

# DİRENÇLİ GRAM POZİTİF KOK İNFEKSİYONLARININ TEDAVİ VE YÖNETİMİ

Kenan HIZEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA  
khizel@hotmail.com

## ÖZET

Standart antibiyotiklere karşı geliştirdikleri direnç nedeniyle Gram pozitif bakterilerin oluşturduğu ciddi enfeksiyonların tedavisi giderek güçleşmektedir. Geçmişte metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus*, penisilin-dirençli enterokok türleri ve penisilin-dirençli *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidler önemli bir yere sahipken, günümüzde bu antibiyotiklere karşı giderek azalan bir duyarlılık söz konusudur. Metisilin ve sonrasında vankomisine dirençli stafilokok ve enterokoklar sıklıkla sağlık ilişkili enfeksiyonlardan izole edilmekle birlikte toplumda da görülmeye başlanmıştır. Bu direnç oranı yüksek bakterilerle mücadele etmenin başlıca iki yolu; etkili yeni antibiyotiklerle tedavi ve çevreye yayılmalarının engellenmesidir. Bu sunumda son yıllarda kullanıma giren daptomisin, tigesiklin, linezolid gibi yeni antibiyotiklerin de yer aldığı tedavi seçenekleri tartışılmış, korunma önerileri sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Gram pozitif kok, MRSA, tedavi, VRE

## SUMMARY

### Treatment and Management of Infections Caused by Resistant Gram-positive Cocci

As a result of the emergence of the resistance to the standard antibiotics, the treatment of the infections caused by Gram-positive cocci has been difficult. In the past, glycopeptides were the drug of choice for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, and penicillin-resistant *Enterococcus spp.*, but now, these organisms have reduced susceptibility or frank resistance to vancomycin. Methicillin- and also vancomycin-resistant Gram-positive microorganisms were a problematic cause of hospital-acquired infections, also spreading into the community. There are two general approaches to waging this war: treatment with new antimicrobial agents such as daptomycin, tigecycline and linezolid, and control of spreading. In this presentation, management strategies and recommendations are discussed to prevent infections caused by these resistant Gram-positive microorganisms.

**Keywords:** Gram-positive cocci, MRSA, treatment, VRE

Çeşitli organlarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilen Gram pozitif koklarda giderek artan sıklıkta görülen antibiyotik direnci, tedavi yetmezliklerine ve sonuçta artan oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Koagülaz negatif stafilokoklar başta olmak üzere diğer bazı Gram pozitif koklar da insan sağlığını tehdit etmeyi sürdürmekle birlikte, bu çalışmada son yıllarda direnç oranları hızla artan ve dolayısıyla tedavisinde ciddi güçlüklerin yaşandığı stafilokok, enterokok ve pnömokoklarda gözlenen antibiyotik direnci ve bu özelliğe sahip bakterilere karşı tedavi ve korunma önerileri vurgulanmıştır.

### *Staphylococcus aureus*

*S.aureus* geçmişte önce penisilin, sonrasında penisilinaza dirençli antibiyotiklerin kullanıma girmesinden kısa süre sonrasında her iki antibiyotik grubuna da hızla direnç geliştiren ve cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, osteomyelit, bakteremi ve endokardit gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olan bir bakteridir. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) olarak adlandırılan ve tüm beta-laktamlara dirençli suşlar başlangıçta yalnız hastane ortamında tanımlanmışken ilerleyen zaman içerisinde toplum kaynaklı enfeksiyonlardan da izole edilme-ye başlanmıştır<sup>(6)</sup>. Toplum kaynaklı MRSA suşla-

rının, tedavide kullanılacak antibiyotikler açısından, hastane kaynaklı ya da yeni ismiyle sağlık hizmetiyle ilişkili MRSA izolatlarından başlıca farkı trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, kinolon ve makrolidlere duyarlı olabilmeleridir. Sağlık ilişkili infeksiyonlarda ise tedavi seçenekleri glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin), daptomisin, linezolid ve tigesiklin-dir<sup>(2)</sup>.

