



Dirençli Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonlarında Güncel Tedavi

Current Therapy of Infectious Caused by Resistant Gram-Positive Bacteria

Yeşim TAŞOVA¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

ÖZET

Gram-pozitif mikroorganizmaların hem toplumda hem de hastanede yol açtığı pek çok ciddi infeksiyon vardır. Aynı zamanda çok ilaca direnç sadece birkaç tedavi seçeneği bırakacak kadar artmaktadır. Gram-pozitiflerin yol açtığı infeksiyonlar metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokok (VRE) ve penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* gibi tedavisi zor etkenlerle gelişir. Vankomisine direnç gelişimi/duyarlılıkta azalma ve klinik başarısızlık raporları artarak ortaya çıkmaktadır. Ciddi gram-pozitif infeksiyonları vankomisinle tedavi ederken izolatların detaylı duyarlılık analizi ve uygun dozun kullanımı önemlidir. Diğer eski ilaçların da (trimetoprim-sülfametoksazol, klindamisin, rifampisin gibi) terapötik önemi olabilir. Son dekada kinupristin-dalfopristin, linezolid, tigesiklin, daptomisin ve dalbavansin gibi yeni antimikrobialler geliştirildi. Yeni ajanlar pek çok ciddi gram-pozitif izolata etkili olmakla birlikte direnç sorunu devam etmektedir. Farmakokinetik profilleri ve güvenlik profilleri uygun olan gram pozitiflere karşı yeni ajanlara klinik ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gram-pozitif mikroorganizmalar, Tedavi, Çok ilaca direnç, Anti-gram-pozitif ajanlar.

Geliş Tarihi: 07/03/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 13/03/2012

ABSTRACT

Many serious infections are caused by gram-positive organisms in both community and hospital settings. At same time, multiple antibiotic resistance is on rise, often leaving few therapeutic options. Infections caused by gram-positive pathogens are increasingly difficult to treat due to pathogens such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE) and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Reports of resistance/decreased susceptibility to, and clinical failures with vancomycin are increasingly emerging. Treating serious gram-positive infections with vancomycin requires a detailed analysis of isolate susceptibility and appropriate dosing are important. Other older antimicrobial agents (clindamycin, cotrimoxazol, rifampicin etc.) may play an important therapeutic role. New antimicrobials have been developed during the past decade, including quinupristin/dalfopristin, linezolid, tigecycline, daptomycin and dalbavancin. Newer agents are effective in the treatment of serious Gram-positive infections; however, resistant isolates of gram-positive organisms. There is a clinical ne-



ed for new antimicrobials that have suitable pharmacokinetic properties and safety profiles, with activity against these gram-positive pathogens.

Key Words: Gram-positive microorganism, Treatment, Multidrug resistance, Anti-gram-positive agents.

Received: 07/03/2012 • Accepted: 13/03/2012

Penisilinlerin kullanıma girdiği 1940'lı yıllardan bu yana gram-pozitif bakterilerle gelişen infeksiyonlarla mücadele devam etmektedir. O zamandan bu yana pek çok antibiyotik kullanıma girdi ama her defasında da bakteriler daha önde yer almadı. Penisilin direnci, metisilin direnci derken bugün artık çok ilaca dirençli gram-pozitif bakteriler hastanelerde günlük yaşantımızın bir parçası haline gelirken, toplumda da daha sık sözü edilir hale geldi. Her ne kadar tedavi seçenekleri bakımından klinisyenin eli biraz rahatlamış gibi görünmekle birlikte hiçbir çözüm sorunsuz değildir.

Bu yazıda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* ve vankomisine dirençli enterokok infeksiyonlarında önce epidemiyolojik verilerden, gram-pozitiflere etkili antibiyotiklere direnç oranlarından, tedavide kullanılan ajanların özelliklerinden ve tedavi algoritmasından bahsedilecektir.

EPİDEMİYOLOJİ, ANTİMİKROBİYALLERE DİRENÇ ÖZELLİKLERİ ve ORANLARI

Metisiline Dirençli Stafilokoklar

S. aureus'larda antibiyotik direnci hızla gelişmiş ve 1950'li yılların başında pek çok ülkede suşların 3/4'ü penisiline dirençli hale gelmiştir (1). Nadir olmakla birlikte 2000 yılında kullanıma giren linezolide, sadece bir yıl sonra linezolide dirençli MRSA suşu bildirilmiştir (2). Yine 2003 yılında kullanıma giren daptomisine de iki yıl içinde dirençli suş bildirilmiştir (3).

