

## ÇOĞUL DİRENÇLİ STAFİLOKOKLARIN NEDEN OLDUĞU İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ

Kemal YÜCE

*Treatment of infections caused by multiple-resistant staphylococci.*

İdeal bir patojende olması gereken birçok özelliği bünyesinde toplayan stafilocoklar hekimliğin büyük sorunlarından biri olma özelliğini korumaktadır.

Antimikrobiklere karşı değişik mekanizmalarla etkili bir direnç oluşturan bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisi özen gerektiren bir durumdur. Başlıca direnç mekanizması olan, antibiyotiğin enzimatik inaktivasyonu, bu enzimlere dirençli antimikrobiklerin bulunması ile eski önemini biraz yitirmiştir. Fakat metisiline direnç adı altında beta-laktam antibiyotiklerin çok büyük bir bölümünü ve ayrıca diğer gruplarda bazı antibiyotikleri etki spektrumuna içine alan intrinsek direnç, bugün bir sorun haline gelmiştir. Çoğul dirençli stafilocok (ÇDS) diyebileceğimiz bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar gitgide artan bir sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. ÇDS'lar genelde hastane ortamında hızla yayılır, kolonize olur ve uygun ortamda infeksiyon oluşturur. ÇDS'ların neden olduğu infeksiyonlarda tedaviyi iki temel prensibe dayandırmakta yarar vardır:

I. Destek tedavisi.

II. Özgül tedavi

I. Destek tedavisi semptomatik tedavi ile birlikte infeksiyon kaynağının ortadan kaldırılmasını sağlayan girişimleri de kapsar. Bilindiği gibi çoğul dirençli *S.aureus* (ÇDSA) daha çok hastane ortamında yayılır ve pnömoni, endokardit, sepsis, osteomyelit gibi infeksiyonlara neden olur. Çoğul dirençli *S.epidermidis* (ÇDSE) suşları ise yine hastane ortamında ve daha çok ortopedik protezler, kateterlerin, şantların, kalp kapakçıklarının kontamine olması sonucu infeksiyon oluşturur (2).

Sistemik özgül tedavinin başarılı olabilmesi için bu kaynakların temizlenmesi, kateterlerin ve değişebilecek diğer protezlerin değiştirilmesi, abse durumu varsa absenin direne edilmesi, nekroze dokuların atılması gerekir.

Ayrıca ÇDSA'ların neden olduğu sistemik infeksiyonlarda çoğunlukla bazı hazırlayıcı nedenler olabilir (Diyabet, yaşlılık, immüno-supresyon gibi). Bu hazırlayıcı nedenleri mümkün olduğunca düzeltme çalışmalıdır.

II. Özgül tedaviyi de:

1) Lokal infeksiyonlar ve kolonizasyonun tedavisi,

2) Sistemik ağır infeksiyonların tedavisi olarak iki grupta incelemek olasıdır.

1) Lokal infeksiyonların veya kolonizasyonun tedavisinde daha çok oral antimikrobikler veya topikal ajanlar kullanılır. ÇDS'da beta-laktamların yanısıra aminoglikozidler, eritromisin, kloramfenikol, sülfamid ve bazen klindamisin de direnç vardır. ÇDS'larla oluşan lokal infeksiyonlarda veya kolonizasyonda başarıyla kullanılmış tedavi rejimlerinin birkaçı şöyle örneklenebilir: Minosiklin + rifampin, rifampin + trimetoprim, kinolon, novobiosin + rifampin (1,3,8).

Rifampin bilindiği gibi çok etkili bir antistafilokok ilaç olmasına rağmen tek başına kullanıldığında hızla direnç oluşumuna neden olur. Bu bakımdan yalnız kullanılmamalıdır. Topikal uygulamada klorheksidin, triklosan kullanılabilir (5,8).

2) Pnömoni, bakteremi, endokardit, iç organ ve boşluklarının abseli infeksiyonlarında, osteomyelitte, sistemik parenteral antistafilokokları kullanmamalıyız. Bunları şöyle sıralamak olasıdır:

Beta-laktam antibiyotiklerin büyük bir kısmı ÇDS'lara karşı in-vivo etkisizdir. Bir beta--

laktamin ÇDS'a etkili olabilmesi için PBP2a'ya yüksek afinitesi olması, ayrıca penisilinaza dirençli olması gerekir (6,7,10,13). Çünkü ÇDSA'ların büyük bir çoğunluğu penisilinaz sentez eder. İmipenem+silastatin bir dereceye kadar bu özellikleri taşır (4). Yalnız bu antibiyotikle bu konuda olan deneyimlerimiz sınırlıdır ve bugünkü özellikleri ile 1.sıra için düşünülemez. Ampisilin, amoksisilin, sefamendol PBP2a'ya yüksek afinite ile bağlanan beta-laktamlardır (6,7). Fakat bunlar da, özellikle ilk ikisi beta-laktamaza duyarlıdır. Bu nedenle gerek ampisilin, gerek amoksisilin bir beta-laktamaz inhibitörü ile kombine edildiklerinde etkili olabilirler (10,13). Yapılan in-vitro çalışmalar bu kombinasyonların ÇDSA'lara etkili olduğunu göstermiştir. İn-vitro sonuçların böyle olumlu olmasına karşılık in-vivo çalışmalardan (hayvan deneyleri) çıkan sonuçlar farklıdır. Bazı araştırmacılar ÇDSA ile oluşturulan endokarditlerin tedavisinde amoksisilin+klavulanat veya ampisilin+sulbaktam uygulamaları ile % 80'e varan başarılı sonuçlar almışlardır (10,13,15). Diğer taraftan başka bir araştırma grubu, benzer koşullarda aynı kombinasyonlarla % 30'luk bir başarı elde etmişlerdir (6,7). Burada, beta-laktamaz inhibitörlerinin konsantrasyonu önemli görülmektedir. Amoksisilin+klavulanatın 5/1 kombinasyonunda başarı % 30 iken, 5/2 kombinasyonda % 50, 5/5 kombinasyonda % 90'a varmıştır (13).

