

CERRAHİ İNFEKSİYONLARDA DİRENÇLİ GRAM POZİTİF BAKTERİ SORUNU

Şengül DERBENTLİ

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL.

ÖZET

Cerrahi infeksiyonların oranının düşme eğilimi gösterdiği gelişmiş ülkelerde bile, Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının sıklığı ve antimikrobiyallere dirençli suşların prevalansı artmaktadır. Bu infeksiyonlarda en sık rastlanan Gram pozitif etkenler S.aureus, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklardır. Stafilokoklardaki metisilin direnci Dünya'nın birçok ülkesinde ve Türkiye'de önemli bir sorundur. Ülkemizde bugüne kadar vankomisine dirençli stafilokok izole edilmemiştir, ancak sıklığı az olmakla beraber vankomisine dirençli enterokok suşlarına rastlanmaktadır. Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonu oranının yüksek ve bu nedenle vankomisin kullanımının fazla olduğu ülkemizde, hem çoğul antibiyotik dirençli bakteriler için önerilen önlemler dikkatle uygulanmalı ve hem de her iki bakteri cinsinde vankomisin direnci sürekli olarak izlenmelidir.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal direnci, cerrahi infeksiyonlar, enterokoklar, stafilokoklar

SUMMARY

Resistant Gram-positive Bacteria Problem in Surgical Infections

Even in developed countries where the surgical infection rates show a decreasing trend, the frequency of infections with Gram-positive bacteria and the prevalence of antimicrobial resistant strains is increasing. Most frequently encountered Gram-positive agents in these infections are S.aureus, coagulase-negative staphylococci and enterococci. Methicillin resistance in staphylococci is an important problem in many countries of the world including Turkey. Vancomycin resistant staphylococci has not been isolated in our country up to date, however vancomycin resistant enterococci are seen although their frequency is low. In our country where the rate of infections with methicillin resistant staphylococci is high and where the use of vancomycin is accordingly high, precautions for the prevention of the multiple antibiotic resistant bacteria should be carefully followed and the vancomycin resistance in both bacterial genera should be continuously surveyed.

Key words: antimicrobial resistance, enterococci, staphylococci, surgical infections

Cerrahi alan infeksiyonları (CAİ) risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasına ve antimikrobiyal ajanların giderek artmasına rağmen, postoperatif morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden olmaya devam etmektedir. A.B.D. gibi gelişmiş ülkelerde tüm cerrahi infeksiyonların oranının yavaş da olsa düştüğü, ancak Gram pozitif bakterilerle gelişen infeksiyonların sıklığının ve dirençli türlerin prevalansının artmaya devam ettiği bildirilmektedir^(8,46,48). Bu eğilimin başlıca nedenlerinden biri günümüzde birçok hastanın tedavisinin, hastane dışında sürdürülmesinin tercih edilmesine bağlı olarak; hastanede yatan hastalar arasında sıklıkla çok yaşlı, ağır hastalığı olan ve düşkün hastaların yer almasıdır. Yanık, travmalı ve organ transplantasyonlu hastalar ile antineoplastik tedavi uygulanan hastalarda bağışıklığın ileri derecede baskılanmış olması, majör tedavi desteğine gereksinimi olan yoğun bakım hastaları, hemodinamik izleme alınmış hastalar ve invazif işlemlerin uygulandığı diğer hastalarda konağın bakteriyel invazyonunu engelleyen doğal bariyerlerin ortadan kalkması da önemli

nedenlerdendir. Ayrıca geniş spektrumlu antibakteriyellerin yaygın olarak kullanımı sonucunda dirençli bakterilerin seleksiyona uğraması da infeksiyonların tedavisini güçleştirmektedir⁽⁸⁾.

Cerrahi alan infeksiyonlarının epidemiyolojisi

Cerrahi alan infeksiyonu etkeni mikroorganizmalar ya hastanın vücut florasından endojen olarak ya da ameliyathane personeline veya ortam ve gereçlere temas sonucunda eksojen olarak kazanılır. Cerrahi alanların çoğu, operasyonu izleyen 24 saatlik sürede (sekonder olarak kapatılmadıkça veya dren konulmadıkça), mikroorganizmaların inkülasyonuna ve infeksiyonlara dirençli hale getirilmek üzere kapatılır. Bu nedenle endojen ya da eksojen olarak kazanılmış patojenlerin, çoğunlukla cerrahi uygulama sırasında bulaştırıldığına inanılır. Ancak ender de olsa postoperatif dönemde hematogen ya da lenfatik yoldan veya kapatılmış cerrahi alana doğrudan inokülasyon sonucunda infeksiyon gelişebilir^(42,48).

CAİ'lerinin çoğunluğundan hastanın operasyon bölgesinde bulunan ya da bu bölgeye taşınan normal flora mikroorganizmaları sorumludur ve dolayısıyla bu infeksiyonların çoğu endojen kaynaklıdır. Stafilocoklar CAİ'lerinin en sık rastlanan etkenleridir ve bunlar normal deri florasının üyeleridir. Bu bakteriler ya insizyon sırasında ya da sonraki uygulamalarda operasyon bölgesine doğrudan inoküle edilir. Cerrahi alanın operasyona hazırlanması sırasında uygulanan deri antisepsisi, yüzeyde bulunan mikroorganizma sayısının azaltılması amacı ile yapılır. Ancak, eğer deri yoğun bir biçimde kolonize durumda ise (örn; bir dermatit varlığında) kalıcı flora persistans gösterebilir ve operasyon bölgesine taşınabilir. Hastaların burun boşluğundaki *S.aureus* kolonizasyonu da önemli bir endojen infeksiyon kaynağıdır. Temiz olmayan cerrahi girişimlerde ise; gastrointestinal, solunum, genital ve idrar yolunun normal florası (bu kanallar açıldığı zaman veya girişimden önce bir yaralanma söz konusu olduğu zaman) cerrahi alanı direkt olarak kontamine edebilir (41,42,48).

