

# STAFİLOKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Halûk ERAKSOY

*Antibiotic-resistant staphylococci: an overview.*

## GİRİŞ

Stafilokoklar doğada son derece yaygın olarak bulunan bakterilerdir. İnsanda en sık karşılaşılan bakteriler arasında da en önlere yer alırlar. Konuk durumunda buldukları konakla ilişkileri açısından yine son derece çetrefil bir durum gösterirler. Bir yanda hiçbir zararları dokunmadan komensal olarak yaşarlarken bir yandan da yüksek bir morbidite ve mortaliteye yol açan aşırı bir patojenite sergileyebilirler (4).

Tıpkı 40 yıl önceki penisilin çağının başlarında olduğu gibi stafilokoklar bugün de birçok sorun yaratmaktadır. Günümüzde hem hastane çevresinde, hem hastane dışında etken olan en önemli patojenlerden biri, belki de birincisi stafilokoklardır. Örneğin birçok ülkede nozokomiyal bakteriyemi etkenlerinin başında stafilokoklar gelmektedir; ayrıca toplumda edinilen infeksiyonların, ciddi ve kronik deri-yumuşak doku ve posttravmatik infeksiyonların en sık nedeni stafilokoklardır. *Staphylococcus aureus*, endokardit, pnömoni, bakteriyemi, osteomyelit ve septik tromboflebit gibi yaşamı tehdit edebilen birçok hastalıktan sorumlu olabilir. Gerçekten stafilokoklar arasında klinik sorun yaratan başlıca tür, hemen her dönemde *S.aureus* olmuştur (23). Ancak son yıllarda koagülaz-negatif stafilokokların neden olduğu infeksiyonların listesi oldukça kabarıklaşmıştır. Özellikle eklem ve valvül protezlerinin implante edildiği, beyin-omurilik sıvısı şantları olan veya sürekli kateter uygulanan hastalarda ve habis bir hematolojik hastalığı olanlarda koagülaz-negatif stafilokoklar başlıca patojenler haline gelmiştir (17).

İşte bir yanda adeta baş kaldıran bu yeni patojenler, bir yanda da inatçı patojen *S.aureus*... Stafilokok infeksiyonları mikrobiyolojik, klinik, diyagnostik veya terapötik yönden her gün yeni bir özellik göstermekte; infeksiyolojinin gündeminde sürekli olarak yer almaktadır.

---

İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çapa, İstanbul.

## PENİSİLİN AZ YAPIMI

Gerek *S.aureus* gerekse koagülaz-negatif stafilocoklarla ilgili sorunların birincisi, bu bakterilerin, geliştirilen birçok antibiyotiğe direnç kazanma yeteneklerinin çok fazla oluşudur. Aslında *S.aureus* intrinsek olarak neredeyse tüm antibiyotiklere duyarlıdır. Bunun bazı istisnalarını belirtmek gerekirse, polimiksinler, spektinomisin, nalidiksik asid ve benzerleri (sinoksasin, okzolinik asid, pipemidik asid, flumekin) ve bazı semisentetik beta-laktam antibiyotikler (temosilin, aztreonam, mesillinam) sayılabilir. Ayrıca üçüncü kuşak sefalosporinlerin minimal inhibitör konsantrasyonları birinci kuşağa göre önemli ölçüde yüksektir; bu nedenle ciddi stafilocok infeksiyonları için üçüncü kuşak sefalosporinler uygun değildir (15).

Antibiyotik çağının başlarında stafilocok infeksiyonları penisilin ile başarılı bir biçimde tedavi edilmiştir. Ancak stafilocoklar, o günlerin mucizevi drogu sayılan bu antibiyotiği tahrip eden penisilinaz adlı enzimi üretmekte geç kalmamıştır. Penisilinaz, ekstrakromozomal bir DNA parçası ya da plazmid tarafından kodlanan ve penisilin varlığında üretilen, yani indüklenebilen bir enzimdir. Penisilinaz veya daha geniş anlamda beta-laktamaz adı verilen bu enzim, penisilini ve benzer antibiyotikleri, bakteriye zarar vermesine fırsat bırakmadan kimyasal olarak inaktive etmektedir (19).

