

# Stafilokok Enfeksiyonları (1 saat)

Prof.Dr.Sercan ULUSOY

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı  
3734538, e-mail: [ulusoys@med.ege.edu.tr](mailto:ulusoys@med.ege.edu.tr).

## Bu Derse Girmeden Önce Bilinmesi Gerekenler

1. Staflokokların ne çeşit enfeksiyonlara neden olabildikleri
2. Stafilokoklara ait temel mikrobiyolojik özellikler

## Amaç

Stafilokokların insanalarda ne denli değişik enfeksiyonlara neden olabildiklerinin ve antibiyotik direnci açısından sorunlu bir bakteri olması nedeniyle bu enfeksiyonların tedavi prensiplerinin öğretilmesi

## “Stafilokok enfeksiyonları” dersine ilişkin öğrenim hedefleri

Bu dersin sonunda öğrenci:

- 1) S.aureus ve Koagülaz negatif stafilokokların (KNS) yaptıkları enfeksiyonların çeşitlerini gösteren bir şema çizebilecektir.
- 2) S.aureus'un toksinleri ile oluşturduğu üç hastalık tablosunu ve bu hastalıklarla ilişkili toksinleri eksiksiz olarak tanımlayabilecektir.
- 3) S.aureus' un yayılımı ile oluşan enfeksiyonlara ait dört örnek sayabilecektir.
- 4) KNS' ların neden olduğu enfeksiyonlara ilişkin dört adet örnek sayabilecektir.
- 5) Stafilokokların antibiyotik direnç paternlerindeki farklılıklara göre ayrıldıkları dört grubu eksiksiz olarak aktarabilecektir.
- 6) Penisilinaz üreten, ancak metisiline duyarlı stafilokok enfeksiyonlarının tedavisindeki üç seçeneği öncelik sırasıyla sayabilecektir.
- 7) Stafilokoklardaki metisilin direncinin mekanizmasını eksiksiz olarak tanımlayabilecek ve metisilin direncinin klinik önemini açık ve net olarak tanımlayabilecektir.
- 8) Stafilokok enfeksiyonlarında ampirik tedavi ilkelerini sırasıyla ve tam olarak sayabilecektir.

## Ders içeriđi

Stafilokoklar bilinen en eski bakterilerdendir. Gram pozitif kok morfolojisindeki bu bakteriler *Micrococcaceae* familyası içerisinde yer alırlar ve koagülaz etkinliklerine bakılarak başlıca iki grupta incelenirler. Birinci grup Koagülaz pozitif stafilokoklar olup bu grupta önemli tek tür *Staphylococcus aureus*'dur. İkinci grupta ise koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) yer alır. Bunlar arasındaki en önemli tür. *S.epidermidis* olup, KNS infeksiyonlarının çok büyük bölümünden sorumludur. *S.saprophyticus* kadınlarda üriner sistem infeksiyonu etkeni olması, *S.haemolyticus* da ender rastlanan ama çok dirençli bir hastane infeksiyonu olması nedeniyle önemlidir.

*S aureus*; insanlarda basit bir yüzeysel deri infeksiyonundan, çok ciddi ve ölümcül olabilen infeksiyonlara kadar değişik tablolara neden olabilir. *S. aureus*' un iyi bilinen virülans faktörlerinin yanı sıra, yaygın kullanılan invaziv girişimler, hastane infeksiyonlarının insidansındaki artış, infeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmaması, antibiyotiklere dirençli kökenlerin ortaya çıkması, intravenöz ilaç bağımlılığı ve diabetes mellitusun artan prevalansı stafilokok infeksiyonlarının artışında önemli rol oynamıştır. *S. aureus*' un neden olduğu infeksiyonlar, toksinlere bağlı infeksiyonlar, deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve stafilokokların yayılımı ile oluşan infeksiyonlar olmak üzere üç bölümde incelenirler.