S. aureus ile gelişen çok ilaca dirençli infeksiyonların %44'ü MRSA ile gelişmektedir. Bu bakterinin ölümlere katkısı %22, fazladan hastanede kalmaya katkısı da %41 olarak gösterilmiştir. MRSA'nın fazladan çıkardığı maliyetin ise yıllık 380 milyon avro olması da sorunun boyutunun farklı açıdan değerlendirilmesine yol açmaktadır (4). Metisilin ve tüm beta-laktamlara (yeni sefalos-

porinler ve karbapenemler dahil) direnç ekzojen *mecA* geninin kodladığı beta-laktam antibiyotiklere düşük afinitesi olan penisilin bağlayan protein 2a (PBP-2a) ile gelişir. Öte yandan yeni sefalosporinlerden olan seftobiprol ve seftarolin ise antistafilokokal etkinliklerini korumuştur. *mecA* geni içinde bulunduğu "Staphylococcal chromosome cassette *mec* (SCC*mec*)" olarak adlandırılan bölge DNA üzerinde bulunur ve en az sekiz tipi vardır. *mecA* (2 kb) ile küçük bir parçayı oluşturur. Diğer direnç determinantlarını da taşıyır hatta plazmidlere bile linalize olur (5).

"European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC)"ın Avrupa'da antibiyotik direnci ile ilgili yayınladığı rapora göre 28 ülkeden 31.854 izolatın %17.4 (%0.5-52.2)'ü metisiline dirençli olarak izole edilmiştir (6). Batı ve Doğu Avrupa'da da %25 civarında olan MRSA oranı 2007 yılında Yunanistan, Kıbrıs, Portekiz ve Malta'da %50'yi bulurken, Hollanda ve İskandinav ülkelerinde < %2 gibi düşük oranlarda kalmıştır (1-3). Avrupa ülkelerinde MRSA oranı genel bir bakışla ya stabil kalıyor veya azalıyor. Ama hala pek çok ülkede > %25 olması nedeniyle önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (6). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ise 2004 ve 2007 yıllarına ait verilerde oranların sırasıyla %54 ve %58 olduğunu göstermektedir (7,8).

MRSA'nın prevalansının pek çok ülkede son 20 yıl içinde artması infeksiyon kontrol önlemlerinin bu yönde kurgulanmasına neden olmuştur. İngiltere'de *S. aureus* bakteremileri içinde MRSA oranının 1990'lı yıllarda başlayan artışı, 2000-2005 yılları arasında %40-45 ile pik yapmıştır. İnfeksiyon kontrol önlemleriyle bu oran 2007 yılında %36'ya inmiştir. İskandinav ülkelerinde < %2 gibi düşük oranlarda kalmasının nedeni olarak da vaktinde başlanan infeksiyon kontrolünde "sapta ve yok et" stratejisinin sıkı sıkı uygulanmasının sonucu olarak yorumlanmıştır. Ama bu ülkelerde kümes hayvanlarıyla ilişkili MRSA klonlarından kaynak-



lanan MRSA salgınları halen artışın devam ettiğini göstermektedir (5).

Toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) soruna yeni bir boyut getirmiştir. Daha önceden hastaneye yatış öyküsü olmayan ve MRSA taşıyıcılığı için klasik risk faktörlerini taşımayan kişilerde saptanan bu mikroorganizma bakımevindeki çocuklarda, sağlıklı sporcu erkeklerde, cezaevi sakınlerinde, ordu mensuplarında ve homoseksüel erkeklerde toplum kaynaklı salgınlara yol açmıştır (5). Özellikle ABD’de yaygın olan bu salgınlar Avrupa ve Asya’da daha nadir görülmektedir (5). TK-MRSA SCC_{mec} tip IV ve V’i içermektedir. Ayrıca, bu suşların önemli bir kısmı bakteriyofajlar tarafından kodlanan Panton-Valentin lökositin (PVL) toksini üretimi aracılığıyla virülansını artırmıştır. Özellikle sağlıklı genç erişkinlerde deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ve daha az olarak hayatı tehdit eden nekrotizan pnömoni gibi enfeksiyonlara yol açar (5,9). Genelde TK-MRSA suşlarının sağlık hizmetiyle ilişkili suşlara göre dirençli olduğu antibiyotik spektrumu daha dardır. Çoğu hastane kökenli suş çoğu beta-laktam ve florokinolonun yanı sıra linkozamid, streptogramin, tetrasiklin, aminoglikozid gibi diğer sınıf antibiyotiklere de dirençlidir. TK-MRSA’ların çoğu ise tersine sadece beta-laktamlara dirençlidir. Yine ABD’deki suşların çoğu siprofloksasine duyarlı iken, plazmid aracılı *msr* (A) genine sahip USA300 suşlarının bazıları makrolidlere dirençlidir. USA300 suşları ayrıca yine plazmid aracılı *tet* (K) ve *erm* (C) genlerini de kazanabilir. Avrupa kaynaklı TK-MRSA suşlarının bazıları tetrasiklin ve fusidik aside dirençlidir. Bu nedenle toplum kökenli suşların antibiyogramlarını dikkatle değerlendirmek gereklidir (9). Ayrıca, virülansı yüksek PVL toksin üreten suşların hastanelere yerleşmesi tehditi sürmektedir. Bu nedenle MRSA suşunun toplum kökenli veya hastane kökenli olmasından çok PVL pozitif veya negatif olması daha önemli gibi görünmektedir. Ayrıca, klinik ve referans laboratuvarlarının bu ayırmaları yapabilmesi ve değişimlerinin zamanında saptanması önemlidir (5).

S. aureus’ta kullanma potansiyeli olan diğer antibiyotiklere de direnç özellikle MRSA olanlarda daha belirgin olmaktadır. ECDC verilerine göre 27 Avrupa ülkesinde 22.949 izolat sonuçlarına göre

rifampisin direnci %0.9’dur. Ama rifampisine dirençli izolatların %65’i aynı zamanda MRSA’dır. MRSA izolatlarının %3’ü metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) izolatlarının da %0.4’ü rifampisine dirençlidir (6). Florokinolonlara gelince; 26 Avrupa ülkesinden toplanan verilere göre 20.683 izolatın %23.3’ü florokinolonlara duyarlı değildir. Tüm izolatların %18’i hem metisiline hem de florokinolonlara dirençlidir. MRSA’ların da %8-9’u florokinolona dirençlidir (6).

Linezolidin MRSA ve diğer *S. aureus* suşlarına etkinliği oldukça iyidir. Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) kümelenmesi dardır (0.5-4 mg/L). Suşlar arasında transfer edilebilir bir direnç olmamakla birlikte direnci taşıyan türlerin çoğalması ve yayılımı engellenememektedir. Ancak yine de tedavi sırasında direnç 23S ribozomal RNA kodlayan kromozomal gende gelişen mutasyon nedeniyle gelişebilir. En sık G2576T ve T2500A genlerindeki mutasyonla gelişir. Bunun dışında mutasyon dışında gelişen direnç, kloramfenikol-fenil direnci (*cf*), plazmid üzerinde gösterilmiş ve son dönemlerde ABD’de insan izolatlarında gösterilmiştir (10). Linezolid duyarlılığı 26 Avrupa ülkesinde 18.527 izolatta çalışılmış ve %0.1’i dirençli olarak saptanmıştır. LEADER çalışmasında da *S. aureus* için linezolid duyarlılığı %99.9, koagülaz-negatif suşlar için %98.4 olarak gösterilmiştir (11).