Stafilocoklarda penisilin G direncinin nasıl ortaya çıktığını; stafilocokların penisilinaz yapımını kodlayan plazmidleri nereden ve nasıl edindiklerini bilmiyoruz. Ancak penisilinaz oluşturan stafilocoklar, penisilin keşfinden önce de vardı. Örneğin 1940'tan önce izole edilip saklanmış bazı suşların penisilinaz yaptığı saptanmıştır (16). Aslında penisilin, doğada *Penicillium* türlerince oluşturulan bir ürün olduğuna göre bazı mikroorganizmaların bu bileşikle eskiden beri tanışması ve bunu inaktive edecek yolları öğrenmesi olasıdır.

## METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOKLAR

Penisilin direncine bağlı klinik sorunları ilk kez 1950'lerde ortaya çıkmıştır. Penisilinaz oluşturan suşlar hastane içinde selektif bir avantaj elde etmiştir. Dahası, infeksiyonun yayılması önlenemediği zaman hastaneler bile kapatılmıştır. Bu sorunun çözümü için beta-laktam halkasının penisilinaza dayanıklı hale getirilmesi düşünülmüş ve bu amaçla doğal penisilin molekülüne önce iki hidroksimetil grubu eklenerek metisilin geliştirilmiştir. Penisilinaza dayanıklı penisilinlerin ilk temsilcisi olan metisilin ile stafilocok infeksiyonlarına karşı başlangıçta başarılı ve sevindirici sonuçlar alınmıştır. Ancak çok geçmeden stafilocokların metisiline de dirençli olabilecekleri anlaşılmıştır (22).

Dünyada metisiline dirençli stafilokokların ilk olarak bildirildiği ülkelerden biri de Türkiye'dir (6).

Stafilokoklarda metisiline direnç sorunu, ciddi olarak ilk kez İngiltere'de bir hastane salgınıyla 1963'te baş göstermiştir (24). Bundan sonra çeşitli Avrupa ülkelerinde metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA)'a bağlı nozokomiyal salgınlar görülmüştür. Bazı Avrupa hastanelerindeki *S.aureus* suşlarının yarısına yakınında metisilin direnci ortaya çıkmıştır. MRSA'un tek bir klondan türediği ve dünyaya yayıldığı ileri sürülmektedir (22).

Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarına ilişkin en dikkatli gözlemlerin yapıldığı ülkelerin başında Amerika Birleşik Devletleri gelmektedir. Bu ülkedeki ilk nozokomiyal salgınlar 1970'lerde büyük üniversite hastanelerinde görülmüştür (2). İnfekte hastaların çoğu uzun süre hospitalize edilmiş, pek çok antibiyotik verilmiş ve muhtemelen ameliyat veya başka bir invazif girişim geçirmiş kişilerdir. Bu özel konakların dışında direnci yerinde olan hastaların infeksiyonları genellikle metisiline duyarlı suşlarla olmaktadır. Bu nedenle MRSA'un daha az virülan olduğu da ileri sürülmüştür. 1980'lerde ise MRSA infeksiyonları küçük hastanelere de yayılmış; rehabilitasyon merkezlerinde ve toplum içinde bile görülmeye başlanmıştır (25).

#### METİSİLİN DİRENCİNİN KAYNAKLARI

Metisiline dirençli stafilokoklar, ilk olarak kolonize veya infekte bir hasta bir kurumdan geçtiği zaman çapraz infeksiyon şeklinde ortaya çıkabilir ya da aşırı antibiyotik kullanımına bağlı olarak dirençli suşlar gelişebilir ve bunlar hastane içine yayılır (5, 12).

Metisiline dirençli stafilokoklar, bir hastane içinde bir kez endemik hale geçerlerse artık kronik bir problem halini almaktadır. Üstelik toplum içine yayılmak için hastaneleri sanki bir karargâh gibi kullanmaktadır (5, 9, 25). Dekübitüs ülserleri, yanıklar, cerrahi yaralar ve kronik dermatit gibi birtakım deri lezyonları metisiline dirençli stafilokokların bir hastanede yerleşmesini kolaylaştıran faktörler arasındadır. Ayrıca hastalar ve personel arasındaki nazal taşıyıcılık da unutulmamalıdır. Metisiline dirençli stafilokokların hastane içi yayılmasında en önemli araç, hastane personelinin elleridir; geçici olarak kolonize olan ve yeterince yıkanmayan eller, hastadan hastaya direkt temas yoluyla bulaşmayı sağlar (25). Metisiline dirençli stafilokokların yayılmasını önlemek için en etkin önlemler arasında, hastane personelinin özenle el yıkamasının yanı sıra, infekte veya kolonize hastaların izolasyonu veya izlenmesi ve bir an önce taburcu edilmesi, MRSA'un barındığı bilinen hastanelerden gönderilecek yeni hastalar gibi yüksek riskli bazı hastalarda sürveyans kültürleri yapılması sayılabilir (5).

## METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOK TAŞIYICILIĞI

Bir hastanede metisiline dirençli stafilokok infeksiyonu salgını çıkarsa ve standard önlemlerle kontrol altına alınamazsa kişiden kişiye bulaşma yönünden risk taşıyan kişiler belirlenmelidir. Metisiline dirençli stafilokok taşıyıcılarıyla teması olan doktor, hemşire ve diğer personelin burnundan ve deri lezyonlarından kültür için örnek alınmalıdır. Bu tarama da sonuç vermezse ve salgın sürerse çevresel kültür- lere ve personelin boğaz, eller, aksilla, rektum, ingüinal bölge gibi başka bölgelerinin kültürlerine başvurulmalıdır. Metisiline dirençli stafilo- koklarla kolonize hastane personelinin hastayla direkt teması önlen- melidir. Yoğun bakım ünitelerinin bir süre için yeni hasta kabul etme- mesi de bir önlem olabilir (25).

Taşıyıcıların tedavisinde sistemik antibiyotiklerin rolü tartışma- lıdır. Ancak tedaviden sonra taşıyıcılık sona erebilir ve bu bakterilere bağlı nozokomiyal salgınlar kontrol altına alınabilir. Bu nedenle stan- dard önlemlerle sona ermeyen salgınlarda bu yola da başvurulabilir. Taşıyıcılığın tedavisi için en etkin seçenek rifampisindir (30). Rifam- pisinin dış salgınlarda yüksek konsantrasyona ulaşması, fagositer hü- creler içinde yüksek düzeylere varması ve sekestre olmuş bakterileri de öldürmesi üstün yanlarıdır (13). Metisine dirençli stafilokoklar rifam- pisine son derece duyarlı olsalar bile çabucak direnç kazanabilirler. Nazal taşıyıcılara günde iki kez 300 mg oral rifampisin 5 gün süreyle verilebilir. Ko-trimoksazol de 80+400 veya 160+800 mg'lık tabletler halin- de 5 gün boyunca günde iki kez uygulanabilir. Rifampisin ile ko-trimok- sazol kombine olarak da verilebilir (27). Ayrıca, buruna günde üç kez topik olarak basitrasin uygulanmalıdır. Antibiyotik tedavisi sırasında hezkaklorofen veya klorheksidinli banyo ve şampuanlar da salık veril- mektedir. Tedaviden sonra kültürlerin yinelenmesi gerekir. Bazı has- talarda örneğin dekübitus ülserleri ve trakeostomi yerlerinde yapışkan bir sekresyonu olanlarda tedavi başarısız kalabilir; bunlarda ikinci bir tedavi uygulanması düşünülmelidir (12, 23).

## METİSİLİNE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Stafilokoklarda metisilin direnci iki ayrı mekanizma ile ortaya çı- kabilir. Daha yeni tanımlanan "borderline" veya "edinsel" direnç yal- nız *S.aureus* için söz konusudur. Bu suşlar, normal stafilokoksik peni- silinazı aşırı biçimde oluşturmaktadır. Her ne kadar semisentetik peni- silinler, penisilinaza dayanıklı olacak şekilde geliştirilmişse de böyle aşırı penisilinaz oluşturan suşlar, penisilinleri, özellikle de okzasilini inaktive edebilir (14). Bu mekanizmaya bağlı direnç plazmidle kodlanır ve beta-laktamaz inhibitörleriyle giderilebilir.

