

Okul Öncesi Çocuklarda Penisilin Dirençli *Streptococcus pneumoniae* Taşıyıcılığının Araştırılması

Determination of Penicillin Resistant *Streptococcus pneumoniae* Carriage Rate Among Preschool Children

Dr. Müge OĞUZKAYA ARTAN,^a
Dr. Zeynep BAYKAN,^b
Dr. Cem ARTAN^c

^aErciyes Üniversitesi Halil Bayraktar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
^bTıp Eğitimi AD,
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
^cNuh Naci Yazgan Göğüs Hastalıkları Hastanesi, KAYSERİ

Geliş Tarihi/Received: 25.12.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 28.03.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Müge OĞUZKAYA ARTAN
Erciyes Üniversitesi
Halil Bayraktar Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, 38039 KAYSERİ
martan38@gmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada okul öncesi, 5 ve 6 yaş arası sağlıklı çocuklarda penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığının taranması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Kayseri’de 5 ve 6 yaş arası 683 çocukta orofaringeal sürüntü örnekleri alındı. *S. pneumoniae* izolatları penisilin direnci yönünden disk difüzyon ve E-test yöntemleri ile araştırıldı. **Bulgular:** Kültür sonucu bunların 29’unda (%4.2) *S. pneumoniae* kolonizasyonu belirlendi. Bu izolatların 19’u (%65.5) tarama yöntemi ile oksasiline dirençli bulundu. Oksasilin dirençli izolatların penisilin MİK değerleri E-test ile incelendi. Oksasiline dirençli olan izolatların MİK değerlerine göre penisiline 4’ü (%21.1) duyarlı, 15’i (%78.9) orta derece dirençli bulundu. Penisiline tam direnç belirlenmedi. **Sonuç:** Penisiline dirençli *S. pneumoniae* şu an Türkiye genelinde bir problemdir. Bu yüzden dirençli *S. pneumoniae* yayılımını sınırlamak için yeni planlamalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Pnömonokokal infeksiyonlar; taşıyıcılık; okul öncesi çocuk; *Streptococcus pneumoniae*

ABSTRACT Objective: The purpose of this study was to determine the oropharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among healthy preschool children of ages 5 and 6 years. **Material and Methods:** Throat swabs obtained from 683 children were cultured and the organisms recovered tested by the disk diffusion method and the E test. **Results:** Cultures showed *S. pneumoniae* carriage in 29 (4.2%) children and of these isolates 19 (65.5%) were resistant to oxacillin. Penicillin MIC values of oxacillin resistant isolates were detected by E-test. According to penicillin MIC values, susceptible and intermediate resistance in isolates was; 4 (21.1%), 15 (78.9%), respectively. Complete resistance to penicillin was not encountered. **Conclusion:** Penicillin resistance of *S. pneumoniae* has recently become a problem in Turkey. Because of this we require new strategies to limit the spread of drug-resistant *S. pneumoniae*.

Key Words: Pneumococcal infections; carriage; child, preschool; *Streptococcus pneumoniae*

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17:164-168

Streptococcus pneumoniae, toplumdaki edinilmiş pnömoni, akut otitis media, sinüzit, kronik bronşitin akut alevlenmesi ve akut bakteriyel menenjitin en önemli etkenlerindedir.^{1,2} Bu etkenin neden olduğu enfeksiyon hastalıklarında penisilin, Papua Yeni Gine’de 1967 yılında ilk penisilin duyarlılığı ile ilgili sorun olan suşa kadar tercih edilen antibiyotikti.³⁻⁵ Bu tarihten sonra *S. pneumoniae* suşlarında penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı direnç bildirilmeye ve artmaya başladı.⁶ *S. pneumoniae* taşıyıcılığı enfeksiyon gelişiminde büyük role sahiptir, ayrıca taşınan *S. pneumoniae*’nin antibiyotik duyarlılık modeli invaziv suşların antibiyotik duyarlılıkları hakkında bilgi vermektedir.⁷ *S. pneumoniae* enfeksiyonları Türkiye için ciddi bir problemdir