### 1. Toksinlere bağlı olarak ortaya çıkan infeksiyonlar

- Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu
- Toksik şok sendromu
- Besin zehirlenmesi

### 2. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları

- Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
  - İmpetigo
  - Folikülit
  - Furonkül
  - Karbonkül
  - Hidradenitis süpürativa
  - Mastit
  - Cerrahi yara infeksiyonları

### 3. Stafilokokların yayılımı ile oluşan infeksiyonlar

- Bakteremi-sepsis
- Kardiyovasküler sistem infeksiyonları
  - Endokardit
  - Perikardit
  - Mediyastinit

- Septik vaskülit
- Solunum sistemi infeksiyonları
  - Pnömoni
  - Ampiyem
- Kas, iskelet sistemi infeksiyonları
  - Osteomyelit
  - Septik artrit
  - Septik bursit
- Santral sinir sistemi infeksiyonları
  - Menenjit
  - Spinal epidural apse
- Üriner sistem infeksiyonları

KNS' lar (özellikle S epidermidis) insanlarda cilt florasının çok önemli bir üyesidir. Bu nedenle uzun yıllar kültürlerden üretildiğinde kontaminan bir bakteri olarak kabul edilmiş ve infeksiyon etkeni olarak düşünülmemiştir. Oysa ; günümüzde bu bakterilerin özellikle hastane ortamında son derece ciddi ve tedavisi güç infeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Kalp kapak endokarditleri (Özellikle prostetik kapak), intravasküler kateter infeksiyonları, serebrospinal şant infeksiyonları, prostetik eklem infeksiyonları, vasküler greft infeksiyonları periton diyaliz kateterleri ile ilişkili peritonitler neden oldukları çok sayıda infeksiyonların en önemlileridir.

### **Stafilokoklarda antibiyotik direnci**

1940 yılına kadar, özellikle pnömoni, sepsis, bakteremi ve endokardit gibi son derece ölümcül olan ciddi stafilokok infeksiyonlarına, bu tarihte penisilin klinik kullanıma girmesi ile büyük ölçüde çözüm bulunmuştur. Ancak, kısa zamanda penisilinaz üreten kökenlerin ortaya çıkmasıyla başlangıçtaki duruma dönmüştür. İlk olarak 1944 yılında Kirby tarafından saptanan penisilinaz üreten stafilokoklar, penisilin yaygın kullanımı sonucu giderek artmış, 1950'li yıllarda penisilin dışında eritromisin ve tetrasiklin gibi o dönemin güncel antibiyotiklerine de dirençli hale gelmişlerdir.

1960 yılında, stafilokokların sentezlediği bu enzimlere dayanıklı penisilinlerin (penisilinaza dirençli penisilinler = PRP) keşfedilmesiyle stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde tekrar bir adım öne geçilmiştir. Ancak, sadece bir yıl sonra PRP'lere de direnç gösteren stafilokokların ortaya çıkmasıyla bu bakterilere karşı ikinci kez yenik duruma düşülmüştür. İlk kez İngiltere'de, bir süre sonra da ABD'de saptanmaya başlanan bu direncin "metisilin direnci" adı verilen ve stafilokokların yeni bir "penisilin bağlayan protein" sentezlemeleri sonucu ortaya çıkan değişik bir direnç olduğu daha sonraki yıllarda tam olarak

anlaşlmıştır. Bu direncin klinik önemi penisilinaza bağlı dirence göre daha büyüktür. Çünkü, metisiline dirençli stafilokok kökenleri PRP'lerin dışında tüm beta-laktam antibiyotiklere de direnç gösterirler.

