmakla, antibiyotik konsantrasyonu MİK değerine ulaşacağı için orta düzeyde dirençli pnömokoklarla meydana gelmiş solunum yolu infeksiyonlarını beta-laktam antibiyotiklerle özellikle penisilin, amoksisilinle tedavi etme şansımız halen daha devam eder.

Gerekli genetik alışverişten sonra mevcut penisilin bağlayan proteinlerin afinitesinin azalmasıyla eğer pnömokokun MİK değeri 2 mikrogram ve üzerine (ki son CLSI tarafından bu değer 4 mikrograma kadar da yükseltiştir) ulaştığında yüksek düzeyde dirençten bahsediyoruz. Yüksek düzeyde dirençli bir pnömokok menenjit meydana getirmişse çok aşık ki bu hastalığın penisilinle, amoksisilinle tedavi edilme şansı asla yoktur. Aynı mikroorganizma solunum yolu infeksiyonu meydana getirdiğinde teorik olarak yine tedavi edilemeyeceği anlamına gelir. Çünkü dozu ne kadar yükseltirseniz yükseltin akciğer dokusunda, sinüs içinde, tonsil üzerinde bu konsantrasyonlara ulaşma şansımız yok. Böyle denmesine rağmen literatür gözden geçirildiğinde gerçekten yüksek düzeyde penisiline dirençli mikroorganizma olup da penisilin tedavisiyle başarısızlık olduğunu bildiren çok fazla sayıda vaka da yoktur. Yani bunun klinik önemi net olarak anlaşılamamıştır. Ancak teorik olarak yüksek düzeyde penisilin direnci olan pnömokoklarla oluşan solunum yolu infeksiyonlarında da penisilin, amoksisilin gibi tedavi ajanlarını tercih etmemek gerekir.



■ **İnvaziv pnömokok infeksiyonları denildiğinde hangi infeksiyonları anlamalıyız? Bu infeksiyonların tedavisi özellik arzeder mi?**

Sercan Ulusoy Daha önce de belirttiğim gibi pnömokoklar çok değişik infeksiyonlara neden olabilir ve değişik klinik örneklerden izole edilebilir. Ancak, bakterinin kan, plevra veya beyin omurilik sıvısı gibi steril vücut sıvılarından izole edilmesi halinde invaziv pnömokok infeksiyonundan söz ediyoruz. Bu infeksiyonlar genellikle bakteremi ile seyreden infeksiyonlardır. Antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasından önceki dönemlerde invaziv infeksiyonların çok daha sık olduğunu biliyoruz. Antibiyotik döneminde ise insidansı oldukça düşmesine rağmen yaş ile ilişkisinde bir değişiklik olmadığını da görüyoruz. Eskiden olduğu gibi bugün de iki yaşın altında ve 65 yaş üzerinde daha sık görülüyor. Ergenlik dönemi ve erişkin yaşlarda daha düşük oranlardadır. Erişkinlerde pnömokokal baktereminin en sık nedeni pnömokoksik pnömonidir.

Pnömokokal bakteremiler ve pnömoniler, pnömokokal menenjitler invaziv infeksiyonlardır ve non-invaziv pnömokok infeksiyonlarına göre daha ciddi infeksiyonlardır. Mortalite ve morbiditeleri daha yüksek olup tedavisinde daha dikkatli olmak gerekir. Pnömokoklardaki penisilin direnci bu tür infeksiyonların tedavisinde çok daha önemli bir konu haline gelir. Bu nedenle bu tür infeksiyonlarda mutlaka penisilin ve sefalosporin MİK değerle-

Prof. Dr. Gaye Usluer

Genel olarak bakılacak olursa polisakkarit aşıları iki yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde, konjuge aşıları ise iki yaş altındaki çocuklarda kullanabiliriz. Her iki aşı da son derece güvenli. Önemli yan etkileri bulunmuyor.