Ameliyat ekibinin elleri operasyon uygulamaları sırasında cerrahi alanı direkt inokülasyon yolu ile kontamine edebilen mikroorganizmaları taşır. Bu nedenle, el derisindeki mikrobiyal popülasyonu azaltmak üzere cerrahi el antisepsisi ve eldiven kullanımı gibi zorunlu bariyer önlemler alınır. Ameliyat ekibinin diğer vücut bölgeleri de cerrahi alanın eksojen kontaminasyonu için kaynak oluşturabilir. Sağlık personelinin (ve doğal olarak hastaların) saçları ve saçlı derisi stafilocoklar ve Gram negatif bakteriler de dahil olmak üzere, çeşitli potansiyel patojen bakterileri barındırır. Ayrıca ameliyat ekibinin burun boşluğu ve orofarinks de başta stafilocoklar ve streptokoklar olmak üzere mikroorganizmaların kolonize olduğu bölgelerdir, ki; bunlar cerrahi alana büyük solunum yolu damlacıkları içinde bulaşabilir. Eksojen kaynaklardan biri de havadır. Ameliyathane havasında bulunan mikroorganizmaların en önemli kaynağı sağlık personelinin baş ve boyun derisinden dökülen partiküller ve solunum yolundan yayılan damlacıklardır. Bu nedenle özel havalandırma sistemleri gereklidir. Literatürde hava yolu ile bulaşmanın CAİ'larına önemli katkıda bulunduğu konusunda çok fazla delil bulunmasa da, özellikle uzun süreli ameliyatlardan ve protez ameliyatlarından sonra gelişen infeksiyonlarda hava yolu ile bulaşmanın önemli olduğu bildirilmektedir(41,42,48).

Cerrahi alan infeksiyonlarının mikrobiyolojisi

Cerrahi alan infeksiyonlarının en sık rastlanan etkenleri Gram pozitif koklardır. Bunun başlıca nedenleri, ameliyathanede bulunan endojen ve eksojen infeksiyon kaynaklarının çoğunda bu bakterilerin yer alması ve son 10 yıl içinde çoğul antimikrobiyal dirençli stafilocok ve enterokok suşlarının sıklığının dramatik bir şekilde artmasıdır(8,39,42,46,48). A.B.D.'nde NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance)'ın verilerine göre *S.aureus*, koagülaz negatif stafilocoklar ve enterokoklar CAİ etkenleri arasında ilk üç sırayı almaktadır(12,22,48) (Tablo 1). Ülkemizde belirlenen CAİ etkenleri arasında Gram pozitif bakterilerin (stafilocoklar, enterokoklar ve streptokoklar) oranının % 40'ın üzerinde olduğu ve bu etkenlerin sıklık sıralamasında *S.aureus*'un ilk sırayı aldığı

bildirilmektedir(1,2,27,30).

Tablo 1: NNIS verilerine göre A.B.D.'nde CAİ etkenlerinin sıklığı (%) (12,48).

Etken	1986-1989 n:16,727	1990-1992 n:11,724	1990-1996 n:17,671
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	19	20
Koagülaz negatif stafilocoklar	12	14	14
Enterokoklar	13	12	12
<i>Escherichia coli</i>	10	8	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	8	8
<i>Enterobacter spp.</i>	8	7	7
<i>K.pneumoniae</i> , <i>P.mirabilis</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>C.albicans</i>	3*	3*	3*

* Yaklaşık olarak

Farklı cerrahi girişimlerinden sonra gelişen infeksiyonların etkenlerinde de farklılık görülmekle birlikte, Gram pozitif kokların birçok farklı cerrahi girişimi izleyen infeksiyonların etkeni olabildiği bildirilmektedir (Tablo 2). Temiz cerrahi girişimlerde en sık rastlanan infeksiyon etkenleri stafilocoklardır. Solunum yolu, gastrointestinal kanal ve jinekoloji ile ilgili girişimlerde ise, sıklıkla aerob ve anaerob bakterilerin birlikte etken olduğu polimikrobik infeksiyonlar görülür(48).

Tablo 2: Farklı cerrahi uygulamalarda en sık infeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar(48).

Uygulamalar	Etkenler
Kalp ve damar cerrahisi	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> , Gram negatif çomaklar
Nöroşürji	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>
Toraks cerrahisi	<i>S.aureus</i>
Göz cerrahisi	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
Ortopedik cerrahi	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>
Alt ekstremité amputasyonu	<i>S.aureus</i> , Gram negatif çomaklar
Genel cerrahi	
Mide rezeksiyonu	Gram negatif çomaklar
Kolesistektomi	Gram negatif çomaklar, <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i>
Kolon cerrahisi, apendektomi	Gram negatif çomaklar, anaeroplalar
Jinekolojik cerrahi	Gram negatif çomaklar, anaeroplalar, <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>

Staphylococcus aureus

Cerrahi alan infeksiyonlarının en önemli etkenidir. Bunun nedeni sahip olduğu epidemiyolojik özelliklere ve çok sayıda virulans faktörlerine (kapsül antijeni, slime faktör, çeşitli enzimler, sitotoksinler) ek olarak, günümüzde birçok suşunun çoğul antimikrobiyal direnci kazanmış olmasıdır. Zaten bugün birçok yazar, bakterilerdeki intrensek ve kazanılmış antimikrobiyal direncini de bir virulans faktörü olarak tanımlamaktadır (7,8).