1970'li yıllara gelindiğinde metisiline dirençli stafilokokların beta-laktam antibiyotikler dışında kinolonlar, makrolidler, linkozamidler, aminoglikozidler, kloramfenikol, tetrasiklin ve kotrimaksazol gibi birçok antibiyotiğe karşı çoklu direnç gösterdikleri gözlenmeye başlamıştır. Bu olumsuz gelişme, stafilokokların neden olduğu infeksiyonlarda tedavi seçeneklerinin oldukça kısıtlanmasına yol açmıştır. Penisilinaz üreten, fakat metisilin direnci göstermeyen kökenlere karşı etkili olabilen çok sayıda antibiyotik bulunmasına karşın metisiline dirençli stafilokoklara karşı günümüzde güvenle kullanılabilir tek antibiyotik grubu olarak glikopeptitler bulunmaktadır. Ancak, 2002 yılında ABD'de glikopeptitlere de dirençli ilk stafilokok kökeni bildirilmiştir. Henüz çok yaygın olmayan ve ülkemizde bugüne değin saptanmayan bu tür dirençli kökenlerin giderek artması ihtimali çok yüksektir ve endişe vericidir. Nitekim, enterokoklarda görülmeye başlanan glikopeptit direnci bu tehlikenin en belirgin işaretidir. Bu değişik direnç durumları göz önüne alındığında stafilokok infeksiyonlarının tedavisine farklı açılardan yaklaşmak gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

#### **a) Penisilinaz (-) stafilokoklar**

Günümüzde stafilokokların % 90'ından fazlasının penisilinaz ürettikleri bilinmektedir. Hatta, tüm stafilokokların pratik olarak penisilinaz ürettikleri kabul edilir. Bu nedenle bir stafilokok infeksiyonunda penisilinaz üretmeyen bir kökenin etken olma olasılığı son derece düşüktür. Buna karşın, ender de olsa penisilinaz üretmediği belirlenen bir stafilokok kökeninin neden olduğu bir infeksiyonda seçilecek antibiyotik penisilin olmalıdır. Ancak, stafilokoksik olduğu tahmin edilen, fakat bakterinin soyutlanamadığı bir infeksiyonun ampirik tedavisinde kesinlikle penisilin kullanılmamalıdır.

#### **b) Penisilinaz (+) stafilokoklar**

Penisilinaz üreten stafilokokların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek ilaçlar antistafilokoksik penisilinler adı da verilen PRP'lerdir. Penisilinaz üreten, ancak metisilin direnci göstermeyen stafilokokların neden olduğu yumuşak doku infeksiyonları, osteomyelit, endokardit ve sepsis gibi durumlarda başarıyla kullanılan PRP'ler nafsilin, metisilin, oksasilin gibi ajanlardır. Bunlardan nafsilin klinik kullanımı en uygun olanıdır. Ancak, penisilinaz (+) stafilokok infeksiyonlarında ilk seçilecek antibiyotikler olan PRP'ler ne yazık ki ülkemizde bulunmamaktadır. Bu nedenle bu tür infeksiyonların tedavisinde alternatif ilaçlar mevcuttur.

Bunların başında birinci kuşak sefalosporinler gelmektedir. Metisilin direnci göstermeyen, ancak penisilinaz (+) stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde PRP'lere alternatif olan bu grupta sefalotin, sefazolin ve sefradin gibi parenteral, sefaleksim, sefradin ve sefadroksil gibi oral yoldan kullanılabilen antibiyotikler bulunmaktadır. Özellikle sefalotin, stafilokok penisilinazlarına en dayanıklı olan sefalosporindir. Bu nedenle birinci kuşak sefalosporinler, özellikle stafilokoksik deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında, akut ve kronik osteomyelitlerde, septik artrit ve postoperatif yara infeksiyonlarında seçkin yerleri olan antibiyotiklerdir.

Penisilinaz (+) stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak bir diğer grup piperasilin/tazobaktam , amoksisilin/klavulanik asit ve ampisilîn/sulbaktam gibi beta-laktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonlarıdır. Stafilokokların plazmid kökenli penisilinazlarına oldukça dayanıklı olan bu ilaçlar metisiline duyarlı penisilinaz (+) kökenlerin neden olduğu sinüzit, otitis media gibi üst solunum yolu infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve osteomyelitlerde kullanılabilirler.