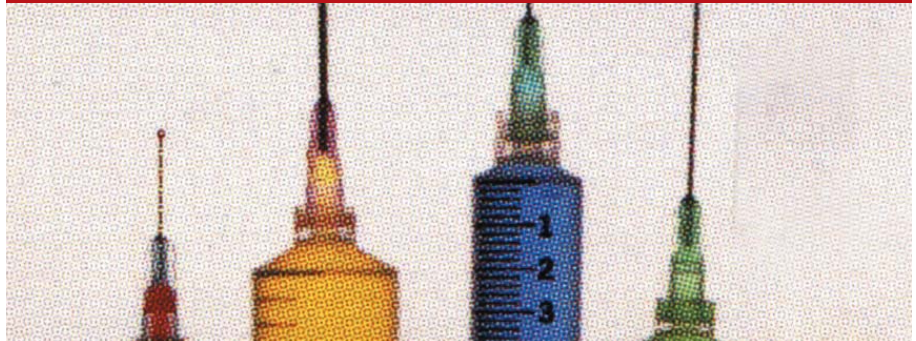
Pnömokok aşıları ile ilgili genel olarak ne söylenebilir? Klinik uygulamada hangi aşılar mevcut, özellikleri ve birbirinden farklı özellikleri var mıdır?

■ Son yıllara kadar bağışıklama denildiğinde akla çocuklar gelmekteydi. Ancak bugün hepimiz biliyoruz ki erişkin bağışıklaması da var ve önemli. Pnömokok aşısı hem çocuklarda hem de erişkinlerde önemli aşılarından birisi. Günümüzde kullanım onayı almış iki pnömokok aşısı bulunuyor. Bunlardan ilki polisakkarit pnömokok aşısı. Diğeri ise henüz kullanım onayı almış olan konjuge pnömokok aşısı. Polisakkarit aşıları 1930-1940'lı yıllardan beri biliniyor. Pnömokokal infeksiyonları önlemede etkinliği %60-70 civarında. 65 yaşın üzerindekielerde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, kronik renal yetmezliği olanlarda, alkoliklerde, splenektomize hastalarda ve HIV pozitif kişilerde mutlaka uygulanması gerekiyor. Polisakkarit pnömokok aşısı tek doz uygulamada yeterli antikor yanıtı oluşturuyorlar. Sadece immüdüskün hastalarda hastanın ilk

aşılanma zamanına göre değişmek üzere 3 ya da 5 yıl sonra revaksinasyon gerekiyor. Bu noktada polisakkarit aşılarıdaki birim doz ucuzluğunu da avantaj olarak ele almak gerekiyor.

Polisakkarit pnömokok aşıları iki yaşın altındaki çocuklarda yeterli antikor yanıtı sağlayamadığından bu yaş grubunda kullanılmıyor. Konjuge pnömokok aşıları ise T hücrelerine bağımlı antijenler içerdiğinden iki yaşın altında da kullanılabilme avantajı sunuyorlar. Konjuge aşılar 3 ya da 4 doz şeklinde uygulanıyor. Birim dozun daha pahalı olması dezavantajı da önemli ve hatırlanması gereken bir nokta. İmmüdüskün hastalarda konjuge aşıların oluşturduğu antikor yanıtı daha iyi. Bunun dışında antikor yapımı açısından sağlıklı erişkinlerde bir fark bulunmuyor.

Genel olarak bakılacak olursa polisakkarit aşıları iki yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde, konjuge aşıları ise iki yaş altındaki çocuklarda kullanabiliriz. Her iki aşı da son derece güvenli. Önemli yan etkileri bulunmuyor.



rine bakmak ve tedaviyi buna göre yönlendirmek gerekir. Pnömonokokal sepsis, septik şok gibi hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonların başlangıç tedavisinde bu nedenle vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporinin birlikte kullanımı kabul gören bir rejimdir. Duyarlılık sonuçları geldiğinde tedaviyi yeniden düzenleyebilme şansına sahibiz.

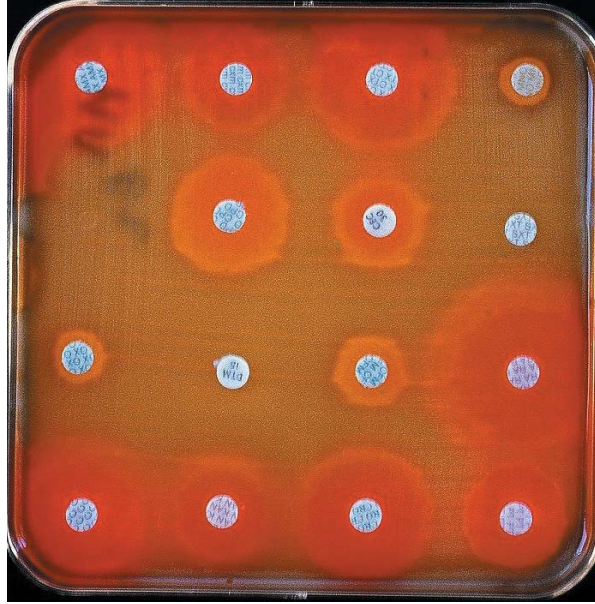
■ **PDP'lerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde infeksiyonun yeri önemli midir? İnfeksiyonun yeri antibiyotik seçimini etkiler mi?**