Glikopeptidlerin iyi ve kötü yanlarıyla eskiden beri biliniyor olmaları ve kutu maliyetlerinin nispeten düşük olması bu grup antibiyotiklerden kolay vazgeçilemeyeceğinin en büyük nedenleridir. Ancak son yıllarda, glikopeptidlere orta derecede duyarlı *S.aureus* (GISA) ve vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) suşlar bildirilmeye başlanmıştır. MİK değeri vankomisine 8-16 mg/L, teikoplanine 16 mg/L olan suşlar GISA, MİK  $\geq$  32 mg/L olanlar VRSA olarak tanımlanmaktadır.

Metisiline dirençli *S.aureus* suşlarına bağlı infeksiyonların tedavisinde, daha az istenmeyen etkiye sahip olmaları ve farmakokinetik ve farmakodinamik üstünlükleri nedeniyle glikopeptidler dışındaki seçenekler giderek daha çok gündeme gelmektedir<sup>(6)</sup>. Örneğin linezolid akciğer dokusunda yüksek yoğunluğa ulaşabilmekte, yüksek bakterisidal özelliğe sahip daptomisinin bakteremi ve sağ kalp endokarditinde glikopeptidlere göre daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tigesiklinin, MRSA'ya ek olarak pek çok Gram negatif enterik bakterilere de etkili olması nedeniyle karın içi infeksiyonlarda tek başına kullanılabilme olanağı vardır<sup>(13)</sup>. 2009 yılında yenilenen İngiliz MRSA tedavi ve korunma rehberinde, yerel verilerin glikopeptidlere direnci göstermesinde ya da önceden MRSA saptanmış nötropenik sepsisli bir hastada kateter infeksiyonu varlığında glikopeptid dışı antibiyotiklerin ilk seçenek olması gerektiği belirtilmektedir<sup>(4)</sup>.

Belli başlı MRSA infeksiyonlarının tedavisinden birkaç cümle söz edilecek olursa; hastanede yatış gerektiren ciddi ve bakteremi riski taşıyan cilt infeksiyonlarında linezolid ve daptomisin giderek glikopeptidlerin önüne geçmektedir<sup>(8)</sup>. Kemik eklem infeksiyonlarında glikopeptidler hâlâ ilk seçenek iken gerekli durumlarda rifampisin ya da fusidik asitle kombinasyonları

önerilmektedir. MRSA bakteremisinde glikopeptid ya da linezolid ilk seçenek iken daptomisinin de kullanılabileceği belirtilmektedir<sup>(11)</sup>. Daptomisinin menenjit ve ensefalit olgularında vankomisine üstünlüğünü gösteren çalışmalar olmasına karşın kılavuzlarda bu tür bir öneri henüz yer almamaktadır<sup>(4)</sup>.

**Korunma:** Dirençli *S.aureus* infeksiyonlarından korunmak için öncelikle el hijyenine büyük önem verilmelidir. Ek olarak kolonize hastaya temas izolasyonu yapılmalı, hasta ve ortama dekolonizasyon işlemleri uygulanmalıdır. Taşıyıcılık araştırması için rutin kültür önerilmemekle birlikte salgın durumlarında kaynağın saptanması için yapılabilir. Son altı ay içinde antibiyotik kullanmış, uzun süre hastanede yatmış, diyabetik ve diyaliz hastaları gibi yüksek riskli hastalarda aktif sürveyansı öneren kılavuzlar bulunmaktadır<sup>(7)</sup>. MRSA kolonize hastanın başka bir merkeze naklinde ya da yeniden hastaneye kabulünde durumu denetlenmeli ve gerekirse temas önlemleri alınmalıdır.

MRSA taşıyıcılığının yok edilmesinde hâlâ net bir öneri bulunmamaktadır. Topikal mupirosin sonrası mupirosine dirençli suşlar ortaya çıkabilmektedir. Klorheksidin ya da fusidik asit içeren pomad, etkenin direnç durumuna göre verilebilecek diğer antibiyotiklerdir. 2011 yılında yapılan ve son 30 yıldaki verileri derleyen bir çalışmada, artroplasti, katarakt operasyonu ve meme cerrahisinde ve özellikle obez olguların abdominal cerrahisi öncesinde topikal antibiyotik uygulamasının yararlı olabileceği belirtilmiştir<sup>(10)</sup>. Yineleyen MRSA taşıyıcılığı olanlarda ya da MRSA prevelansı yüksek sağlık merkezlerinde, cerrahi alan infeksiyonundan korunmak amacıyla işlem öncesi glikopeptid profilaksisi de önerilmektedir.

