

Koagülaz Negatif Stafilokokların Neden Olduğu Hastane İnfeksiyonları

Dr. Kemal YÜCE*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) insan vücudunun dış ortamla temasta olan yüzeylerinde, özellikle deride, normal flora bakterisi olarak bulunur. 1970'lere kadar KNS olarak sadece *Staphylococcus epidermidis* (albus) bilinir ve hastalık örneklerinden izole edildiğinde kontaminasyon olarak değerlendirilirdi. Son 20-25 yıldan beri bu bakteriler birçok hastalık örneğinden izole edilmiş ve bunların bir kısmı, insanlar için önemli bir patojen grup oluşturmuştur.

KNS'ler özellikle *S. epidermidis*, insanda çok ciddi infeksiyonlara neden olmaktadır. Bu infeksiyonların çok büyük bir bölümü hastanede gelişir. KNS'lere bağlı hastane infeksiyonlarının önemi, hem artan sıklıkla karşımıza çıkmasından hem de birçok antibiyotiğe dirençli olmasındandır.

KNS'lerin 30 kadar türü vardır ve bunlardan şimdilik 12 tanesi insanda hastalık örneklerinden izole edilmiştir (1,2). Bunları novobiosine olan duyarlılıklarına göre iki gruba ayırmak mümkündür.

Organ ve sistemleri normal çalışanlarda kolay kolay infeksiyon oluşturmazlar. Bununla bera-

ber, immünyetmezlik, nötropeni, malignite, prematüre doğum, hastanede uzun süre yatma, bir cerrahi girişim veya prostetik amaçlı ameliyatlardan sonra gelişen infeksiyonların bir çoğunda etken olarak karşımıza çıkarlar (3). Bu yazının konusu içine girmeyen, KNS'lerin neden olduğu hastane dışı infeksiyon olarak doğal kapak endokarditleri (%2-10), eroin bağımlılarında gelişen trikuspid endokarditleri ve cinsel yünden aktif durumda olan genç kadınlarda *Staphylococcus saprophyticus*'un neden olduğu üriner sistem infeksiyonlarını sayabiliriz.

EPİDEMİYOLOJİ

KNS'lere bağlı hastane infeksiyonlarında etken kaynağı olarak çoğunlukla hastanın kendisini görüyoruz. Deri üzerinde ve foliküller içinde kommensal olarak bulunan sözkonusu bakteriler intravenöz kateter, "shunt", "pace-maker", vb. uygulamalarla yaratılan ortamda infeksiyon oluşturabilirler (4). Hastanın kendisinden başka, hastane personeli, kontamine dezenfektanlar ve bazı cansız materyalde infeksiyon kaynağı olabilir. Hastane kökenli suşların önemli bir özelliği antibiyotiklerin çoğuna dirençli olmasıdır. Örneğin hastanede izole edilen *S. epidermidis*'lerde Metisilin direnci %40-60 arasında değişmektedir (1). KNS içinde zaman zaman ciddi hastane infeksiyonlarına neden olabilen *Staphylococcus haemolyticus* seyrek de olsa glikopeptid direnci de görülür (5). Hastane personeli *S. epidermidis*'in hastane içinde yayılmasında aracı olurlar. Bu suşlar önce hastanın derisi veya mukozasında

Tablo 1. Novobiosin Duyarlılığına Göre KNS'lerin Sınıflandırılması. Ref (1)'den alınmıştır.

NOVOBİOSİNE DİRENÇLİ KNS'LER
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Staphylococcus xylosus</i>
<i>Staphylococcus cohnii</i>
NOVOBİOSİNE DUYARLI KNS'LER
<i>Staphylococcus epidermidis</i> grubu
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Staphylococcus warneri</i>
<i>Staphylococcus simulans</i>
<i>Staphylococcus auricularis</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>Staphylococcus schleiferi</i>

kolonize olup yerleşir ve uygun ortam geliştiginde de enfeksiyona neden olur.

PATOGENEZ

Vücutunda yabancı cisim bulunmayan hastalarda gelişen KNS enfeksiyonlarının patogenezinde hastaya ve etkene ait faktörler rol oynar. Hastaya ait faktörler daha önce belirtildiği gibi savunma sistemini zayıflatan durumlardır. Bu nedenler kişiyi virulansı çok az olan mikroplara karşı bile duyarlı hale getirir. Örneğin yenidoğanlarda ve prematürelde *S. epidermidis*'e karşı, erişkinde olan opsonik aktivitenin bir bölümü henüz gelişmemiştir (6). Ayrıca doğum kilosunun ve hastanede kalış süresinin de enfeksiyon oluşumunda rolü vardır. Yapılan çalışmalar doğum ağırlığı 700 gr. olan bebeklerin, doğum ağırlığı 2000 gr. olandan 44.5 kez fazla KNS bakteremisi oluşma riski taşıdığını göstermiştir (7).