Bir lipopeptid olan daptomisin ABD’de 2003, Avrupa’da 2006 yılında MRSA dahil *S. aureus* bakteremisi ve sağ kapak endokarditi için lisans almıştır. *S. aureus*’lara hızlı bakterisidal etkilidir. Klinik GISA/VISA (glikopeptid intermediate *S. aureus*/vankomisin intermediate *S. aureus*) suşlarında vankomisin duyarlılığında azalmayla ilişkili olarak daptomisin duyarlılığında azalma ve daptomisine dirençli mutantların in vitro seçilmesi önemlidir. Ancak VISA nadir olması nedeniyle çoğunlukla daptomisine duyarlıdır. Tedavi sırasında MRSA MİK’lerinin 0.5 mg/L’den 2.4 mg/L’ye çıkması nedeniyle endokarditte tedavi başarısızlığı görülmüştür. Daptomisine direnç mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Transfer edilebilir daptomisin direnci de gösterilmemiştir. Ancak çevrede bulunan *Streptomyces roseosporus* intrinsek dirençlidir ve direnç genlerinin olası kaynağı olabilir. Daptomisine dirençli izolatlarda saptanan



fenotipik özellikler şunlardır: sitoplazmik membran akıcılığının artması, pozitif olarak yüklenmiş translokasyonun artması, net pozitif membran yüzey yükünde artış, daptomisin depolarizasyonu, permeabilizasyonunda ve otolizinde azalma ve daptomisin membran yüzeylerine bağlanmasında azalma (12).

S. aureus'ta glisilsiklin direnci gösterilmiştir. İngiltere ve İrlanda'da bakteremi suşlarında (MİK > 0.5 mg/L) MRSA suşlarının %0.4'ünde MS-KNS suşlarının %2.8'inde ve MR-KNS suşlarının %10.9'unda glisilsiklin saptanmıştır (13).

MRSA'da MİK Kayması ve Vankomisin Direnci

Ciddi MRSA infeksiyonlarının tedavisinde konvansiyonel olarak vankomisin kullanılır. Ancak vankomisin MİK değerlerinde zaman içinde gelişen artış tedavi başarısını tehdit eden bir unsurdur. Vankomisine düşük seviyeli direncin (VISA) genetik temeli tam anlaşılammıştır. *agr* akseuar genin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu duruma yol açan nedenlerin hücre duvarında kalınlaşma ve peptidoglikan çapraz bağlarında azalma, D-alanil D-alanin kısmında artış (glikopeptidlerin bağlanma bölgesi olduğu için glikopeptidlerin birikimine yol açabilir) gibi nedenler olduğu öne sürülmektedir. Vankomisine (glikopeptid) dirençli *S. aureus* (VRSA) ise bugüne kadar ABD'de en az altı adet gösterilmiştir (5). Son zamanlarda klinik izolatlardan olmak üzere İran ve Hindistan'dan da olgular bildirilmiştir (5). Bu suşların VISA'lardan farklı olarak enterokokal *vanA* izolatlarını barındırdığı bilinmektedir. Glikopeptid direnci koagülaz-negatif stafilokoklarda özellikle *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus*'ta da genelde teikoplanin ile sınırlı olarak görülmektedir. İngiltere ve İrlanda verilerine göre metisiline dirençli ve duyarlı koagülaz-negatif stafilokoklarda teikoplanin direnci %9.1-26.5 arasında değişmektedir (13).

"The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)"e göre belirlenen kırılma noktalarına göre vankomisin duyarlılığına *S. aureus* suşlarında vankomisine duyarlı, heterodirençli, orta derece duyarlı ve dirençli suşlar olarak ayırımları 2006 yılında yeniden düzenlenmiştir (14). Tablo 1'de bu

Tablo 1. CLSI'ya göre vankomisin kırılma noktaları

Patojen	Duyarlılık	MİK kırılma noktası (µg/mL)
VSSA	Duyarlı	≤ 2
hVISA	Heterodirençli	1-2
VISA	Orta duyarlı	4-8
VRSA	Dirençli	≥ 16

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, VSSA: Vankomisine duyarlı *Staphylococcus aureus*, hVISA: Vankomisine heterodirençli intermediate *S. aureus*, VISA: Vankomisin intermediate *S. aureus*, VRSA: Vankomisine dirençli *S. aureus*.

sınıflandırma gösterilmiştir. MRSA'da izolatların arasında indüklenebilir vankomisine heterodirençli intermediate dirençli suşlar bulunabilir. Bu durumda tedavi başarısızlığı, tedavinin uzaması, yüksek bakteriyel yük ve düşük serum vadi düzeyi gibi sonuçlara yol açabilir (15).

hVISA/VISA olasılığının yüksek olduğu durumlar (16): yedi günlük glikopeptid tedavisine rağmen kan kültür pozitifliğinin sürmesi, 21 günlük glikopeptid tedavisinden sonra normalde steril bir alandan (eklem sıvısı, plevral sıvı gibi) MRSA üretilmesi, infeksiyon bulgularının (ateş vb.) tedaviye rağmen devam etmesi, glikopeptid tedavisinin sonlanmasından kısa süre sonra infeksiyonun tekrarlamaı.