Stafilokoklarda metisilin direncine yol açan ikinci ve daha iyi bilinen mekanizma, *S.aureus*'ta da, muhtemelen koagülaz-negatif türlerde de en sık olan "heterorezistans" veya "intrensek direnç"tir (19). Böyle intrensek olarak metisiline dirençli suşlarda değişik bir penisilin bağlayan protein (PBP) vardır; PBP-2' veya PBP-2a olarak adlandırılan bu PBP'in beta-laktam antibiyotiklere afinitesi azdır. Enzimatik inaktivasyon söz konusu değildir. Ayrıca direnç kromozomal olarak kodlanmıştır ve çok stabil bir karakterdir (10, 26).

### METİSİLİN DİRENCİNİN BELİRLENMESİ

Metisiline dirençli stafilokok suşları, genellikle biri metisiline duyarlı, diğerleri daha küçük ve metisiline dirençli iki ayrı popülasyondan oluşmaktadır. Bunun nedeni, genetik olarak sahip olunan değişik bir PBP oluşturma yeteneğinin, fenotipik olarak aynı düzeylerde sergilenmeyişiştir (10, 26). Heterorezistans denen bu fenomeni ortaya koymak için duyarlılık testlerinde bazı modifikasyonlar yapılmalıdır. Bunlar arasında büyük inokulum, daha düşük sıcaklıkta ve uzun süreli inkübasyon, sodyum klorür eklenmesi ve nötral pH sayılabilir. Örneğin intrensek olarak dirençli bir suş, 37°C'de inkübe edilirse 10<sup>5</sup> - 10<sup>6</sup>'da ancak bir bakteri direnç sergileyecektir. Buna göre suş yanlış bir yorumla metisiline duyarlı olarak kabul edilecektir. Değişik PBP, tüm beta-laktam antibiyotiklere düşük afinite gösterir; bu nedenle tek tek alınan test sonuçları duyarlı olarak da çıksa laboratuvarın, metisiline dirençli stafilokokları, tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli olarak bildirilmesi yerinde olacaktır (10). Bu uygulamayı haklı kılacak pek çok klinik gözlem vardır (1, 2, 3).

### ÇOĞUL DİRENÇLİ STAFİLOKOKLAR VE VANKOMİSİN

MRSA yalnız tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli olmakla kalmayıp çoğunlukla başka antibiyotiklere karşı direnç sağlayan plazmidleri de içermektedir. Bir başka deyişle metisiline dirençli stafilokoklar çoğul dirençlidir. Bu nedenle MRSA infeksiyonlarının tedavisinde en seçkin drog vankomisindir. Şimdiye dek *S.aureus*'ta vankomisine in vitro direnç bildirilmemiştir (11). Ancak vankomisin de ideal bir ajan olduğu söylenemez. Özellikle endokardit vakalarında tedavi başarısızlıkları gözlenebilir. Bu durum vankomisinle inhibe olmasına karşın ölmeyen bazı toleran suşlara bağlanmıştır. Böyle durumlarda tedaviye rifampisin ve/veya gentamisin eklenebilir (3, 8, 28).

MRSA'a karşı rifampisin veya füsodik asid tek başına kullanılırsa hızla dirençli mutantlar gelişmektedir (7). MRSA infeksiyonlarında vankomisinine yerine yeni kinolonların seçilmesi düşünülebilir (18). Bir başka seçenek de ko-trimoksazol olabilir (29).