Bu konu henüz tam anlamıyla berraklaşmış değildir. Bununla beraber seçenek olarak daima hatırdta tutulmalıdır. ÇDS'larla oluşan sistemik infeksiyonlarda kinolonların yeri tartışmalıdır. Gözlemler ÇDSA'ların % 25-27'sinin siprofloksasine dirençli olduğunu göstermiştir (11). Ayrıca siprofloksasine dirençli olan 105 ÇDSA suşunun ülkemizde lisanslı tüm kinolonlara dirençli olduğu fakat yeni sentez edilen bazılarında duyarlı olduğu ortaya çıkmıştır (9). Bu nedenle ÇDSA'ların neden olduğu sistemik infeksiyonlarda kinolonları da ilk sırada düşünemeyiz. Rifampin ÇDSA infeksiyonlarında çok etkilidir. Yalnız daha önce değindiğimiz gibi kombinasyon içinde verilmelidir (12). En etkili kombinasyonlardan biri rifampin+vankomisin'dir (14).

Bugün ÇDSA'nın neden olduğu sistemik infeksiyonların tedavisinde vankomisin 1.sırayı doldurmaktadır. Uzun yıllardan beri kullanılmasına ve bir miktar tolerans oluşmasına rağmen henüz dirençli suşlar pek izole edilmemiştir. Bu nedenle vankomisin tek başına 1gx2/gün rejimi ile IV uygulama en etkili tedavi yöntemlerinden biridir. Vankomisin yavaş yavaş verilmelidir (bolus şeklinde). Hızlı verildiğinde hipotansiyon krizi, kırmızı boyun sendromu ve hatta ani ölümler gelişebilir.

Vankomisin+rifampin kombinasyonu, in-vitro koşullarda pek fazla sinerjizm göstermez. Hatta bazı araştırmacılar antagonizm bile saptamışlardır (16). Bununla beraber in-vivo çok iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir.

Aynı gruptan, fakat ülkemizde lisanslı olmayan teikoplanin de ÇDSA'lara çok etkili başka bir peptid antibiyotiktir.

## KAYNAKLAR

1. Arathoon E G, Hamilton J R, Hench C E, Stevens D A: Efficacy of short courses of oral novobiocin-rifampin in eradicating carrier state of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and in vitro killing studies of clinical isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1655 (1990).
2. Arber N, Militianu A, Ben-Yehuda A, Krivoy N, Pinkhas J, Sidi Y: Native valve Staphylococcus epidermidis endocarditis: Report of seven cases and review of the literature, *Am J Med* 90: 758 (1991).
3. Bartzokas C A, Paton J H, Gibson M F, Graham R, McLoughlin G A, Croton R S: Control and eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus on a surgical unit, *N Engl J Med* 311: 1422 (1984).
4. Boyce J M, Papa E, Dickenson R, Medeiros A A: Failure of routine susceptibility test to detect imipenem resistance among strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1495 (1991).
5. Bradley S F, Terpenning M S, Ramsey M A, Zarins LT, Jorgensen KA, Sottile WS, Schaberg DR, Kauffman C A: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Colonization and infection in a long-term care facility, *Ann Intern Med* 115: 417 (1991).
6. Chambers H F, Sachdeva M: Binding of beta-lactam antibiotics to penicillin-binding proteins in methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *J Infect Dis* 161: 1170 (1990).
7. Chambers H F, Sachdeva M, Kennedy S: Binding affinity of penicillin-binding protein 2a correlates with in vivo activity of beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *J Infect Dis* 162: 705 (1990).
8. Darouiche R, Wright C, Hamill R, Koza M, Lewis D, Markowski J: Eradication of colonization by methicillin--

- resistant *Staphylococcus aureus* by using oral minocycline-rifampin and topical mupirocin, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1612 (1991).
9. Forstall G J, Knapp C C, Washington J A : Activity of new quinolones against ciprofloxacin-resistant staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1679 (1991).
  10. Francioli M, Bille J, Glauser M P, Moreillon P: Beta-lactam resistance mechanism of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 163: 514 (1991).
  11. Kaatz G W, Seo S M, Ruble C A: Mechanism of fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 163: 1080 (1991).
  12. Mandell G L, Moorman D R: Treatment of experimental staphylococcal infections: Effect of rifampin alone and in combination on development of rifampin resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 658 (1980).
  13. Moreillon P, Francioli M, Cantoni L, Bille J, Glauser M P: Beta-lactam antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 163: 1165 (1991).
  14. Tuazon C U, Lin M Y, Sheagren J N: In vitro activity of rifampin alone and vancomycin against pathogenic strains of *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 13: 759 (1978).
  15. Washburn R G, Durack D T: Efficacy of ampicillin plus a beta-lactamase inhibitor (CP-45, 899) in experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 144: 237 (1981).
  16. Watanakunakorn C, Guerriero J C: Interaction between vancomycin and rifampin against *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 19: 1089 (1981).