Sercan Ulusoy Elbette önemlidir. Aslında infeksiyonun yeri çok iyi bildiğimiz gibi sadece pnömokok infeksiyonlarının değil tüm infeksiyonların tedavisinde önemli bir noktadır. Kullanılan antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile direkt olarak ilişkidir. Daha önce de değindiğim gibi santral sinir sistemi infeksiyonları antibiyotik seçimi ve infeksiyonun yeri arasındaki ilişkiye verilebilecek en iyi ve en tipik örnek. Penisilin zaten inflame olmayan meninkslerden zor geçen bir antibiyotiktir. Ancak, inflamasyon varlığında geçişi artar. Bu durumda bile beyin-omurilik sıvısında plazma konsantrasyonunun maksimum %20'sine ulaşabilir. Bu düzey ise sadece penisilin duyarlı kökenlere etkili olabilir. Penisiline orta düzey dirençli pnömokokların bile çoğu bu değerlerde inhibe olmazlar ve tedavi başarısızlıkları ortaya çıkar. Yüksek düzey dirençli kökenlerin ise zaten penisilinle hiçbir şekilde tedavisi söz konusu değil. Üçüncü kuşak sefalosporinler bu konuda çok avantajlı. BOS'a çok iyi geçiyorlar. Sefalosporin direnci olmadığı takdirde en iyi seçenekler. Neyse ki pnömokoklarda sefalosporin direnci son derece düşük oranlarda. Aslında pnömokoklara karşı in-vitro olarak glikopeptitler en etkili ajanlar ama onların da yavaş öldürme ve BOS'a çok yetersiz geçiş gibi deza-

vantajları var. Yani bizim hem BOS'a çok iyi geçen hem de direnç problemi olmayan ajanlara gereksinimimiz var. Örneğin linezolid, bu iki açıdan da avantajlı gözüküyor ama menenjit tedavisinde yeterli klinik çalışma ve en azından bugün için kullanım endikasyonu yok.

■ **Pnömonokok infeksiyonlarının tedavisinde makrolidlerin yeri nedir?**

Gaye Usluer 1990'lı yıllarda pnömokoklarda giderek artan penisilin direnci sorun olarak karşımıza çıktı. Penisilin direnci aslında buzulun suyun üzerinde kalan kısmı. Penisilin dirençli pnömo-



koklarda genetik elementlerle aktarılabilen çoklu antibiyotik direnci önemli bir sorun. Bu açıdan bakıldığında penisiline dirençli suşlarda 3. kuşak sefalosporinler, makrolidler, folik asit inhibitörleri, tetrasiklinler ve daha az olmakla beraber kinolon direncini de düşürmek gerekiyor. Makrolidler esas olarak bakteriyostatik antibiyotikler olmakla beraber pnömokoklar için bakterisidal olma avantajı taşıyorlar. Pnömonokoklarda makrolid direnci ermB ya da mefA şeklinde. Eğer ermB direnci tanımlandıysa bu noktada makrolid kullanımında ısrarcı olmanın bir yararı yok. Ancak mefA direncinde in vitro testlerde makrolid direnci görülse de

yüksek doz uygulamada klinik başarı sağlanabileceği unutulmamalıdır.

Pnömonokokal pnömonilerin hastane dışında ayaktan izlenen hastaların tedavisinde makrolidler kullanabileceğimiz, tedavi rehberlerinde önerilen antibiyotikler arasında. Ancak son yıllarda artan penisilin direncinin sonucu olarak, karşımıza çıkabilecek makrolid dirençli pnömokok infeksiyonlarında başarısızlığı da göz önüne almak zorundayız.