KNS'de virulans faktörleri *S. aureus*'taki gibi fazla değildir. Bununla beraber *S. epidermidis*'te de bunların birkaçı saptanmıştır.

Yabancı cisimlere bağlı enfeksiyonların gelişiminde de yine hastaya ve mikroba ait faktörler rol oynar.

İnsan plazmasında ve intersellüler aralıkta bulunan ve matriks proteinleri dediğimiz bazı

Tablo 2. *S. epidermidis*'te Virulans Faktörler. Ref (1)'den alınmıştır.

Hücre yüzeyindeki yapılar
Adezinler
Hemagglütininler
Matriks proteini bağlayan yapılar
Hücre dışı sümüksü madde
Kapsül
Hücre duvarındaki yapılar
Peptidoglikan
Teikoik asit
Transferin bağlayıcı protein
Hücre dışı ürünler
Üreaz
Proteaz
Hemolizinler
DNAz

proteinler (laminin, transferrin, trombositon, kollagen, fibronektin, vitronektin, vb.) herhangi bir yabancı cisimle temasa gelirse ona yapışır, ve üzerini kaplar (8). Bu olay çok kısa bir sürede, dakikalar içinde oluşur (9). *S. epidermidis*'in dış yüzeyinde böyle proteinler özellikle fibronektin ve transferrin için reseptörler vardır (1). Bu reseptörler aracılığı ile yabancı cisme yapışır (5). Yabancı cisim enfeksiyonlarının oluşumunda en önemli olaylardan biri bu yapışmadır (Adherenç). Bundan sonra ikinci devre başlar. Bu devrede cismin yüzeyine yapışan stafilokoklar orada katmanlar halinde üremeye başlar (Accumulation). Salgıladıkları sümüksü madde (Slime) içinde çoğalarak kalın bir katman oluştururlar. Glikokaliks dediğimiz bu oluşum hem bakterinin üremesini kolaylaştırır, hem de onu organizmanın savunma sisteminden ve antibiyotiklerin etkisinden korur. Yapışma ve çoğalma iki ayrı gen tarafından kodlanır. Bazı mutantlarda örneğin M7 suşunda yapışma özelliği olduğu halde, çoğalma olmaz ve bunlar organizmanın savunma sistemine karşı çok duyarlıdırlar. Hemen elimine edilirler (10). Üreme ile ilgili olarak 140 kdaltonluk ekstrasellüler bir protein saptanmıştır (10). AAP (Accumulation-Associated Protein) adı verilen bu madde stafilokok tarafından sentez edilir. Ayrıca bakterinin sentez ettiği biyomateryal için

de yara iyileşmesini engelleyen fibroblast inhibitörleri de vardır (11).

Bakteri böylece yabancı cisim üzerinde üreten, hem onun üzerinde hem de graft etrafındaki dokuda erozyona ve inflamasyona neden olarak infeksiyon başlatır (12).

KNS'LERİN HASTANEDE NEDEN OLDUĞU İNFEKTİF TABLOLAR

• **Yapay Kalp Kapakçığı Endokarditi:** Bu tip infeksiyonlar değişik kurumlardan elde edilen verilere göre %48-80 arasında *S. epidermidis* tarafından oluşturulur. Daha seyrek olarak, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*'te endokardit etken olarak karşımıza çıkar (2,13). Etken büyük bir olasılıkla metisiline dirençli olacağından tedaviye glikopeptidle başlamak gerekir. Doğal kapak endokarditlerinde ise antistafilokoksik penisilinlerle tedaviye başlanabilir. Çünkü böyle durumlarda etken genellikle metisiline duyarlıdır (14). Yapay kalp endokarditinin tedavisinde ilk haftada glikopeptide bir aminoglikozid kombinasyonu kısa sürede vejetasyonlarda sterilizasyonu sağlar. Tedavi 4-6 hafta sürmelidir.

• **Nozokomiyal Sepsis:** Bağışıklığı baskılanmış hastada gelişen sepsis ve katetere bağlı sepsis şeklinde ortaya çıkar. IV kateter uygulamalarının %1-3'ünde sepsis gelişir (15). Kateterin çıkarılması ve antistafilokoksik tedavi başlanması gerekir. Eğer tünel infeksiyonu yoksa seyrek olarak kateterin çıkarılması ile durum düzelebilir (16,17). Tedavi süresi 2 haftadır. Bu tedavi uygulaması katetere bağlı olmayarak gelişen sepsis için de geçerlidir. İntravenöz uygulamalarda sepsisten başka komplikasyonlarda gelişir, tromboflebit, deri ve yumuşak doku infeksiyonları bunlara örnektir. Tedavide antistafilokoksik sistemik tedavi, gerekiyorsa cerrahi ve yara temizliği uygulanır. Eğer sepsis gelişmezse tedavi süresi olarak bir hafta bile yeterli olabilir.