Metisilin direnci

S.aureus'da beta-laktam antibiyotiklere direnci sağlayan iki temel mekanizma vardır. Bunlardan birincisi penisilinin

kullanıma girmesinden (1940) dört yıl sonra ortaya çıkan penisilinaz üretimine bağlı dirençtir. Penisilinaza dirençli penisilinlerin ilki olan metisilin (1961) kullanılmasıyla iki yıl sonra ise, beta-laktam antibiyotiklere direnci sağlayan ikinci mekanizma olan metisilin direncine bağlı olarak metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları ortaya çıkmıştır. Bunu izleyen yıllarda ise MRSA suşlarında çoğul antimikrobiyal direnci giderek artmıştır^(7,19,47).

Metisilin direncini kodlayan *mecA* geni bakterinin kromozomunda bulunur. Bu gen PBP2a (veya PBP2') olarak adlandırılan ve beta-laktam antibiyotiklere zayıf afinite gösteren ek bir penisilin bağlayan protein (PBP)'in üretimini sağlar. Metisiline dirençli stafilokoklar in-vitro deney sonuçları dikkate alınmaksızın tüm beta-laktam antibiyotiklere (penisilinler, sefalosporinler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri kombinasyonları, karbapenemler) dirençli olarak tanımlanır. *MecA* geninin ekspresyonuna bağlı olarak homojen ve heterojen direnç olarak adlandırılan iki tip metisilin direnci ortaya çıkabilir. Sıklıkla görülen heterodirençtir ve bu tip dirençte tüm bakteri hücreleri direnci sağlayan genetik bilgiyi taşımakla birlikte, bu hücrelerden sadece 10^{-4} - 10^{-8} 'i (yani çok azı) in-vitro deney koşullarında direnç fenotipini gösterir. Bu dirençli alt popülasyon, diğerlerine göre daha yavaş ürer ve direnci belirleyebilmek için duyarlılık deneylerinde özel koşulların sağlanması ya da daha duyarlı olan moleküler mikrobiyolojik yöntemlerin uygulanması gerekir^(7,8,19,47).

Metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) insanların burun boşluğu ve derisinde kolonize olabilir. Erişkin insanlarda burunda taşıma oranı % 10-40 arasındadır. Batı ülkelerinde MRSA burun taşıyıcılarının oranı oldukça düşüktür. Örneğin sağlık çalışanlarında bile kolonizasyon sıklığı % 2'den azdır⁽⁸⁾. Ülkemizde ise sağlık çalışanlarında MRSA burun taşıyıcılığı oranı daha yüksektir ve bir çalışmada bu oran % 8.7 bulunmuştur⁽⁴³⁾. MRSA'nın hastanedeki asıl kaynakları enfekte veya kolonize olmuş hastalardır. Başlıca hastadan hastaya doğrudan ya da sağlık personelinin kontamine olmuş elleri ile bulaşır. Stafilokoklar olumsuz dış ortam koşullarında uzun süre canlı kalabildiği için, kontamine araç ve gereçler aracılığı ile ve özellikle kolonize/enfekte olmuş trakeostomili hastaların bulunduğu ünitelerde hava yolu ile de yayılabilir^(8,10).

Uzun süreli hospitalizasyon, ilerlemiş yaş, altta yatan ağır hastalıklar, invazif işlemler ve önceden antibiyotik kullanımı; MRSA enfeksiyonları için başlıca risk faktörleridir. Hastaların burun mukozasında MRSA taşımasını da postoperatif enfeksiyon gelişimi için önemli risk faktörleri arasında yer alır. Son yıllarda yapılan moleküler biyolojik çalışmalar CAI'nda etken olan suşların % 30-100'ünün endojen kaynaklı, yani burunda taşınan suşlarla enfeksiyon etkenlerinin birbirinin aynısı olduğu saptanmıştır. Taşıyıcılığın eradikasyonu ile enfeksiyonların hızı azaltılmaktadır^(7,10,42,46).

MRSA sıklığının hastanelerde artmasının yanısıra bu suşların oranının toplumda da giderek yükseldiği ve 5-10 yıl sonra toplumdaki MRSA sıklığının % 25 artacağı öngörülmektedir. Toplumdaki direnç artışının başlıca nedenlerinin; giderek artan oranda MRSA'lı hastanın

hastanelerden taburcu edilmesi, MRSA'nın bakımevlerindeki hastalar arasında da yayılması ve bu suşların sağlık personeli tarafından topluma taşınması olduğu, ayrıca *mecA* gen lokusunun duyarlı bakterilere transferini sağlayan genlerin direnç yayılımında rol oynayabileceği bildirilmektedir^(13,15,28). Bir çalışmada MRSA enfeksiyonlarının % 12'sinin toplumda kazanıldığı ve bunların % 75'inin deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olduğu saptanmıştır⁽³⁷⁾.