ve bu infeksiyonların büyük çoğunluğu penisilin ile tedavi edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı Kayseri’de, okul öncesi 5 ve 6 yaş çocuklarda, penisiline dirençli *S. pneumoniae*’nın orofaringeal taşıyıcılığının belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma kapsamına Kayseri il merkezinde sağlıklı 5 ve 6 yaş arası 683 çocuk alındı. Örneklem büyüklüğü %10 prevalans, $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ %95 güven aralığında hesaplandı. Bu yaş grubu ülkemizde kreş-anaokulu başlangıç yaşı olduğu için tercih edildi.

Çalışmanın ilk aşamasında merkez iki ilçede bulunan 33 sağlık ocağından 11’i basit rastgele örnekleme yöntemi ile seçildi. Çalışmanın ikinci aşamasında sağlık ocakları nüfuslarına göre tabakalandırıldı. Çocuk izlem kartları kullanılarak sistematik örnekleme yoluyla çocuklar seçildi.

Çocukların orofaringeal sürüntü örnekleri tonsillalar ve farinks arka duvarından alınarak Stuart taşıma ortamı ile Erciyes Üniversitesi Halil Bayraktar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Laboratuvarında *S. pneumoniae* izolasyonu için %5 koyun kanı içeren Columbia agara ekim yapıldı. *S. pneumoniae* tanımlanmasında koloni morfolojisi, plaklarda alfa hemoliz varlığı, Gram boyama ve optokin inhibisyon yöntemleri kullanıldı.

Pnömonokok suşlarının penisilin duyarlılıklarına CLSI (Clinical Laboratory Standarts Institute) tavsiyesi doğrultusunda disk-diffüzyon yöntemi ile bakıldı.⁸ Pnömonokok suşlarının penisilin duyarlılığı 1 µg oksasilin diski kullanılarak test edildi. Oksasilin diski çevresinde < 20 mm zon çapına sahip olanlarda, penisilin direnç düzeyi E-test (PMD Epsilometer, AB Biodisk, Solna, İsveç) yöntemi ile araştırıldı. CLSI kriterlerine göre pnömonokok suşlarının penisiline duyarlı olması için MİK değeri ≤ 0.06 µg/mL, orta derecede direnç için 0.1-1.0 µg/mL ve dirençlilik durumu için ise MİK değerinin ≥ 2 µg/mL olması gerekmektedir. *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 kontrol suşu olarak kullanıldı. Çalışma başlangıcında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı, Helsinki Deklarasyonuna uyuldu.

Çalışmada grupların karşılaştırılmasında Fisher exact ki kare testi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Streptococcus pneumoniae, orofaringeal kültürü yapılan 683 sağlıklı çocuğun 29’undan (%4.2) izole edildi. *S. pneumoniae* taşıyıcısı olan çocuklarla olmayanlar arasında yaş, cinsiyet ve okula gitme durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

TABLO 1: Çalışmaya katılan çocukların bazı özelliklerine göre dağılımı.

Özellikler	<i>S. pneumoniae</i> negatif çocuklar		<i>S pneumoniae</i> pozitif çocuklar		Toplam	
	n	%x	n	%x	n	%xx
Yaş						
5 yıl	329	96.8	11	3.2	340	49.8
6 yıl	325	94.8	18	5.2	343	50.2
						p>0.05
Cinsiyet						
Erkek	334	96.0	14	4.0	348	51.0
Kız	320	95.5	15	4.5	335	49.0
						p>0.05
Okula gitme durumu						
Gitmiyor	115	98.3	2	1.7	117	17.1
Gidiyor	539	95.2	27	4.8	566	82.9
						p>0.05

%x: Satır yüzdesi

%xx:Kolon yüzdesi

Suşlardan 19'u (%58.6) oksasiline disk difüzyon yöntemi ile dirençli bulundu. Oksasilin direnci görülen çocukların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi. Dirençli bulunan suşlarda E-test çalışılarak penisilin direnç düzeyi belirlendi. Bu yöntem ile 15 suş orta düzey dirençli bulunurken yüksek düzey dirençli suşa rastlanmadı.