• **Shunt İnfeksiyonları:** Vertikülo-atriyal ve ventrikülo-peritoneal "shunt"larda infeksiyon gelişebilir. Etkenlerin başında *S. epidermidis* gelir. Gelişen infeksiyonda merkezi sinir sistemi tutulumuna göre tedavi 3-4 hafta veya daha fazla sürebilir.

• **Deri-Yumuşak Doku İnfeksiyonları:** Daha çok postoperatif yara infeksiyonları ve "pace-maker" yerleştirildiğinde, aletin yerleştiği cep içinde %6 sıklıkla infeksiyon gelişebilir. "Pace-maker" çıkarılır ve sistemik antistafilokoksik te-

davi uygulanır. Ayrıca epidural blokaj girişimlerinden sonra bazan *S. epidermidis*'e bağlı epidural abseler gelişir (18).

• **Eklem Protezleri ile İlgili İnfeksiyonlar:** Burada etken olarak başı *S. aureus* çeker. İkinci sırada *S. epidermidis* vardır. Tedavide protezin çıkarılması, dolgu maddesinin temizlenmesi gerekir. Komşu dokularda da debridman yapılır ve sistemik antistafilokoksik tedaviye başlanır. İnfeksiyon söndükten sonra protez yenilenir. Tedavi genelde 6 haftadır fakat 6 aya kadar uzayabilir.

• **Vasküler Graft İnfeksiyonları:** Daha çok aorta-femoral graft uygulanmaktadır. Bir gözleme göre infeksiyon gelişme süresi 29 ayı bulmaktadır ve etken %32 sıklıkla *S. epidermidis*'tir (19). Graftın çıkarılarak yenilenmesi gerekir. Son zamanlarda soğukta korunmuş aortik allografların insitu replasmanı da vasküler graft infeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (20).

• **Endoftalmit:** Katarakt ameliyatlarından sonra yerleştirilen lens implantında infeksiyon gelişebilmektedir. Bu tip infeksiyonlarda da başlıca etken *S. epidermidis*'tir. Burada bakteri yüzeyi ile polimerin yüzeyi arasında varolan hidrofobite bakteri yapışması ile paralellik göstermektedir (21). Bakteri lensi oluşturan polimer üzerinde kolonize olarak infeksiyon başlatır (22). Lensin çıkarılması ile beraber lokal ve genel antistafilokoksik tedavi başlanır. Aynı durum estetik amaçla vücudun başka yerlerine yerleştirilen silikon ameliyatlarından sonra da görülür ve aynı şekilde tedavi edilir (23).

• **Pediyatrik İnfeksiyonlar:** Yenidoğan kliniklerinde, prematürelde *S. epidermidis* önemli bir sepsis etkenidir ve çoğunlukla metisiline dirençlidir (24). Bu nedenle tedaviye glikopeptidle başlanmalıdır.

Devamlı ayaktan peritoneal diyaliz uygulanan hastalarda da zaman zaman *S. epidermidis*'e bağlı peritonitler oluşabilmektedir. Tedavi antistafilokoksik antibiyotik uygulamasıdır ve genellikle tedaviye iyi yanıt alınır.

• **Koruma:** Bazı önlemler alıp bunları uygulamakla KNS'ye bağlı hastane infeksiyonlarının insidansını azaltabiliriz:

• Bakteri genelde deride olduğundan herhangi bir invaziv girişimden önce lokal antisepsi, etkili bir antiseptikle ve deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. Antiseptik olarak klorheksiz-

din alkol solüsyonu, povidon iyota tercih edilmiştir (18).

- Bakteri hastane personeli tarafından bulaştırılabilir. Bunu önlemek için personel arasında el antiseptisi uygulaması ödünsüz takip edilmeli ve gerektiği yerlerde eldiven kullanılmalıdır.

- Yabancı cisim infeksiyonunu azaltmada, kullanılacak grafitin yapısını bilmemizde yarar vardır. Örneğin Dacron grafitlar, lokal hücrel immüniteyi baskıladıği halde polytef grafitlarda bu aktivite yoktur (25). Ayrıca kateterlere, grafitlara ve prostetik cihazlara bakteri kolonizasyonunu önlemek veya en aza indirmek için bu maddelerin antibiyotik veya dezenfektanlarla kaplanması oldukça iyi sonuçlar vermiştir (26,27,28).