MRSA'nın neden olduğu yüksek morbidite, mortalite ve ek maliyet bu suşların prevalansının tüm dünyada izlenmesini ve yayılımın engellenmesi için ciddi önlemler alınmasını zorunlu hale getirmiştir. 1990'ların son üç yılında izole edilen ve SENTRY program kapsamında incelenen *S.aureus* suşlarında en yüksek metisilin direnci saptanan ülkeler Batı Pasifik ülkeleri (Avustralya, Hong Kong, Japonya gibi...) (% 46) olmuş ve bunu Latin Amerika (% 34.9), A.B.D (% 34.2) ve Avrupa ülkeleri (% 26.3) izlemiştir⁽²²⁾. Aslında ülkeler temelinde incelendiğinde direnç oranları arasında önemli farklılıklar gözlenmektedir. Avrupa'da MRSA prevalansının İsviçre'de en düşük (% 1.8), Portekiz'de en yüksek (% 54.4) olduğu bildirilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Çeşitli ülkelerde *S.aureus* suşlarında metisiline direnç oranları (1997-1999)⁽²²⁾.

Ülke	%	Ülke	%
İsviçre	1.8	A.B.D.	34.2
Hollanda	2.0	Yunanistan	34.4
Almanya	4.9	Türkiye	37.5
Kanada	5.7	İtalya	50.5
Avusturya	9.4	Portekiz	54.4
İspanya	19.3	Tayvan	61.1
Fransa	21.4	Japonya	71.6
Belçika	25.6	Hong Kong	73.8
İngiltere	27.5		

MRSA prevalansı ülkeler arasında olduğu gibi hastanelerde ve aynı hastanenin farklı ünitelerinde ve doğal olarak yıllara göre önemli değişiklikler gösterebilir. Ülkemizde 1996-1999 ve 2000-2003 yıllarında MRSA prevalansı (% 47) durağan eğilim göstermiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Çeşitli Avrupa ülkelerinde MRSA prevalansının yıllara göre değişimi^(22,44).

Ülke	Yıl/%	Yıl/%	Eğilim
Almanya	1994/5.5	2001/17.5	Genel artış
Avusturya	1994/21.6	2001/9	Genel düşme
Belçika	1994/25.1	2001/25.6	Durağan
Danimarka	1994/0.1	2001/0.8	Durağan
Fransa	1994/33.6	2001/33.4	Durağan
İngiltere	1999/27.5	2001/45.4	Genel artış
İtalya	1994/34.4	2001/50.5	Genel artış
Türkiye	1996-99/47.5*	2000-03/46.6**	Durağan
Yunanistan	1999/34.4	2001/34	Durağan

*: 5,11,17,24,27,29,31,34,38 No'lu kaynaklardaki oranların ortalaması

**: 3,4,9,18,22,24,32,49 No'lu kaynaklardaki oranların ortalaması

MRSA (ve *S.epidermidis*, *S.haemolyticus* gibi koagülaz negatif stafilokok) suşlarında sıklıkla çoğul antibiyotik direnci görülmektedir. Bu suşlar aminoglikozit, glikopeptit, kinolon, tetrasiklin, makrolid, linkozamid grubu antimikrobiyalere, trimetoprim-sulfametoksazole ve portörlüğün eradikasyonunda kullanılan mupirosine direnç gösterebilir. 1997-1999 döneminde Türkiye dahil birçok Avrupa ülkesinde izole edilen MRSA suşlarında; siprofloksasin, eritromisin, klindamisin ve gentamisine yüksek oranlarda direnç saptanmıştır (Tablo 5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir^(4,11,38).

Tablo 5: Avrupa ülkelerinde (Türkiye dahil) izole edilen MRSA suşlarında çeşitli antimikrobiyalere ortalama direnç (%) ⁽²²⁾.

Siprofloksasin	89.5
Eritromisin	82.6
Klindamisin	73.5
Gentamisin	71.7
Tetrasiklin	57.2
Rifampin	44.4
Trimetoprim-sulfametoksazol	23.0
Kloramfenikol	9.4
Birlikte direnç	5

Vankomisin direnci

Ağır ve derin yerleşimli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde, hastaya bakterisit etkili antimikrobiyaller uygulanmalıdır. Bakterisit etkili tedavi dikkate alındığında; MRS suşları beta-laktam antibiyotiklere ve çoğu aynı zamanda fluorokinolonlara dirençli olduğundan, vankomisin tek bakterisit etkili seçenektir. MRSA infeksiyonlarının sıklığının artmasına bağlı olarak vankomisin giderek daha yaygın kullanılan bir antibiyotik olmuştur. 1980'li yılların ortalarında enterokoklarda vankomisin direncinin belirlenmesinden sonra, bu direncin stafilokoklara da transfer olabileceği endişesi, stafilokoklarda bu antibiyotiğe direncin izlenmesine neden olmuştur. İlk kez 1996'da Japonya'da vankomisine azalmış duyarlılık gösteren *S.aureus* (vancomycin intermediate resistant *S.aureus*-VISA veya glycopeptide intermediate resistant *S.aureus*-GISA) suşu bildirilmiş ve benzer bildirimler Fransa, İngiltere, A.B.D., Hong Kong, Umman ve Brezilya'dan da yapılmıştır^(7,14,40,47,50). Vankomisine direnç sınırı $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ olarak belirtilmiştir. VISA suşlarında ise vankomisinin MİK'u $8-16 \mu\text{g/ml}$ saptanmaktadır. Dünyada bugüne kadar klinik örneklerden 14 VISA suşu izole edilmiştir. Bu suşların tümü metisiline, çoğunluğu fluorokinolonlar, aminoglikozitler, makrolidler ve linkozamidlere dirençli bulunmuştur^(14,47).