■ **Penisiline orta düzeyde dirençli pnömokokların etken olduğu infeksiyonlarda ampirik tedavide hangi antibiyotikleri tercih etmeliyiz?**

Gaye Usluer Burada seçim infeksiyonun yerine göre yapılmalıdır. Santral sinir sistemi infeksiyonlarında ve otitis media bu durumda penisilin kullanımı düşünülmemelidir. Buna karşın pnömonilerde rahatlıkla penisilinleri kullanabiliriz. Orta derecede penisilin direnci söz konusu olduğunda özellikle santral sinir sistemi infeksiyonlarının tedavisinde 3. kuşak sefalosporinler seçilmelidir. Otitis media tedavisinde ise oral 2. ya da 3. kuşak sefalosporinler, telitromisin ve kinolonlar iyi seçenekler olarak görülmekte.

■ **Pnömonokokun etken olması olasılığı olan menenjitli bir hastada ülkemizde ampirik tedavi seçeneği sizce ne olmalıdır?**

Serhat Ünal Ülkemizde bilindiği üzere pnömokoklarda orta düzeyde penisilin direnci yüzde 25-40'lar civarında, yüksek düzeyde pnömokok direnci yüzde 3-7 civarındadır. İki oran birlikte değerlendirildiğinde penisilin ampirik tedavide, menenjit tedavisinde artık kullanılamayacağı aşikardır. Bu nedenle de pek çok merkezde pnömokok-sik menenjit düşünüldüğü zaman ampirik tedavi penisilinden üçüncü kuşak sefalosporine doğru kaydırılmıştır. Tercih edilen ilaçlar olarak, üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson ve sefataksim yaygın olarak kullanılmaktadır.



Prof. Dr. Serhat Ünal

Yalnız pnömokoklarda değil bütün mikroorganizmalar için antibiyotik direncini azaltmanın ana kuralı mevcut antibiyotikleri doğru kullanmaktır, akılcı, rasyonel kullanmaktır.

■ **Pnömokokun etken olması olasılığı olan menenjitli bir hastada ülkemizde ampirik tedavi seçeneği sizce ne olmalıdır?**

Gaye Usluer Ülkemizde pnömokoklarda penisilinlere orta düzeyde direnç %32, yüksek düzeyde direnç %7 civarındadır. Ancak tedavi sırasında da penisiline direnç gelişebilme olasığının olması ve farmakokinetik özelliklerinin daha iyi olması nedeniyle menenjit tedavisinde 3. kuşak sefalosporinlerin (sefotaksim ya da seftriakson) daha iyi seçenekler olduğunu düşünüyorum.

■ **Pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde florokinolonların yeri nedir?**

Sercan Ulusoy Öncelikle florokinolonları klasik kinolonlar ve gram pozitif etkinliği iyi olan yeni florokinolonlar veya solunum kinolonları olarak ayırmak gerekir diye düşünüyorum. Klasik kinolonlardan ofloksasin ve siprofloksasin güçlü gram-negatif etkinlikleri ve iyi farmakokinetik özelliklerine karşın gram pozitif etkinlikleri yeterli olmayan ajanlar. Bu nedenle uzun yıllar belli oranlarda solunum yolu infeksiyonlarında kullanılmışsa da kullanımlarına daima kuşku ile bakıldı. Zira bu infeksiyonlarda pnömokoklar gibi gram pozitif bakterilerin en sık etken olması bu ilaçların kullanımını bir ölçüde kısıtladı. Ancak, kanımca solunum yolu infeksiyonlarının insanlarda en sık rastlanan infeksiyonlar arasında birinci sırada olması ve antibiyotik kullanımının en sık bu endikasyonda gerçekleşmesi, ilaç firmalarının dikkatini bu pazara çekti ve gram pozitif etkinliği iyi, yani pnömokoklara etkili antibiyotiklerin geliştirilmesi için büyük çabalar ve paralar harcandı. Bu-

Pnömokoklardaki antibiyotik direnci problemini azaltmak için neler yapılabilir?