TARTIŞMA

Orofarinks ve nazofarinks, *Streptococcus pneumoniae* gibi potansiyel patojen pek çok ajan için doğal bir rezervuardır. Çocuklarda bu mikroorganizmalar üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açarken, hayatı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara da neden olabilmektedir.⁹⁻¹⁶

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Öztürkeri ve ark.¹⁷ 72 klinik suşun %26'sında, Gür ve ark.¹⁸ ise 70 klinik izolatin %30'unda orta derecede, %17'sinde ise tam direnç saptamışlardır. Dansuk ve ark.¹⁶ yaptıkları taşıyıcılık çalışmasında %27.4 oksasilin direnci belirlerken, E-test ile bu suşların hepsinin orta derecede penisilin direncine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Aslan ve ark.¹⁹ 6-13 yaş arası 1440, sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada *S. pneumoniae* taşıyıcılık oranını %13.9 ve penisilin direncini %12.9 olarak belirlemişler ve ardından yapılan E-test çalışmasında suşların %11.9'unun orta düzey,

%1'inin ise penisiline tam dirençli olduğunu gözlemlemişlerdir. Çiftçi ve ark.¹⁵ 150 sağlıklı ve 150 hasta çocukta yaptıkları çalışmada %43.3 oranında hasta çocuklarda, %30.0 oranında ise sağlıklı çocuklarda *S. pneumoniae* taşıyıcılığı belirlemişlerdir. Araştırmacılar gruplar arasında fark olmadığını bildirirken, %32.7 orta ve %2.7 penisiline tam direnç varlığı bildirmişlerdir. Gazi ve ark.²⁰ 1022 sağlıklı okul çocuğunda yaptıkları çalışmada %23.4 *S. pneumoniae* taşıyıcılığı bildirmişlerdir. Araştırmacılar %17.9 orta düzey, %7 ise penisiline tam direnç varlığını göstermişlerdir. İlki ve ark.²¹ 324 solunum yolu enfeksiyonu olan çocukta yaptıkları nazofaringeal *S. pneumoniae* araştırmasında %28 taşıyıcılık belirlemişler bu isolatların birinde de penisilin direncine rastlandığını bildirmişlerdir. Yalçın ve ark.²² tarafından, invaziv pnömokok hastalığı dolayısıyla 2001-2004 yılları arasında Adana, İstanbul, Ankara ve İzmir'de altı büyük üniversite hastanesinde yatan 10 yaş altı çocuklar çalışma kapsamına alınmış ve 83 izolat değerlendirilmiştir. Penisiline %31 orta derece direnç bildirilirken, grupta %8 tam direnç söz konusu olduğu vurgulanmıştır. Tarakçı değişik yaş gruplarından 864 kişide yaptığı çalışmada %11.3 *S. pneumoniae* taşıyıcılığı belirlemiştir. Bu çalışmada anaokulu çocuklarında oran %13.9 iken, yazar yaş grupları ve cinsiyetler ile taşıyıcılık durumu arasında istatistiksel olarak fark olmadığını

TABLO 2: Oksasilin direncine göre *S pneumoniae* tespit edilen çocukların dağılımı.

Özellikler	Oksasiline dirençli		Oksasiline hassas		Toplam	
	Sayı	%x	Sayı	%x	Sayı	%xx
Yaş						
5	11	91.7	1	8.3	12	41.4
6	8	47.1	9	52.9	17	58.6
						p<0.05
Cinsiyet						
Erkek	10	71.4	4	28.6	14	48.3
Kız	9	60.0	6	40.0	15	51.7
						p>0.05
Okula gitme durumu						
Gitmiyor	2	100.0	-	-	2	6.9
Gidiyor	17	63.0	10	37.0	27	93.1
						p>0.05