VISA suşlarında, enterokoklardaki vankomisine direnç genlerinden hiçbirisi saptanmamıştır. Bugün stafilokoklardaki vankomisine direnç mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber, bazı hipotezler vardır: 1-VISA suşları duyarlı olanlara göre daha kalın bir hücre duvarı taşımaktadır ve bu duvarda bulunan peptidoglikanın çapraz bağları zayıftır, 2-VISA

suşlarında bulunan ve peptidoglikanda çapraz bağlanmaya yol açan PBP4, vankomisin direnci ile ilişkilidir, 3- Dirençli bakterilerin hücre duvarında, vankomisinin bağlandığı D-ala-D-ala dipeptitleri fazla miktarda bulunur ve vankomisin bunlara bağlanarak adeta hücre dışında tuzağa düşürülür. Sonuçta henüz bağlanmamış vankomisin moleküllerinin daha derinde bulunan hedef yapıya ulaşması engellenir^(14,47).

Bazı VISA fenotipi gösteren suşlar vankomisin direnci yönünden farklı hücrelerden oluşur (hetero VISA=hVISA). Farklı konsantrasyonlarda vankomisinle karşılaşan suşlarda, bu antibiyotiğe farklı düzeylerde duyarlılık gösteren hücreler (subpopulasyonlar= 1×10^{-6}) seçilebilir. Vankomisin içermeyen ortamda üreyen VISA için vankomisin MİK'u düşüktür (genellikle $2 \mu\text{g/ml}$). Ancak vankomisin ile karşılaştıklarında MİK yükselir ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$). Bu nedenle vankomisine duyarlı birçok *S.aureus* suşunda vankomisin MİK'u daha yüksek olan subpopulasyonların gizlenmiş olduğu ve bunların sadece vankomisin tedavisi sırasında seleksiyona uğradığı düşünülmektedir. Dirençli hücreler rutin duyarlılık deneylerinde saptanamaz ve suş vankomisine duyarlı olarak tanımlanır. Hetero VISA fenotipinin deneylerde kullanılan yöntemlere yüksek derecede bağımlı bir laboratuvar olayı ya da klinik açıdan önemli bir olay olup olmadığı bugüne kadar açıklık kazanmamıştır. Ancak hVISA suşları Dünya'da (bugün için) az sayıda bildirilen ve $8 \mu\text{g/ml}$ vankomisin içeren besiyerlerinde üreyebilen *S.aureus* suşlarına benzememektedir^(14,40).

2002 yılında A.B.D.'nin iki ayrı bölgesinde iki hastadan vankomisine (tam) dirençli iki *S.aureus* suşu izole edilmiş ve bunların *vanA* geni taşıdığı saptanmıştır. Vankomisinin bu suşlar için MİK'u 32 ve $>128 \mu\text{g/ml}$ bulunmuş ve bu yüksek düzeyde direncin *E.faecalis*'den transpozonlar aracılığı ile nakledildiği düşünülmüştür⁽¹⁴⁾.

Çeşitli ülkelerde düşük oranlarda hVISA suşları bulunduğu, ancak vankomisinin MİK'u $>4 \mu\text{g/ml}$ olan suşlara bazı ülkelerde hiç rastlanmadığı bildirilmektedir^(22,40,44) (Tablo 6). Ülkemizde de bugüne kadar yapılan çalışmalarda stafilokoklarda vankomisin direnci görülmemiştir^(25,38).

Tablo 6: Stafilokoklarda glikopeptidlere direnç (SENTRY program 1997-1999) ⁽²²⁾.

Bakteri/Bölge		Suşların oranı		
		Vankomisin (MİK $\mu\text{g/ml}$)	Teikoplanin MİK $>16 \mu\text{g/ml}$	
		4 >	4	
S.aureus				
Avrupa	(n:3477)*	0.3	0	<0.1
A.B.D.	(n:7167)	0.3	0	<0.1
Batı Pasifik	(n:1427)	0	<0.1	0
KNS				
Avrupa	(n:2068)*	2.3	0	0.4
A.B.D.	(n:2312)	1.6	0	2.4
Batı Pasifik	(n:472)	0.6	0	3.2

KNS: Koagülaz negatif stafilokoklar *; Türkiye suşlarını da içermektedir.