İn vitro olarak saptanan duyarlılık her zaman başarının garantisi değildir. Bir çalışmada vankomisin MİK ≤ 0.5 mg/L olan bakteremi olgularında tedavi başarısı %56 iken, MİK 1-2 mg/L olan suşlarda bu oran %9.5 (p= 0.03) olmuştur (17). Moise ve arkadaşlarının çalışmasına göre MİK değeri 2 mg/L olan MRSA olgularında mikroorganizma eradikasyonunun uzadığını hatta eradikasyon olasılığının düştüğünü ve vankomisin tedavi süresinin uzadığını göstermişlerdir. Ayrıca, MRSA bakteremilerinin tedavisinde, vankomisinin klinik etkinliğinin azalmasıyla in vitro öldürmenin azalmasının birlikte gittiğini göstermişlerdir (18). Yine 30 gün içinde vankomisin alan hastalarda daha yüksek MİK ve daha düşük tedavi başarısının görülmesi de yukarıdaki sonuçları desteklemektedir (19).

Vankomisin dozunu artırarak istenilen vadi seviyelerine ulaşılmasıyla yükselen MİK değerleriyle başa çıkılabilir mi ve tedavi başarısı artırılabilir mi? Bunu araştırmak için yapılan bir çalışmada, serbest vankomisin vadi düzeyi MİK değerinin en az dört katı olacak şekilde yüksek doz vankomisin, pnömoni ve bakteremi gibi ciddi enfeksiyonlarda kullanılmıştır. Elde edilen suşların %54'ünde MİK değeri 1.5-2 mg/L olan bu hastaların %74'ünde vadi düzeylerine (15-20 mg/L) ulaşılmasına rağmen yukarıdaki MİK değerine sahip suşlar ve MİK değeri ≤ 1 mg/L olan suşlarla gelişen enfeksiyonlar karşılaştırıldığında tedaviye yanıt düşük (%62'ye karşı %85) mortalite (%24'e karşı %10) yüksek bulunmuştur. Çoklu analizde yüksek MİK kötü yanıt için bağımsız risk faktörüdür. Başka bir deyişle MİK değerleri 1-2 mg/L arasında olan *S. aureus* suşları hala duyarlı sınırlardadır ama vankomisin tedavisine yanıtları düşüktür. Ancak yüksek doz vankomisin nefrotoksisite riski de göz önünde tutulmalıdır. Nitekim nefrotoksisite sadece vadi düzeyi ≥ 15 mg/L olan durumlarda tanımlanmıştır ($p=0.01$) (20). Bu nedenle vankomisin MİK değeri > 1 mg/L olan *S. aureus* suşlarıyla gelişen enfeksiyonlarda vadi düzeyi > 10 mg/L'ye ulaşamayacağı için düşünülmemelidir (21). O zaman, özellikle ağır ve ciddi enfeksiyonlarda vankomisin MİK değerlerini bilerek tedaviyi planlamak, en güvenilir yol olarak görülmektedir. Pratikte bu her zaman sağlanamasa bile eğilimlerin bilinmesi uygun empirik tedavi olasılığını artıracaktır. Bunun ne kadar önemli olduğu pek çok çalışmada gösterilmiş ve vankomisin MİK değerlerinde zaman içinde kaymanın olduğu gösterilmiştir.

SENTRY çalışmasıyla 1997-2003 yılları arasında > 35.000 *S. aureus* suşu değerlendirildiğinde vankomisin direncinde zaman içinde artış gösterilmemiştir. Vankomisin MİK değerleri > 2 mg/L olan suşlar %0'dan %0.1'e çıkmıştır (22). Daha sonra ABD'de bir üniversite hastanesinde beş yılda toplanan > 6000 *S. aureus* suşunda (MRSA ve MSSA dahil) vankomisin duyarlılığında azalma gösterilmiştir. Vankomisin MİK değeri 1 mg/L olanların oranı 2000 yılında %19.9'dan %70.4'e kadar çıkmıştır (23).