Koagülaz-negatif stafilokok suşlarının da pek çoğu çoğul dirençlidir. Üstelik direnç genleriyle *S.aureus*'a da bir kaynak oluşturur (20). Bir sürekli ambulatuar periton diyalizi hastasında peritonit etkeni olan bir *S.haemolyticus* suşunda vankomisin tedavisi sırasında direnç gelişmiştir (21). Bu durum ileride karşılaşacağımız tehlikelerin belki de ilk habercisi olmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Acar J F, Courvalin P, Chabbert Y A: Methicillin-resistant staphylococemia: Bacteriologic failure of treatment with cephalosporins, *Antimicrob Agents Chemother* 1970: 280 (1971).
- 2- Barrett F F, McGehee R Jr, Finland M: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital: Bacteriologic and epidemiologic observations, *N Engl J Med* 279: 441 (1968).
- 3- Chambers H F: Methicillin-resistant staphylococci, *Clin Microbiol Rev* 1: 173 (1988).
- 4- Cohen M L: *Staphylococcus aureus*: Biology, mechanisms of virulence, epidemiology, *J Pediatr* 108: 796 (1986).
- 5- Crossley K, Landesman B, Zaske D: An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin, and aminoglycosides. II. Epidemiologic studies, *J Infect Dis* 139: 280 (1979).
- 6- Çetin E T, Anđ Ö: Staphylococci resistant to methicillin ("celbenin"), *Br Med J* 2: 51 (1962).
- 7- Farber B F, Yee Y C, Karchmer A W: Interaction between rifampin and fusidic acid against methicillin-resistant coagulase-positive and negative staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 30: 174 (1986).
- 8- Foldes M, Muhro R, Sorrell T C, Shanker S, Toohey M: In vitro effects of vancomycin, rifampicin, and fusidic acid alone and in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 11: 21 (1983).
- 9- Haley R W, Hightower A W, Khabbaz R F, Thornsberry C, Martone W J, Allen J R, Hughes J M: The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in United States hospitals: Possible role of the house staff-patient transfer circuit, *Ann Intern Med* 97: 297 (1982).
- 10- Hartman B J, Tomasz A: Expression of methicillin resistance in heterogenous strains of *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 29: 85 (1986).
- 11- Levine J F: Vancomycin: A review, *Med Clin North Am* 71: 1135 (1987).
- 12- Locksley R M, Cohen M L, Quinn T C, Tompkins L S, Coyle M B, Kirihara J M, Counts G W: Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: Introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection, *Ann Intern Med* 97: 317 (1982).

- 13- Mandell G L, Vest T K: Killing of intraleukocytic *Staphylococcus aureus* by rifampin: In vitro and in vivo studies, *J Infect Dis* 125: 486 (1972).
- 14- McDougal L K, Thornsberry C: The role of beta-lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillins and cephalosporins, *J Clin Microbiol* 23: 832 (1986).
- 15- Musher D M: The gram-positive cocci: III. Resistance to antibiotics, *Hosp Pract* 23 (5): 105 (1988).
- 16- Parker M T, Lapage S P: Penicillinase production by *Staphylococcus aureus* strains from outbreaks of food poisoning, *J Clin Pathol* 10: 313 (1957).
- 17- Pfaller M A, Herwaldt L A: Laboratory, clinical and epidemiologic aspects of coagulase-negative staphylococci, *Clin Microbiol Rev* 1: 281 (1988).
- 18- Piercy E A, Barbaro D, Luby J P, Mackowiak P A: Ciprofloxacin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 128 (1989).
- 19- Sabath L D: Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in strains of *Staphylococcus aureus*, *Ann Intern Med* 97: 339 (1982).
- 20- Schaberg D S, Zervos M J: Intergeneric and interspecies gene exchange in gram-positive cocci, *Antimicrob Agents Chemother* 30: 817 (1986).
- 21- Schwalbe R S, Stapleton J T, Gilligan P H: Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci, *N Engl J Med* 316: 927 (1987).
- 22- Shanson D C: Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Hosp Infect* 2: 11 (1981).
- 23- Sheagren J N: *Staphylococcus aureus*: The persistent pathogen, (2 parts), *N Engl J Med* 310: 1368, 1437 (1984).
- 24- Stewart G T, Holt R J: Evolution of natural resistance to the newer penicillin, *Br Med J* 1: 308 (1963).
- 25- Thompson R L, Cabezudo I, Wenzel R P: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Ann Intern Med* 97: 309 (1982).
- 26- Utsui Y, Yokota T: Role of an altered penicillin binding protein in methicillin and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 28: 397 (1985).
- 27- Ward T T, Winn R E, Hartstein A F, Sewel D L: Observations relating to an inter-hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Role of antimicrobial therapy in infection control, *Infect Control* 2: 453 (1981).
- 28- Watanakunakorn C: Treatment of infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Ann Intern Med* 97: 376 (1982).
- 29- Yeldandi V, Strodtman R, Lentino J R: In-vitro and in-vivo studies of trimethoprim-sulphamethoxazol against multiple resistant *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 22: 873 (1988).
- 30- Zinner S H, Lagast H, Klastersky J: Antistaphylococcal activity of rifampin with other antibiotics, *J Infect Dis* 144: 365 (1981).