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)

Son yıllarda KNS'in etken olduğu enfeksiyonlarda dramatik bir artış gözlenmektedir. En sık rastlanan tür, normal deri florasının önemli üyelerinden olan *S.epidermidis*'dir ve bunu *S.haemolyticus* izlemektedir (25,44). KNS'larda antibiyotiklere direnç genlerinin *S.aureus*'dakilerle aynı olduğu saptanmıştır. Metisilin direnci tüm dünyada % 70'in üzerinde bulunmuş, özellikle Latin Amerika ve Batı Pasifik Ülkeleri'nde bu oran % 80'e yaklaşmıştır. Ülkemizde ise yapılan bazı çalışma sonuçlarının ortalaması alındığında 1996-99 döneminde % 51(24,29,38) olan metisilin direnci, 2000-03 döneminde % 48 (3,4,32,49) olmuştur. Metisiline duyarlı suşların diğer antimikrobiyallere de duyarlı bulunmasına karşın, metisiline dirençli suşların % 72'sinin eritromisine ve %>50'sinin gentamisin ve siprofloksasine dirençli olduğu belirlenmiştir (22,47). KNS suşlarının büyük çoğunluğu vankomisine duyarlı kalmıştır, ancak düşük oranda teikoplanine dirençli suşlar saptanmaktadır (Tablo 6)(22,25,44). Yine de KNS'larda vankomisin direnci izlenmektedir. Çünkü özellikle *S.haemolyticus*'un birçok suşu için vankomisinin MİK'u $\geq 6 \mu\text{g/ml}$ 'dir ve bazen bu konsantrasyon 16-32 $\mu\text{g/ml}$ 'ye ulaşır (14,50).

Enterokoklar

Hastanede yatan hastalarda son 15 yıldan bu yana giderek artan sıklıkta enfeksiyon etkeni olarak izole edilmektedir. Bunun başlıca nedenleri; bir ya da daha fazla sayıda predispozan faktöre sahip hasta sayısının artması ve bu cinse az etkili ya da etkisiz antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılmasıdır. Enterokoklar birçok antibiyotiğe intrinsek (doğal) dirençlidir ve diğer Gram pozitif bakterilerle kolayca gen değişimi yapabildiklerinden, çoğu antibiyotiğe direnç kazanabilir (ekstresek=kazanılmış direnç)(8,14,20,47).

Enterokoklar düşük düzeyde olmak üzere beta-laktamlara ve aminoglikozitlere, ayrıca makrolidler, klindamisin,

tetrasiklinler ve trimetoprim-sulfametoksazole doğal dirençlidir. Günümüzde birçok enterokok suşu kazanılmış yüksek düzeyde aminoglikozit direnci gösterir. Bu dirençte, aminoglikozit modifiye eden enzimler rol oynar. *E.faecalis*'de beta-laktamaz üretimine, *E.faecium*'da PBP5'in aşırı üretimine bağlı olarak yüksek düzeyde penisilin direnci, ayrıca kinolon direnci kazanılmış direncin önemli örnekleridir. Daha önemlisi ilk kez 1988'de bir *E.faecium* suşunda belirlenen vankomisin direncidir ve bugün altı farklı vankomisine direnç fenotipi olduğu saptanmıştır (Tablo 7)(14,20,45,47).

Enterokokların intrinsek dirençli olduğu antimikrobiyaller dikkate alındığında, enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antibiyotik vankomisinidir. Vankomisin bakteriyostatik etkilidir ve duyarlı suşlar için MİK $<4 \mu\text{g/ml}$ 'dir. Özellikle bağırsıklığı baskılanmış hastalarda ve endokardit, meninjit ve diğer sistemik enfeksiyonlarda bir beta-laktam veya vankomisin gibi bir hücre duvarı sentezi inhibitörünün, bir aminoglikozit ile (genellikle gentamisin veya streptomisin) kombinasyonu kullanılarak bakterisit etkili tedavi sağlanmalıdır. Ancak hücre duvarına etkili antibiyotiklere dirençli ya da aminoglikozitlere yüksek düzeyde dirençli enterokokların, kombinasyon tedavilerinin sinerjistik etkisine de dirençli olması, ağır enfeksiyonların tedavisinde büyük sorun yaratır(8,14,45).

Avrupa'da sağlıklı insanların barsağında vankomisine dirençli enterokok (VRE) taşınım oranı oldukça yüksek (% 2-28), buna karşılık VRE enfeksiyonlarının prevalansı düşüktür. A.B.D.'nde ise 1999 yılında klinik örneklerden izole edilen VRE'ların oranı % 17 olarak bildirilmiş, toplumda taşınım oranının düşük olması nedeniyle; VRE enfeksiyonlarının daha sık görülmesi dirençli suşların hastane içinde yayılmasına bağlanmıştır(14,36). Tablo 8'de SENTRY Program(36) tarafından bildirilen, enterokoklarda antibiyotiklere duyarlılık deneyi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 7: Enterokoklarda glikopeptit antibiyotiklere direnç fenotipleri ve özellikleri.

Fenotip	Vankomisin direnci	Teikoplanin direnci	Gen yerleşimi	Transfer edilebilirliği	Görüldüğü türler
VanA	Yüksek düzeyde MİK: 64->1000 $\mu\text{g/ml}$	Dirençli MİK:16-512 $\mu\text{g/ml}$	Tn1546 Tn5482	+	<i>E.faecium</i> , <i>E.faecalis</i> , <i>E.gallinarum</i> , <i>E.casseliflavus</i> , <i>E.durans</i> , <i>E.raffinosis</i>
VanB	Değişken MİK:4-1024 $\mu\text{g/ml}$	Duyarlı MİK: $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$	Tn1547 Tn5382	+	<i>E.faecium</i> , <i>E.faecalis</i> , <i>E.gallinarum</i> , <i>E.casseliflavus</i>
VanC*	Düşük düzeyde MİK:2-32 $\mu\text{g/ml}$	Duyarlı MİK: $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$	Kromozom	-	<i>E.gallinarum</i> , <i>E.casseliflavus</i>
VanD	Orta düzeyde MİK:128 $\mu\text{g/ml}$	Duyarlı MİK: 4 $\mu\text{g/ml}$	Kromozom	-	<i>E.faecium</i>
VanE	Düşük düzeyde MİK:16 $\mu\text{g/ml}$	Duyarlı MİK: 0.5 $\mu\text{g/ml}$	Kromozom	-	<i>E.faecalis</i>
VanG	Düşük düzeyde MİK: 16 $\mu\text{g/ml}$	Duyarlı MİK $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$	Kromozom	-	<i>E.faecalis</i>

*İntrensek direnç

Tablo 8: 2000 yılında izole edilen enterokokların çeşitli antimikrobiyal maddelere duyarlılığı (%).