Ardından gelen bir başka çalışmada da 2001-2005 yılları arasında kan kültürlerinden izole edi-

len *S. aureus*'ların E-test ile vankomisin, oksasilin, linezolid ve daptomisin MİK değerlerinin zaman içindeki değişimleri saptanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre zaman içinde oksasilin, vankomisin ve linezolid MİK değerlerinde artış saptanırken ($p < 0.001$), daptomisin MİK değerlerinde hafif bir düşme gösterilmiştir. Bu çalışmada vankomisin ve linezolid hep duyarlı sınırlarda kalmıştır.

Bir merkezin zaman içinde vankomisin MİK değerlerindeki eğilimi saptaması enfeksiyonların tedavisini şekillendirmede etkili olacaktır. Burada dikkate değer bir nokta vankomisin ve daptomisin MİK değerleri arasındaki ilişkidir. hVISA ve VISA suşlarında daptomisin MİK değerlerinde 1-2 mg/L artış olması dikkate değerdir (12). Bunun klinik önemi halen açık olmamakla birlikte in vitro bir infektif endokardit modelinde *S. aureus* bakteremisinde daptomisin MİK değeri 2 mg/L olan enfeksiyonlarda standart doz yerine (6 mg/kg) 10 mg/kg verildiğinde tedavi başarısı ve direncin önlenmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (19). Özellikle önceden vankomisin kullanımı olan olgularda daptomisin kullanımı söz konusu ise bu durumun göz önünde tutulması ve yüksek doz daptomisin başlanması konusunda uyarıcı bir özellik olarak algılanması gerekebilir (12).

KOAGÜLAZ-NEGATİF STAFİLOKOKLAR (KNS)

KNS'ler özellikle yabancı cisimlerin kullanıma girmesiyle birlikte önemli patojenlerden biri olarak hastanelerde yerini almıştır. En sık *Staphylococcus epidermidis* izole edilmekle birlikte 40'tan fazla türü vardır. Çoğu sağlıklı kişilerin deri ve mukoz membranlarında bulunup nadiren patojen olan bu grup bakteriler genelde kontaminant olarak değerlendirilir. *S. epidermidis*'i takiben *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus saprophyticus* ve *Staphylococcus haemolyticus*, enfeksiyonlardan önemli etkenler olarak izole edilmektedir (24).

Hemen her tip yabancı cisimde enfeksiyona yol açabilen bu bakteriler sessiz seyirli olması ve tedaviye yanıt vermeme olasılığının yüksek olması nedeniyle yabancı cismin çıkarılmasından başka seçenek yoktur. İntravenöz kateter, vasküler graft enfeksiyonları, protez kapak endokarditi, protez eklem enfeksiyonları, santral sinir sistemi



şantları gibi pek çok yabancı cisim infeksiyonlarından izole edilebilir. Özellikle yenidoğanlarda önemli nozokomiyal infeksiyonlara yol açan KNS'ler bu grupta tüm bakteremilerin 3/4'ünden sorumludur ve çoğunda da kaynak umbilikal ve santral venöz kateterdir (24).

S. lugdunensis *S. aureus*'a benzer şiddette infeksiyonlara yol açar. Doğal kapak endokarditinde en sık ikinci etkindir. Diğer KNS'lerden daha virülanıdır. Bunun nedeni; termostabil DNaz, kümeleşme faktörü, ekstraselüler glikokaliks, lipaz, hemolizin, yağ aside enzimini modifiye eden enzim gibi birkaç virülans faktöre sahiptir. Ayrıca, insan kollajen, fibronektin, fibrinojen, insan IgG, plazminojen, laminin, trombospodin ve vitronektine bağlanma özelliğine sahiptir. Çoğu antistafilokokal antibiyotiğe duyarlıdır ve yaklaşık %25'i beta-laktamaz üretir. Metisilin direnci ise nadirdir. Laboratuvarda identifikasyonu zor olabilir ve lateks testi ile kolayca *S. aureus* ile karışabilir. Kümeleşme faktörünün gösterilmesi ise ayırım yapılmasını sağlar (24).