%x: Satır yüzdesi

%xx:Kolon yüzdesi

Yaş grupları ile oksasiline direnç arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0.05). Altı yaş grubundaki çocukların oksasilin duyarlılığı daha fazla idi.

rapor etmiştir. Ergin, 4-14 yaş grubu 528 çocukta yaptığı çalışmada *S. pneumoniae* taşıyıcılık oranını %3.21 olarak bildirmiştir. Özdemir de 6 ay-7 yaş arasındaki çocuklarda yaptığı çalışmasında çocukların %10.3'ünde (18 çocuk) *S. pneumoniae* saptamıştır. Taşıyıcı olan çocukların yaşlarının aritmetik ortalamasını 54.97 ay olarak bildirmiş ve taşıyıcı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel fark olmadığını belirtmiştir. Cinsiyetler arasında da istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Araştırmacı %11.1 orta düzey, %16.7 de tam penisilin direnci olduğunu bildirmiştir. Joloba ve ark.¹⁴ %83.5 orta derecede direnç belirlerken araştırmacılar tam direnç bildirmemişlerdir. Kenya'daki araştırmacılar %60.8 orta düzey direnç saptamışlardır.²³ Uruguay'dan bir başka çalışmada yine orta derece direnç %3.1 bildirilirken, Alaskadan %27 ve Nebraska'dan %8 tam direnç rapor edilen çalışmalar bulunmaktadır.²⁴⁻²⁶ Bizim çalışmamızda %65.5 oksasilin direnci bulunurken, bu suşların %78.9'unun penisiline orta derecede direnç gösterdiği belirlendi, penisiline tam direnç ise gözlenmedi.

Çiftçi ve ark.²⁷ çocuklarda penisiline dirençli *S. pneumoniae* taşıyıcılığında risk faktörlerini çalış-

mışlar ve gündüz bakımevlerine gitmenin ve son bir ay içinde üst solunum yolu infeksiyonu geçirmenin risk faktörleri içinde olduğunu açıklamışlardır. Araştırmacılar bu grupta yaş ve cinsiyetin risk faktörleri arasında olmadığını bildirmişlerdir. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada 2-6 yaş arası 79 farklı gündüz bakımevine giden 1 978 çocuk taranmış ve risk faktörü olarak antibiyotik kullanımı ve son üç ay içinde birçok defa doktor muayenesine gidilmesi rapor edilmiştir.² Volonakis ve ark.¹ Yunanistan'da yaptıkları çalışmada yaş, sosyoekonomik durum ve antibiyotik kullanımının, inceledikleri gündüz bakımevine giden çocuklarda önemli risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir. Principi ve ark.¹¹ gündüz bakımevine gitmeyi risk faktörleri içinde bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda gündüz bakımevine gitmek, ve cinsiyet risk faktörleri içinde belirlenmezken, yaş çalışmamızda Volonakis ve ark.nın çalışmasına benzer olarak risk faktörleri içinde görülmüştür.