Antimikrobiyal	Avrupa** (n:455)	Kuzey Amerika (n:1076)
Ampisilin	77*	81
Vankomisin	97	87*
Teikoplanin	99	90*
Gentamisin	66*	69
Streptomisin	53*	62
Siprofloksasin	45	39*
Linezolid	>99	>99
Kinupristin/dalfopristin	22*	20*

*: Yüksek oranda direnç, **: Türkiye suşlarını da içermektedir

Ülkemizde ilk VRE suşu 1999'da Antalya'da saptanmış ve bunu İstanbul, Ankara, İzmir gibi kentlerden bildirilen ve sayıları 15'i geçmeyen diğer olgular izlemiştir⁽²⁰⁾. Son 5 yılda yapılan, antimikrobiyal direncini belirlemeye yönelik çalışmalarda da ortalama vankomisin direnci % 0.2'dir (6,16,21,23,26,33,35). Yine bu çalışmaların verilerinden elde edilen ortalamalara göre, ülkemizde izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzeyde gentamisin ve streptomisin direnci sırasıyla % 31 ve % 22, siprofloksasin direnci ise % 40'dır. Buna göre ülkemizde vankomisin, streptomisin ve siprofloksasin direncinin Avrupa sonuçlarına göre düşük, gentamisin direncinin ise benzer olduğu söylenebilir.

Bu bilgiler ışığında, ülkemizde CAİ'lerinde (ve aynı zamanda tüm nozokomiyal infeksiyonlarda) sık rastlanan Gram pozitif etkenlerin antimikrobiyal direnci dikkate alındığında; en önemli sorunun, stafilokoklardaki metisilin direnci olduğu görülmektedir. Metisiline direnç oranlarının yüksek olması, vankomisin kullanımını, bu da bugün için stafilokok ve enterokoklarda tehlikeli boyutlarda olmayan vankomisin direncini arttırabilecektir. Bu nedenle hem metisiline dirençli stafilokoklara yönelik önlemler dikkatle uygulanmalı ve hem de her iki bakteri cinsinde vankomisin direnci sürekli olarak izlenmelidir.

KAYNAKLAR

- Adalati R, Yılmaz Döşoğlu N, Akalın N: Hastanede yatan hastaların yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32:35-9.
- Altıparlak Ü, Aktaş F, Çelebi S: Yara kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2001;15: 158.
- Altıparlak Ü, Uslu H, Kireççi E, Aktaş F: Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2002;16:69-72.
- Altun B, Kocagöz S, Haşcelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S: Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilokok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33: 8-11.
- Arman D, Tural D: Yara örneklerinden izole edilen MRSA suşlarının trimetoprim-sulfametoksazole ve bazı antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, ANKEM Derg 1996;10:428-32.
- Atay T, Biçmen M, Gülay Z: Klinik örneklerden izole edilen enterokoklar ve antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2002;16:104.
- Bannerman TL: Staphylococcus, Micrococcus and other catalase positive cocci that grow aerobically "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenenbaum RH (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8th ed" kitabında s. 384-404, ASM Press, Washington, D.C. (2003).
- Barie P S: Antibiotic-resistant gram-positive cocci: implications for surgical practice, World J Surg 1998;22:118-26.
- Baysal B, Tuncer İ, Erayman B, Arslan U: Klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının fusidik asit ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, İnfeksiyon Derg 2003;17:27-30.
- British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association: Revised guidelines for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in hospitals, J Hosp Infect 1992;39:253-90.
- Büyükbaba Ö, Nakipoğlu Y, Katrancı H, Derbentli Ş, Güler N: S.aureus suşlarında çeşitli antibiyotiklere ve klorheksidine direnç, ANKEM Derg 1998;12:70-6.
- Centers for Disease Control and Prevention: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report, data summary from October 1986-April 1996, Issue May 1996, Am J Infect Control 1996;24:380-8.
- Chambers HF: The changing epidemiology of Staphylococcus aureus?, Emerg Infect Dis 2001;7:178-82.
- Climo MW, Archer GL, Monroe S: Vancomycin-resistant Gram-positive pathogens: potential approaches for prevention and control, "Wenzel RP (ed): Prevention and Control of Nosocomial Infections, 4th ed" kitabında s. 169-85, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2003).
- Cookson B: Methicillin resistant Staphylococcus aureus in the community: new battlefronts, or are the battles lost?, Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:398-403.
- Çaylan R, Üstünakın M, Kadimov V, Aydın K, Köksal İ: Klinik örneklerden izole edilen enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozit direnci ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması, ANKEM Derg 2002;16:105.
- Değerli K, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Sezgin C, Kurutepe S: Klinik örneklerden soyutlanan Staphylococcus aureus suşlarının çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 1999;13:98.
- Demir M, Kaleli İ, Cevahir N, Mete E: Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan Staphylococcus aureus suşlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2003;17:56-9.
- Derbentli Ş: Stafilokok ve enterokoklarda duyarlılık deneylerinin özellikleri, ANKEM Derg 1996;10:211-9.
- Derbentli Ş: Çoğul antibiyotik dirençli enterokoklar ve hastanelerdeki önemi, Aktüel Tıp Derg 2002;7:5-8.
- Derbentli Ş, Katrancı H, Nakipoğlu Y: Yoğun bakım, hematoloji ve onkoloji ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen Enterococcus türlerinde antimikrobiyal maddelere direnç, 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Özet Kitabı, TO57, Antalya (1999).
- Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ et al: Survey of infections due to Staphylococcus species: Frequency of occurrence and antimicrobial

- susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific Region for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999, *Clin Infect Dis* 2001;32 (Suppl 2):S114-21.
23. Esen Ş, Sümbül M, Barut Ş, Eroğlu C, Sanıç A, Leblebicioğlu H: Glikopeptid, beta-laktam ve aminoglikozit grubu antibiyotiklerin enterokoklara in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2001; 15:59-63.
 24. Fidan I, Mut Beğendik F, Erer D, Türet S, Sultan N: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının metisilin ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2000;14:60-4.
 25. Güleröğlu S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş: Metisiline dirençli stafilocoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, *ANKEM Derg* 2002;16:457-62.
 26. Gülsoy Ö, Kocazeybek B, Arıttürk S: Cerrahi yoğun bakım ünitelerinden izole edilen enterokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ile yüksek düzey aminoglikozit direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 2002;16:969.
 27. Gürler N, Kaygusuz A, Öngen B, Öksüz L, Karayay S, Töreci K: Cerrahat, yara ve doku örneklerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobik maddelere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 1998;12:117.
 28. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K: A new class of genetic element, *Staphylococcus cassette chromosome mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 1549-55.
 29. Kaygusuz S, Meriç PA, Köksal İ, Öksüz R, Kostakoğlu U: Değişik klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının fusidik asit duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2000;14:39-44.
 30. Kocazeybek B, Sönmez B, Bayındır O ve ark: Kardiyak cerrahiden sonra yara infeksiyonlarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2000;14: 55-9.
 31. Koç AN, Evrensel N, Kaymakçı G, Sümerkan B: *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci, meropenem ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık, *ANKEM Derg* 1996;10:433-7.
 32. Köksal F, Samastı M: Kan kültürlerinden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2002;16:10-3.
 33. Mamal Torun M, Bahar H, Altınkum S, Yüksel P: Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozit ve vankomisin direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 1999;13:105.
 34. Mamal Torun M, Bahar H, Özcan N, Yüksel P: Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç durumları, *ANKEM Derg* 1998;12:103.
 35. Moaddab SR, Töreci K: Enterokok suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 1999;13:104.
 36. Mutnick AH, Biedenbach DJ, Jones RN: Geographic variations and trends in antimicrobial resistance among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46:63-8.
 37. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K et al: Comparison of community and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection, *JAMA* 2003;290: 2976-84.
 38. Öngen B, Otağ F, Gürler N, Töreci K: Klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarında fusidik asit ve diğer antimikrobik maddelere direnç, *ANKEM Derg* 2000;14:36-8.
 39. Rennie RP, Jones RN and the SENTRY Program Study Group (North America): Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:287-93.
 40. Reverdy ME, Jarraud S, Bobin Dubreux S et al: Incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in two French hospitals, *Clin Microbiol Infect* 2001;7:267-72.
 41. Roy MC: Operating room, "Wenzel R, Edmond M, Pittet D et al (eds): A Guide to Infection Control in the Hospital" kitabında s.63-6, B.C. Decker Inc, London (1998).
 42. Roy MC: Modern approaches to preventing surgical site infections, "Wenzel RP (ed): Prevention and Control of Nosocomial Infections, 4th ed" kitabında s. 369-84, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2003).
 43. Seyhan C, Erkan F, Derbentli Ş, Nakipoğlu Y: İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1997'de *Staphylococcus aureus* taşıyıcılık oranı ve metisilin direnci, *ANKEM Derg* 1998;12:168.
 44. Stefani S, Varaldo PE: Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe, *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1179-86.
 45. Teixeira LM, Facklam PR: *Enterococcus*, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8th ed" kitabında s. 422-33, ASM Press, Washington, D.C. (2003).
 46. Wilson MA: Skin and soft-tissue infections: impact of resistant gram-positive bacteria, *Am J Surg* 2003;186/5A:35S-41S.
 47. Witte W: Antibiotic resistance in Gram-positive bacteria:epidemiological aspects, *J Antimicrob Chemother* 1999;44(Suppl 1):S1-9.
 48. Wong ES: Surgical site infections, "Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control" kitabında s. 154-75, Williams and Wilkins, London (1996).
 49. Yıldız Seyrek F, Özbilge H, Uzala Mızraklı A: Stafilocok suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2003;17:10-2.
 50. Ziglam HM, Finch RG: Limitations of presently available glycopeptides in the treatment of Gram-positive infection, *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl 4):53-65.