KAYNAKLAR

- Peter G, Erft Cvan, Herman M. İnfeksiyon patojeni olarak koagülaz negatif stafilkokların değişen paterni. İnfeksiyon Hastalıkları Gündemi. Eylül 1995;13.
- Howard BJ, Kloss WE. *Staphylococci* in clinical and pathogenic Microbiology edited by Howard BJ, Tilton RC, et al. The CV Mosby Comp. St. Louis. 1987;238.
- Friedman LE, Broon AE, et al. *Staphylococcus epidermidis* septisemia in children with Leukemia and Lymphoma. Am Jou Dis Child 1984;138:715.
- Oppenheim BA. Infection in the Intensive Care Unit" Management of Bacterial Infectious: Hospital Acquired Infection Part 2. Current Med Literature 1995;18.
- Veach LA, et al. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus haemolyticus* Causing Colonisation and Bloodstream Infection. J Clin Micr 1990;28:2064.
- Fleer A, Gerards LJ, Aerts P, et al. Opsonic Defense to *Staphylococcus epidermidis* in the Premature Neonate. Inf Dis 1985;152:930.
- Freman J, Platt R, Epstein ME, et al. Birth weight and length of stay as Determinants of Nosocomial Coagulase Negative Staphylococcal Bacteremia in Neonatal Intensive Care Unit Populations Potential for Confounding. Am Jour Epidemiology 1990;132:1130.
- Lundbey F, Schliamsen S, Ljungh A. Vitronectin may mediate staphylococcal adhesion to polymer surface in perfusing human cerebrospinal fluid. J Med Microb 1997;46:285.
- Peters G. The changing clinical pattern of staphylococcal Infection and the role of Clindamycin as an anti staphylococcal agent 7th ECMİD Congress, Vienna Austria, 1995.
- Peters G, Hussain M, Herrman M, et al. A 140 kilodalton extraselluler protein is essential for the accumulation of *Staphylococcus epidermidis* strains on surfaces. Infec Immun 1997;65:519.
- Henke PK, et al. Bacterial products primarily mediate fibroblast inhibition in biomaterial Infection. J Surg Res 1998;74:17.
- Peters G, Locci R, Pulverer G. Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci on surfaces of intravenous catheters. J Inf Dis 1982; 146:479.
- Bandres JC, Daroviche RD. *Staphylococcus capitis* endocarditis: A new cause of an old disease CID 1992;14:366.
- Caputo GM, Archer GL, et al. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. A J Med 1987;83:619.
- Akan ÖA. İnvasküler Kateter İnfeksiyonları Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 1997;1(3):121.
- Sanz AM. *Staphylococcus epidermidis* Infectious in acut myeloblastic leukemia patients fitted with Hickman catheters. The Lancet 1983, Nov 19, 1191.
- Garath J. Gram positive infectious in the ICU 7th Europan Congr. Of clinical Microbiology+Infec Diseases Vienne Austria 26-30 March 1995.
- Sato S, Sahuragi T, Dank K. Human skin flora as a potential source of epidural abscesses. Anesthesiology 1996;85:1276.
- Henke PK, Bergamini TM, Rose SM, et al. Current options in prosthetic vascular graft infection. Am Surg 1998;64:39.
- Kwasalla G, Goeau-Brissoniere O, Leflonvetal. Treatment of vascular graft infection by insitu replacement with cryopreserved aortic allografts: An experimental study. J Vasc Surg 1998;27:89.
- Schloricke E, et al. Adherence of staphylococci of different hydrophobicity. Study of various intraocular lenses. Ophthalmology 1997;94:785.
- Jansen B, Hartmann C, et al. Late onset of endophthalmitis associated with intraocular lens: A case of molecularly proved *S. epidermidis* aetiology. Br J Oph 1991;75:440.
- Ahn CY, Ko CY, Wogen EA, et al. Microbial evaluation: 139 implants removed from symptomatic patients. Plas Reconstr Surg 1996;98:1225.
- Baumgart S, Hall SE, et al. Sepsis with coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns. Am Jr Dis Child 1983;137:451.
- Henke PK, et al. *Staphylococcus epidermidis* graft infection is associated with locally suppressed major histocompatibility complex Class II and elevated MAC-1 expression. Arch Surgery 1997;132:894.
- Daroviche RO, Green G, Mansomi. Antimicrobial activity of antiseptic-coated orthopaedic devices. International. Jour of Antimicrobial Agent 1998;10:83.
- Whalen RL, Caic, Thompson LM, et al. An infectioin inhibitory urinary catheter material. ASAIOJ 1997;43:842.
- GD Kamal, DD Divishek, Kumar GG, et al. Reduced intravascular catheter-related infection by routine use of antibiotic bonded catheters on a surgical intensive care unit. Diagnostic Microbiology and Inf Diseases 1998;30:145.

YAZIŞMA ADRESİ:

Prof. Dr. Kemal YÜCE
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı
İZMİR