### Enterokoklar

Enterokoklar gastrointestinal sistemin normal florası içinde yer alan bakterilerdir. Enterokoklar önceleri daha çok endokardit etkeni olarak tanımlanırken, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve komplike hasta sayısındaki artışla birlikte hastanelerdeki üriner sistem ve cerrahi alan infeksiyonları ve bakteremilerden de artan sıklıkta sorumlu tutulmaya başlanmıştır. Enterokokları günümüzde önemli hâle geti-

ren diğer durum, antibiyotiklere karşı artan dirençleridir. İnsanlarda en sık enfeksiyona neden olan suş *Enterococcus faecalis* iken, antibiyotik direnci özellikle *Enterococcus faecium* suşlarında karşılaşılan ciddi bir sorundur.

Çoğu antibiyotiğe intrinsek direnci olan enterokokların tedavisinde trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, rifampisin ve makrolidler önerilmemektedir<sup>(15)</sup>. Kinolonlara karşı tek başına kullanıldıklarında hızla direnç geliştiği gözlemlendiğinden, duyarlı olduğu gösterilmeden ampirik olarak tek başına bir kinolon kullanılmamalıdır. Enterokoklarda ampisilin, aminoglikozid ve son yıllarda giderek artan sıklıkta glikopeptid direnci de gözlenmektedir. Vankomisine dirençli enterokokların, aynı zamanda tüm penisilin ve aminoglikozidlere karşı yüksek düzeyde dirençleri vardır. Vankomisine dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlardaki tedavi seçenekleri bir glikopeptid ile birlikte aminoglikozid ve/veya bir ampisin gibi bir kombinasyon ya da linezolid, daptomisin, tigesiklin gibi daha yeni antibiyotiklerdir<sup>(3)</sup>.

İlk kez 1980'li yıllarda saptanan vankomisin dirençli enterokok suşlarının neden olduğu enfeksiyonlar tipik olarak kolonizasyon sonrası gelişmektedir. Bunun nedeni, enterokokların virulanslarının düşük olmasına karşın, elverişsiz ortamlarda uzun süre canlılıklarını sürdürebilme özellikleridir. Kolonizasyon için riskli hasta grupları; ağır hastalığı olanlar, sağlık merkezinde uzun süre yatanlar, uzun süre antibiyotik tedavisi alanlar ve immün direnci düşüklüdür<sup>(15)</sup>. Kolonize hasta kendisi için olduğu kadar çevresindeki diğer hastalarda gelişebilecek enfeksiyonlar için de ciddi bir risk faktörüdür.

**Korunma:** VRE hastane ortamlarında rutin temizlik yöntemlerine oldukça dayanıklı olup, hasta odalarında ve hasta ile temas eden aletlerde varlığını uzun süre sürdürebilir. Daha önce VRE ile kolonize bir hastanın kalmış olduğu ve sonra uygun temizlik yapılmamış bir odada yatmak başlı başına bir risk faktördür. Bu nedenle el hijyeninin de eşlik ettiği yüzey, alet ve çevre temizliği korunmada çok önemlidir.

### *Streptococcus pneumoniae*

Tüm dünyada *S.pneumoniae* suşlarında penisiline duyarlılık giderek azalmaktadır. Bu

durum özellikle *S.pneumoniae*'nin neden olduğu menenjitte mortalitenin artmasına yol açmaktadır. Penisiline duyarlı olmayan pnömokok suşları için başlıca risk faktörleri; ileri yaş, son üç ayda antibiyotik kullanımı, alkolizm ve immün yetmezliktir<sup>(14)</sup>. Makrolidlere karşı gelişen direnç ise başta bakteremi ve pnömoniler olmak üzere toplum kaynaklı enfeksiyonlarda tedavi sorunlarına yol açabilmektedir. Kinolon direnci henüz oldukça düşük gözlenmekle birlikte levofloksasine duyarlılığın giderek azaldığını vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır. Bu durumun önceden kinolon kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gelecek için korkutucu diğer bir sorun, Asya ülkelerinden başlayıp diğer kıtalara yayılma eğilimi gösteren, beta-laktam, makrolid, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol ve kinolon gruplarından en az üçüne dirençli pnömokok suşlarıdır<sup>(12)</sup>.