S. haemolyticus kan kültürlerinden izole edilen KNS'ler arasında ikinci sıklıktadır. Sıklıkla çok ilaca dirençlidir. Her türlü çevreye kolayca adapte olabilir. Teikoplanine vankomisinden daha duyarlıdır (24).

ÇOK İLACA DİRENÇLİ ENTEROKOKLAR

Enterokoklar nozokomiyal infeksiyonların sık nedenlerinden biridir. *S. aureus*'tan sonra birçok bölgede ikinci sırada etkindir. Enterokoklar *S. aureus*'tan farklı olarak primer patojen değildir. İnsan bağırsak florasının bir üyesi olan bu mikroorganizma sağlıklı kişilerde üriner sistem hariç herhangi bir soruna yol açmaz. Hatta gastrointestinal sistem üzerine pozitif etkileri olduğu düşünülür. Ancak hastanedeki hastalar için fırsatçı bir patojen olma imkanını da kaçırmaz (5,6). *Enterococcus faecium*'da bazı suşlar fırsatçı patojen olmanın yanı sıra gerçek patojenler gibi davranır. Çeşitli klinik tablolara yol açan enterokoklar nozokomiyal kan akımı infeksiyonlarında üç-dördüncü sırada yer alıp hastanede kalma süresini uzatır ve mortaliteyi artırır (6). Çoğunlukla klinik olarak izole edilen *E. faecalis* (%80) olmasına rağmen çok ilaca dirençli olması nedeniyle *E. faecium* (%20) daha büyük öneme sahip klinik izolattır. Enterokoklarda

glikopeptid ve yüksek seviyeli aminoglikozid direnci paralel gider (6). Tüm enterokoklar sefalosporinlere dirençlidir. İstisnası *E. faecalis* ve seftobiproldür.

Hala tek başına enterokoklara bakterisidal etki gösteren bir antibiyotik bulunmamıştır. Tedavinin temeli hücre duvarına etkili bir ajan ve bir aminoglikozidin (genelde gentamisin) eklenmesiyle sağlanan sinerjistik etkili kombine antibiyotik kullanımı şeklindedir. Horizontal yolla kazanılan direnç ile bu kombinasyonun bakterisidal etkisinin ortadan kaldırılması en önemli problemlerden biridir. Enterokoklar düşük afiniteli PBP'leri nedeniyle pek çok beta-laktam antibiyotiğe düşük duyarlılığa sahiptir. İki önemli direnç mekanizması vardır: Beta-laktamaz ve modifiye PBP'nin (özellikle PBP-5 ve daha az olarak PBP-4) aşırı üretilmesidir. İlki daha sık ikincisi ise nadirdir. *E. faecium*'da ampisilin direnci hızla yayılmaktadır (6,10). Neredeyse *E. faecium*'ların %100'ü ampisiline dirençlidir. *E. faecalis* için ise ampisilin direnci hala sorun değildir (< %1). *E. faecalis*'te beta-laktam direnci beta-laktamaz ve PBP-4 mutasyonu üzerindedir (25).

Penisilin/ampisiline yüksek seviyeli (MİK > 100 mg/L) direnç genellikle *E. faecium*'da düşük afiniteli PBP-5'in aşırı üretimi/mutasyonu ile gelişir. Kromozomdaki PBP-5 transpozonlar ile *E. faecium* suşları arasında hareket edebilir ama bu oldukça azdır. Beta-laktamazlar çoğunlukla *E. faecalis*'te bulunur. Bu enzimin salınımından sorumlu *bla* geni genellikle plazmid üzerinde lokalizedir ve genetik olarak yüksek seviyeli gentamisin direncinden sorumludur. Beta-laktamaz yapan enterokoklar hastane izolatlarında gösterilmez. *E. faecalis*'te tam penisilin direnci hala olmadığı için tedavide ilk seçenek hala ampisilin gibi aminopenisilinlerdir. Ancak ciddi infeksiyonlarda beta-laktam monoterapisi yeterli gelmemektedir (6,10).