Çalışmamızda her ne kadar tam penisilin direnci belirlenmemişse de, penisiline dirençli pnömokok taşıyıcılık çalışmasının önemini bir defa daha vurgulamak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Volonakis K, Souli M, Kapaskelis A, Baziaka F, Grammelis V, Ziakas PD, et al. Evolution of resistance patterns and identification of risk factors for Streptococcus pneumoniae colonisation in day-care centre attendees in Athens, Greece. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:297-301.
2. Chiu SS, Ho PL, Chow FK, Yuen KY, Lau YL. Nasopharyngeal carriage of antimicrobial-resistant Streptococcus pneumoniae among young children attending 79 kindergartens and day care centers in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2765-70.
3. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Palavecino-Fasola EL, Holoszyk HM, Appelbaum PC. Determination of penicillin MICs for Streptococcus pneumoniae by using a two- or three-disk diffusion procedure. *J Clin Microbiol* 1998;36:179-83.
4. Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:628-44.
5. Ronchetti MP, Guglielmi F, Latini L, Merolla R, Lorusso G, Bajaksouzian S, et al. Resistance patterns of Streptococcus pneumoniae from children in central Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:376-9.
6. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-408.
7. Lehmann D, Gratten M, Montgomery J. Susceptibility of pneumococcal carriage isolates to penicillin provides a conservative estimate of susceptibility of invasive pneumococci. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:297-305.
8. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth Informational Supplement M100-S16. Wayne, PA:CLSI, Pennsylvania, 2006.
9. Liassine N, Gervais A, Hegi R, Strautman G, Suter S, Auckenthaler R. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:217-20.
10. Naaber P, Tamm E, Pütsepp A, Kõljalg S, Maimets M. Nasopharyngeal carriage and antibacterial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in Estonian children. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:675-7.
11. Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius Project Collaborative Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:517-23.
12. Berkovitch M, Bulkowstein M, Zhovtis D, Greenberg R, Nitzan Y, Barzilay B, et al. Colonization rate of bacteria in the throat of healthy infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;63:19-24.
13. Marchisio P, Gironi S, Esposito S, Schito GC, Mannelli S, Principi N; Ascanius Project Collaborative Group. Seasonal variations in nasopharyngeal carriage of respiratory pathogens in healthy Italian children attending day-care centres or schools. *J Med Microbiol* 2001;50:1095-9.

14. Joloba ML, Bajaksouzian S, Palavecino E, Whalen C, Jacobs MR. High prevalence of carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in Kampala Uganda. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:395-400.
15. Ciftçi E, Dogru U, Aysev D, Ince E, Güriz H. Nasopharyngeal colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkish children. *Pediatr Int* 2000;42:552-6.
16. Dansuk Z, Bahar Ülkar G, Ceryan N, Gürbüz OA, Mert A. Surveillance of oropharyngeal penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage rates among children attending day care center. *İnfeksiyon Derg* 2001;4:481-4.
17. Öztürkeri H, Cerrahoğlu K, Aydılek R. Pnömoni etkeni olarak izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM* 1998; 12:8-12.
18. Gür D, Tunçkanat F, Sener B, Kanra G, Akalin HE. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:440-1.
19. Aslan G, Emekdas G, Bayer M, Serin MS, Kuyucu N, Kanik A. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains in the nasopharynx of healthy Turkish children. *Indian J Med Res* 2007;125:582-7.
20. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Teker A, Ozbakkaloglu B. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy school children in Turkey. *Indian J Med Res* 2004;120:489-94.
21. İlki A, Akbenlioğlu C, Yağcı A, Söyletir G, Bakır M. [The epidemiology of nasopharyngeal colonisation of *Streptococcus pneumoniae* in children with respiratory tract infection] *Mikrobiyol Bul* 2004;38:1-7.
22. Yalçın I, Gürler N, Alhan E, Yaman A, Turgut M, Celik U, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004. : *Eur J Pediatr* 2006;165:654-7.
23. Rusen ID, Fraser-Roberts L, Slaney L, Ombette J, Lovgren M, Datta P, et al. Nasopharyngeal pneumococcal colonization among Kenyan children: antibiotic resistance, strain types and associations with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:656-62.
24. Mogdasy MC, Camou T, Fajardo C, Hortal M. Colonizing and invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* in Uruguayan children: type distribution and patterns of antibiotic resistance. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:648-52.
25. Ussery XT, Gessner BD, Lipman H, Elliott JA, Crain MJ, Tien PC, et al. Risk factors for nasopharyngeal carriage of resistant *Streptococcus pneumoniae* and detection of a multiply resistant clone among children living in the Yukon-Kuskokwim Delta region of Alaska. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:986-92.
26. Boken DJ, Chartrand SA, Moland ES, Goering RV. Colonization with penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in urban and rural child-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:667-72.
27. Ciftçi E, Doğru U, Aysev D, Ince E, Güriz H. Investigation of risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in Turkish children. *Pediatr Int* 2001;43:385-90.