Penisiline azalmış duyarlılığa sahip pnömokok suşlarında üçüncü kuşak sefalosporinler ilk akla gelen seçenektir. Çoklu ilaça dirençli suşlarda ise tedavi seçeneği azalmaktadır ve in-vitro duyarlılık sonucuna göre moksifloksasin, levofloksasin, telitromisin, tigesiklin ve meropenem gibi antibiyotiklerle tedavi yoluna gidilmelidir<sup>(9)</sup>.

**Korunma:** Korunmada ilk akla gelen, risk gruplarının aşılansıdır. Salgın durumlarında azitromisinin kullanıldığı yayınlar vardır<sup>(1)</sup>.

Sonuç olarak, hangi bakteri olursa olsun dirençli suşların eradikasyonu amacıyla güncel bilgiler temelinde en uygun antibiyotik tedavisi seçilmelidir. Bu mikroorganizmaların yayılımını önlemek için de, temel eğitim ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum, uygun antibiyotik kullanımı, el temizliği, infekte ya da kolonize hastaların izlemi, gereksiz temastan kaçınılması ve hastanede kalış süresinin kısaltılması gibi konulara gerekli önem verilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Balicer RD, Zarka S, Levine H et al. Control of *Streptococcus pneumoniae* serotype 5 epidemic of severe pneumonia among young army recruits by mass antibiotic treatment and vaccination, *Vaccine* 2010;28(34):5591-6.

2. Banwan K, Senok AC, Rotimi VO. Antibiotic therapeutic options for infections caused by drug-resistant Gram-positive cocci, *J Infect Public Health* 2009;2(2):62-73.
3. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1126-36.
4. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom, *J Antimicrob Chemother* 2009;63(5):849-61.
5. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug, *Int J Infect Dis* 2010;14(Suppl 4):S7-11.
6. Koomanachai P, Crandon JL, Nicolau DP. Newer developments in the treatment of Gram-positive infections, *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(17):2829-43.
7. Lin MY, Hayden MK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus: recognition and prevention in intensive care units, *Crit Care Med* 2010; 38(8 Suppl):335-44.
8. Logman JFS, Stephens J, Heeg B et al. Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections, *Curr Med Res Opin* 2010;26(7):1565-78.
9. Manfredi R, Sabbatani S. Novel pharmaceutical molecules against emerging resistant gram-positive cocci, *Braz J Infect Dis* 2010;14(1):96-108.
10. McHugh SM, Collins CJ, Corrigan MA, Hill ADK, Humphreys H. The role of topical antibiotics used as prophylaxis in surgical site infection prevention, *J Antimicrob Chemother* 2011. doi:10.1093/jac/dkr009.
11. Paul M, Kariv G, Goldberg E et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(12):2658-65.
12. Song JH, Chung DR. Respiratory infections due to drug-resistant bacteria, *Infect Dis Clin North Am* 2010;24(3):639-53.
13. Tverdek FP, Crank CW, Segreti J. Antibiotic therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care, *Crit Care Clin* 2008;24(2):249-60.
14. Varon E, Mainardi JL, Gutmann L. *Streptococcus pneumoniae*: still a major pathogen, *Clin Microbiol Infect* 2010;16(5):401.
15. Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-resistant enterococci: colonization, infection, detection, and treatment, *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):529-36.



*Eş Zamanlı Oturum: Panel 2 sunuları*

**AĞZIMIZ YÜREĞİMİZDE: AĞIZ KRONİK İNFEKSİYONU YA DA  
İNFLAMASYONU İLE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ**

Yöneten: **Güven KÜLEKÇİ**

- Periodontal hastalık: Sistemik parametreler  
**Serdar ÇİNTAN, Dilek GÜVENÇ**
- Periodontitis ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık  
**Aslan Y. GÖKBUGET**
- Apikal periodontitis - kardiyovasküler hastalık  
**Oktay DÜLGER, Güven KÜLEKÇİ**
- Diş hekimliğinde kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesi  
**Güven KÜLEKÇİ**