■ Yalnız pnömokoklarda değil bütün mikroorganizmalar için antibiyotik direncini azaltmanın ana kuralı mevcut antibiyotikleri doğru kullanmaktır, akılcı, rasyonel kullanmaktır. Antibiyotikleri doğru endikasyonda, doğru zamanda, doğru dozlarda, doğru miktarlarda kullanmak son derece önemlidir. Uygun antibiyotik kullanılmaması, doğru antibiyotik kullanılmaması direnç artışının esas nedendir. Tabii burada pnömokoklar solunum yolu infeksiyonlarına yol açtığı için ve soğuk algınlığı da sık görülen bir solunum yolu infeksiyonu olduğu için viral olmasına rağmen bu endikasyonda gereksiz antibiyotik kullanımı son derece yaygındır. İrrasyonel antibiyotik kullanımının en sık nedeni viral solunum yolu infeksiyonlarıdır. Özellikle soğuk algınlığı pratikte antibiyotiklerin yanlış ve yaygın kullanıldığı bir endikasyondur. Tabi bu durumlarda beta-laktamlar kullanıldıkça, sefalosporinler kullanıldıkça pnömokoklardaki penisilin direnci problemi de artmaktadır. Aslında penisilin direncini anlatıyoruz ama pnömokoklarda makrolid direnci de Türkiye’de yüzde 12-14’lerdedir. Bildirilen rakamlardan da anlaşılacağı gibi

makrolid direnci de sorun haline gelmeye başlamıştır. Demek ki birinci kural, altın kural tüm infeksiyon hastalıkları için geçerli olan, antibiyotiği endikasyonunda ve doğru kullanmak. Rasyonel antibiyotik kullanımının birinci kuralıdır bu.

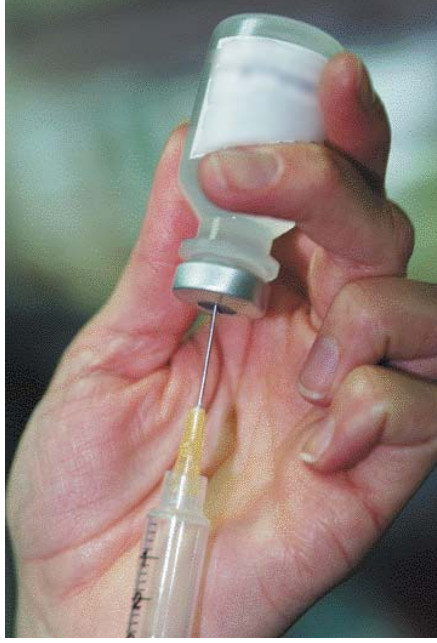
Özellikle kreşlerde solunum yolu infeksiyonları çocuklar arasında hızla yayılabilmektedir. Genellikle solunum yolu infeksiyonu olan kişilerin bulaşmayı önleyici tedbirler alması, soğuk algınlığı sırasında maske takması, evde istirahat dikkat etmesi, böyle kişilerin toplumda az bulunmaları -evde istirahatın amaçlarından biri budur-, ellerin sık sık yıkanması gibi genel koruyucu tedbirlerin arttırılması pnömokokal infeksiyonları azaltacaktır. Dolayısıyla antibiyotik kullanımını azaltacağı için direnci de azaltıcı etkisi olacaktır.

Pnömokoklardaki direnci azaltmasını düşündüğüm önemli yöntemlerden bir tanesi de aşı uygulamalarıdır. Pnömokok infeksiyonlarından korunmak için bildiğiniz gibi pnömokok aşısı uygulanmaktadır. Aşı ile korunulabilen hastalıklarda aşı devreye girdikçe infeksiyonun sayısı azalmakta, kullanılan antibiyotik miktarı azalmakta böylece yine direncin azalması söz konusu olmaktadır.

nun sonucunda son 10-15 yıldır bir çok antipnömonokokal etkili kinolon sentezlendi ama bunların çoğu daha sonra bazı önemli yan etkileri nedeniyle kullanımdan çekildi. Bugün levofloksasin ve moksifloksasin ülkemizde bulunan iki solunum kinolonu. Penisiline dirençli pnömokoklar aynı zamanda farklı gruplardan antibiyotiklere de daha yüksek oranda dirençli oluyorlar. Kinolonlar bu çoklu direnç gösteren kökenlere karşı oldukça etkililer. Kinolonlara karşı direnç sorunu şimdilik yok. Penisiline ve makrolitlere dirençli kökenlere karşı çok etkili görünüyorlar. Ama yaygın kullanılmamaları konusunda neredeyse bir konsensus var. Bu ajanlar yüksek riskli hasta gruplarında, tedaviye yanıtız hastalarda, diğer ajanlara allerjik hastalarda ve hastanede yatmayı gerektiren ciddi hastalarda, kısacası seçilmiş hasta gruplarında kullanılmalıdır. Ben de direnç gelişimi, tedavi maliyeti gibi olumsuz etkiler nedeniyle bu yaklaşımın doğru olduğunu düşünüyorum. Pnömonoksik menenjitlerde ise BOS geçişlerinin iyi olmaması ve olası santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle tedavide düşünülecek ajanlar değildirler.

