
Gram-Pozitif Mikroorganizmalar

Prof. Dr. Sercan ULUSOY

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR*

Gram-pozitif bakteriler, giderek artan sıklıkta hastane enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmalarının yanı sıra, ileri derecedeki antibiyotik direnci nedeniyle ciddi bir sorun haline gelmişlerdir. Stafilokoklardaki metisilin direncinin ardından glikopeptid direncinin ortaya çıkması, enterokoklardaki glikopeptid ve yüksek düzey aminoglikozid direnci bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde önemli sorunlar yaşanmasına neden olmuştur.

İnsan ve hayvanların gastrointestinal sistem florasının bir üyesi olan ve yakın zamanlara kadar enfeksiyon oluşturma potansiyelleri düşük bakteriler olarak kabul edilen enterokoklar; günümüzün önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadır. Çünkü, yüksek düzeylerdeki antibiyotik direnci, bu patojenin yoğun antibiyotik kullanılan ortamlarda canlı kalabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, hastane ortamında ve sağlık çalışanlarının ellerinde uzun süre canlı kalabilmekte, dolayısıyla el yıkama alışkanlığının iyi olmadığı birimlerde bu kişilerin elleri aracılığı ile hastane içinde kolaylıkla yayılabilmektedir. Bu tür dirençli enterokoklar sağlık çalışanlarının, hatta hastaların gastrointestinal sisteminde kolaylıkla kolonize olabilmekte ve hastane içinde yayılımları için adeta bir rezervuar olmaktadır.

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium* enfeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumlu olan iki enterokok türüdür. Bu bakteriler, sağlıklı erişkinlerde sıklık sırasına göre gastrointestinal traktus, oral kavite, vajina, safra kesesi ve üretranın normal florasında bulunur. Önceleri düşük enfeksiyon potansiyelli mik-

roorganizmalar olarak düşünölen bu bakterilerin günümüzde bakteremi ve endokardit gibi ciddi infeksiyonlara neden oldukları çok iyi bilinmektedir. Ayrıca, batin içi infeksiyonlar, pelvik ve üriner traktus infeksiyonlarından da sorumludur. Daha az olarak menenjit, selölit ve pnömoni nedeni de olabilir.

Enterokoklar çok sayıda antibiyotiğe karşı intrensek (kromozomal) dirençleri ile dikkat çeken bakterilerdir. Beta-laktamlar, aminoglikozidler, eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sölfametoksazol (TMP-SMZ) dahil birçok antibiyotiğe intrensek direnç gösterir. Beta-laktamlara olan kısmi dirençleri penisilin bağlayan proteinler (PBP)'in bu ajanlara karşı düşük afinitesi nedeniyle. Üstelik, hiçbir sefalosporin enterokoklara etkili değildir. Aminoglikozidlerin hücre duvarından yeterince geçememeleri nedeniyle bu ajanlara karşı düşük düzeyde direnç gösterir. Makrolid ve linkozamidlere de benzer mekanizma ile düşük düzeyde dirençlidir. İn vitro olarak TMP-SMZ'ye duyarlı görönseler de ekzojen folat kaynaklarını kullanma yeteneğinde olduklarından bu ajana da dirençlidir.

İntrensek direncin dışında diğer bir sorun da ekstrensek (kazanılmış) dirençtir. Enterokoklar; plazmid veya transpozonlar aracılığı ile birçok antibiyotiğe karşı çok kolay direnç geliştirebilme yeteneneğine sahip olup bu yolla tetrasiklinler, makrolidler, linkozamidler ve kloramfenikole dirençli hale gelmişlerdir. Çok sayıda farklı aminoglikozid modifiye edici enzimleri ile yüksek düzey aminoglikozid direnci gösterirler. Bütün bunlara ilave olarak; son yıllarda ortaya çıkan plazmid kökenli beta-laktamaz direnci de başka bir sorundur. Ancak, enterokoklar için günümüzdeki en büyük sorun vankomisin direnci olup, klinik olarak ilk kez 1988 yılında tanımlanmış ve ardından hızla tüm Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'ya yayılmıştır. Ülkemizde de ilk kez 1998 yılında bildirilmiştir. Glikopeptid direnci daha ziyade *E. faecium*'da olup, *E. faecalis*'de daha azdır. Gerek intrensek direnç, gerekse hızlı gelişen çoklu ilaç direnci genlerini taşıyan bu kökenlerle oluşan infeksiyonların tedavisi büyük sorunlara neden olmaktadır. Günümüzde glikopeptid dirençli kökenlere karşı linezolid etkili bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır.