### **c) Metisiline dirençli stafilokoklar**

Daha önce de vurgulandığı gibi metisiline dirençli stafilokoklar tüm beta-laktam antibiyotiklere kesinlikle dirençli olmaları yanında makrolidler, linkozamidler, kinolonlar, tetrasiklin ve aminoglikozidler gibi birçok antibiyotiğe de yüksek oranlarda direnç göstermektedirler. Stafilokoklardaki metisilin direnc oranları özellikle hastane kökenlerinde çok yüksektir. Ortalama % 50 civarında olan bu direnç yoğun bakım ünitesi gibi yerlerde % 80-90 lara kadar çıkabilmektedir. Toplum kökenlerinde ise metisilin direnç oranları çok düşüktür. Bu nedenle metisilin direnci özellikle hastane infeksiyonlarında çok önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tür stafilokokların duyarlı oldukları tek antibiyotik grubu çoğunlukla glikopeptit antibiyotiklerdir. Bazen betalaktam dışındaki gruplardan bazılarına (örneğin TMP/SMX, makrolit, rifampisin gibi) duyarlı olabilmekle beraber ciddi infeksiyonların tedavisinde bu duyarlılık sonucuna güvenilmemeli ve yine de glikopeptitler kullanılmalıdır. Ancak, non-komplike yüzeysel bir deri infeksiyonu gibi ciddi olmayan infeksiyonların tedavisinde kullanılabilirler. Günümüzde klinik kullanımda olan iki glikopeptit antibiyotik bulunmaktadır. Bunlar vankomisin ve teikoplanindir.

**Vankomisin:** Penisilinaz üreten veya üretmeyen, metisiline duyarlı veya dirençli tüm stafilokok kökenlerine etkilidir. Ancak, daha önce de belirtildiği gibi henüz çok yaygın olmasa da vankomisine dirençli S. aureus kökenleri saptanmaya başlamıştır. 1956 yılında klinik kullanıma giren vankomisinin ilk yıllarda sık görülen yan etkileri daha sonraki yıllarda

ilacın saflaştırılmasıyla çok aza indirilmiştir. Gram pozitif bakterilere çok güçlü etkinliği olan vankomisin aerop veya anaerop Gram negatif bakterilere karşı etkinliği yoktur. Bu nedenle vankomisin majör kullanım alanı metisiline dirençli ciddi stafilokok infeksiyonlarıdır. Santral sinir sistemi infeksiyonları, hemodiyaliz şant infeksiyonları, endokarditler, bakteremi, sepsis, pnömoni ve osteomyelit gibi infeksiyonlar başta olmak üzere metisiline dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis*'in neden olduğu infeksiyonların tedavisinde en fazla deneyimin olduğu antibiyotik vankomisinidir.

**Teikoplanin:** Yapısal olarak vankomisine çok benzeyen bir başka glikopeptit antibiyotiktir. Etki alanı vankomisin gibidir. Metisiline duyarlı ve dirençli tüm stafilokoklara etkindir. *S. aureus*'a etkisi vankomisine göre eşit veya biraz daha fazladır. Ancak koagülaz negatif stafilokoklara karşı etkinliği vankomisine göre daha azdır. Hem intravenöz, hem de intramüsküler kullanılabilmesi, daha uzun yarılanma ömrü nedeniyle günde iki kez, hatta tek doz kullanım olanağının bulunması vankomisine üstünlükleridir. Nefrotoksisite olasılığı da vankomisine göre daha azdır. Buna karşın, koagülaz negatif stafilokoklara karşı etkinliğinin vankomisine göre daha az olması en önemli dezavantajdır. Kullanım alanları vankomisinde olduğu gibi metisiline dirençli ciddi stafilokok infeksiyonlarıdır.