■ Sizce pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde kinolonların yeri nedir?

Gaye Usluer Son yıllarda artan kullanım pnömokoklar için kinolon direncini gündeme getirmekle birlikte genel olarak duyarlılık %98 civarında. Bu nedenle erişkin hastalarda sinüzit tedavisinde ve pnömokokal pnömonilerin hastane dışında ayaktan tedavisinde solunum yolu infeksiyonlarında etkin kinolonları (levofloksasin, moksifloksasin) kullanabiliriz diye düşünüyorum.



■ Pnömonokok aşıları kimlere uygulanmalıdır?

Serhat Ünal Pnömonokok aşısı bugün için bildiğiniz gibi pnömokokların daha sık infeksiyon etkeni olacağı ya da infeksiyonun ağır seyredebileceği kişilere önerilmektedir. Bunlar arasında erişkin hastalar diye bakıldığında; 65 yaş üstü kişiler, kronik kalp yetmezliği, konjesif kalp yetmezliği, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği gibi organ yetmezlikleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi hastalığı olanlar, diabetes mellitusu olanlar, immünsüpresif olanlar, yani kanser hastalığı olan ya da kanser nedeniyle tedavi görmekte olan kişiler, beyin-omurilik sıvı sızıntısı olanlar, koklear implantı olanlar, alkolizmi olanlar, multipl miyelomu olanlar, HIV pozitif olanlar ya da immün sistemi bozuk olan kişilerde aşı endikasyonu vardır. Buna özel bir gruba ilave etmek lazım. Bildiğiniz gibi pnömokok enkapsüle bir bakteridir ve bunun öldürülebilmesi için iyi çalışan kompleman sistemine ihtiyaç vardır. Dalağın anatomik ya da fonksiyonel yokluğunda da pnömokok aşısı endikasyonu vardır.

■ Pnömonokok aşısı iki yaş altındaki- lere de etkili mi?

Serhat Ünal Burada sözü edilen aşı pnömo 23. 23 valanlı pnömokok aşısı 2 yaş altında yeterince antijenik stimülasyona neden olamamaktadır. Ancak son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilen konjuge aşı ile 2 yaş altında da yeterince antikor oluş-

turma şansımız vardır. Az önce saydığım endikasyonlar 2 yaş üstü kişilerde idi. İki yaş altında Prevenar, 7 valanlı konjuge aşı çocukluk çağında da söylediğim endikasyonlarda kullanılmaktadır. Bilindiği gibi ABD'de yapılan yoğun aşılamalarla Hib aşısı devreye girdikten sonra, çocukluk yaş grubunda *Haemophilus influenzae* menenjitlerinde çok dramatik bir düşüş sağlandı. Konjuge pnömokok aşısı devreye girdikten sonra da ABD'de yine çocukluk çağı pnömokokal menenjitlerinde önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Bu nedenle konjuge aşının rutin aşılar arasına alınma isteği de vardır. İki yaş ve altı yaş grubunda konjuge pnömokok aşısı, 2 yaş üstünde ise 23 valanlı pnömokok aşısı söylediğim endikasyonlarda kullanılmalıdır.

■ Ülkemizde kullanılan aşılar ülkemizde infeksiyon etkeni olan serotiplerine karşı etkili mi?

Serhat Ünal Ülkemizde pnömokokal infeksiyonlarda elde edilen serotipik çalışmalarda gözlenen suşlarla aşıdaki suşlar benzerlik göstermektedir. Ülkemizde en sık görülen serotipler 1, 2, 4, 6A, 6B, 7, 7F, 9, 9A, 9N, 9V, 10A, 12A, 12B, 14, 17, 18, 18A, 18C, 18F, 19A, 19B, 19F, 23, 23B ve 23F'dir. 23 valan pnömokok aşısında ise 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F serotipleri bulunmaktadır. Bu nedenle de aşının bizim ülkemizde de etkin olacağı umulur. Bununla birlikte, en çok invaziv infeksiyona neden olan serotiplere etkin olduğundan, aşının doğru endikasyonlarda kullanımı son derece önemlidir. ■