Staphylococcus aureus gerek toplum, gerekse hastane kökenli infeksiyonların en sık rastlanan etkenlerinden biridir. Gram-pozitif bakterilere bağlı bakteremilerin en sık etkeni olmasının yanı sıra, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonları, pnömoni ve ampiyem, osteomyelit ve septik artrit, endokardit gibi çok sayıda ciddi infeksiyonlara neden olur. Deri ve mukozaların normal florasında bulunan ve uzun yıllar fazla ciddiye alınmayan koagölaz-negatif stafilkokoklar da günümüzün en önemli hastane infeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadır. Antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden önce ciddi stafilkokokal infeksiyonların prognozunun son derece kötü olduğu bilinmektedir. 1940 yılında penisilin kullanıma girmesiyle bu infeksiyonları başarılı bir şekilde tedavi edilmeye başlanmışsa da bir süre sonra ortaya çıkan ve günümüzde hemen tüm stafilkokok kökenlerinde saptanan penisilinaz üretimi; penisilin ve hidrolize duyarlı tüm türevlerinin kullanımını kısıtlamıştır. Penisilinaz üretimi ilk kez 1944 yılın-

da saptanmış ve bu tür kökenlerin hastane ortamındaki sıklığı 2 yıl gibi kısa bir süre içinde %60'a yükselmiştir. 1960 yılından itibaren klinik kullanıma giren oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin ve metisilin gibi penisilinazla hidrolize dirençli ajanlarla penisilinaz sorunu çözümlenmiş ise de 1 yıl sonra metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) kökenleri ortaya çıkmış ve giderek yayılmıştır.

Metisilin direncinin yayılımı ilk ortaya çıktığı 1960 yılından sonra nispeten yavaş olmuştur. Ancak, 1970'li yılların 2. yarısında, büyük olasılıkla sefalosporinlerin o yıllarda yaygın kullanılmaya başlanmasına bağlı olarak çok hızlanmıştır. Günümüzde MRSA ve metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE) kökenlerinin görülme sıklığı çok artmış olmakla beraber ülkelere, bölgelere ve hastanelere, hatta aynı hastane içinde değişik servislere göre büyük farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Metisiline dirençli kökenlerin birçok farklı gruptan antibiyotiklere de dirençli olmaları diğer bir önemli özellikleridir. Çünkü; metisiline dirençli kökenlerin neden olduğu infeksiyonlarda hiçbir beta-laktam antibiyotik kesinlikle kullanılmadığı gibi, genellikle diğer gruptan antibiyotikler de etkisiz kalmaktadır. Bu nedenle metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde glikopeptidler uzun yıllar boyunca elimizdeki etkili tek antibiyotik grubu olarak kalmıştır. 2005 yılında kullanıma giren oksazolidinonlar grubundan yeni bir antibiyotik olan linezolid günümüzde MRSA infeksiyonlarında oldukça etkili olan başka bir seçenek olarak yerini almıştır. Ancak, stafilokoklardaki antimikrobiyal direnç problemleri bununla da bitmemiştir. Çünkü 1997 yılında ilk kez Japonya'dan vankomisine duyarlılığı azalmış bir *S. aureus* kökeni bildirilmiştir. Stafilokoklarda glikopeptid direncinin habercisi olan bu kökenden sonra 2002 yılında ABD'den ilk vankomisine dirençli stafilokok (VRSA) kökenin bildirilmesi de gecikmemiştir. Neyse ki, glikopeptid direncinin yayılımı henüz oldukça yavaş seyretmektedir. Ülkemizde de bugüne değin VRSA kökeni bildirilmemiştir. Ancak, stafilokoklardaki metisilin direnci ortalama 50-60 arasında bildirilmektedir. Yoğun bakım üniteleri gibi yüksek infeksiyon riskli ünitelerde bu oranlar %90'lara kadar ulaşabilmektedir. Metisiline dirençli stafilokoklar, tedavi güçlüğü dışında hastanede yatış süresinin uzaması, hastane maliyetlerinin artması, daha yüksek mortalite ile seyreden infeksiyonlara neden olması açısından da son derece önemlidir.