Enterokoklarda gelişen beta-laktam direnci nedeniyle ciddi enterokokal infeksiyonların tedavisinde dikkate alınması gereken iki nokta vardır:

a. Beta-laktamaz üreten *E. faecalis* ile gelişen endokardit gibi ciddi infeksiyonlarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri + aminoglikozid kombinasyonu,



b. Ampisilin MİK \leq 64 mg/L olan *E. faecium* suşlarıyla gelişen enfeksiyonlarda da 18-30 g/gün + aminoglikozid kombinasyonu ile tedavi başlanmalıdır (10).

Beta-laktamlar ile kombinasyonda bakterisidal etki için tercih edilen aminoglikozidler her zaman başarılı tedavinin garantisi olamaz. Sinerjistik etki için tercih edilen aminoglikozidler gentamisin ve streptomisindir. Aminoglikozidlerin diğer üyeleri genelde tercih edilmez. Çünkü aminoglikozid 6'-asetiltransferaz (*E. faecium*'da intrinsek olarak bulunur ve kanamisin, netilmisin, sisomisin engeller) ve *aph*-(3')-IIIa kanamisine yüksek seviyeli dirence yol açar ve amikasini etkisizleştirir. Enterokoklar aminoglikozidlere intrinsek düşük seviyeli direncin yanında ayrıca yüksek seviyeli aminoglikozid direncine (streptomisin MİK \geq 200 mg/L, gentamisin MİK \geq 500 mg/L) yol açan genleri alabilir. Bu durumda beta-laktam kombinasyonu işe yaramaz. Yüksek seviyeli direnç ribozomal mutasyon/aminoglikozidleri modifiye eden enzimlerle gelişir. Örneğin; yüksek seviyeli streptomisin direnci 30S ribozomal alt ünitesinde tek bir mutasyonla gelişir. Aminoglikozidleri modifiye eden pek çok enzim (sekiz adet) vardır. Bifonksiyonel "Acetyltransferase/phosphotransferase", AAC(6') APH(2''), streptomisin hariç tüm aminoglikozidlere dirence yol açar. Enzimi kodlayan gen plazmid veya kromozomal DNA üzerindedir. Bu enzim Avrupa'nın pek çok ülkesinde stafilokoklarda gentamisin direncinden de sorumludur (6,10,25). İngiltere ve İrlanda'da 2006 yılında *E. faecalis* ve *E. faecium* direnci sırasıyla %48 ve %31'dir (26). ECDC 2010 raporuna göre 26 ülkeden toplanan 7533 *E. faecalis* izolatının %34.5'inde yüksek seviyeli gentamisin direnci gösterilmiştir. Ülkelerin çoğunda bu oran %20-50 arasındadır. Ancak Macaristan'da > %50 iken, Fransa ve İsviçre'de < %20 civarındadır. Genel bir bakışla Avrupa'da yüksek seviyeli aminoglikozid direnci stabil gibi durmaktadır. Aynı raporun *E. faecium* için sonuçlarına bakıldığında vankomisin direnci (28 ülke, 5577 izolat) %7.4 olarak bulunmuştur. Bu oran < %1 ile %38.7 arasında değişmektedir (6).

VRE'nin ilk izole edildiği 1986 yılından bu yana VRE tüm dünyada az veya çok problem olarak ortaya çıkmıştır (25). CDC'nin verilerine göre

2006-2007 yıllarında VRE oranı *E. faecium*'da %80 iken, *E. faecalis*'te %6.9 olarak gösterilmiştir (27). Glikopeptid direnci Avrupa ülkelerinde aminoglikozid direncine göre daha düşüktür ve *E. faecium*'da daha belirgindir. Vankomisin direnci *E. faecium*'da *E. faecalis*'e göre 10 kat daha fazladır. İngiltere ve İrlanda'da *E. faecalis* ve *E. faecium* için direnç oranları sırasıyla %2.8 ve %32'dir. VRE insidansı Avrupa'da 2006 yılında %4.5'ten, 2007 yılında %10.7'ye ulaşmıştır (28). *E. faecium* suşlarında vankomisine direnç oranı Avrupa ülkelerinde 2005 yılında %17.9'dan 2007 yılında %26.3'e çıkmıştır (28). Öte yandan ABD'de glikopeptid direnci 50 merkezden gelen verilere göre %28 olarak gösterilmiştir (11). 2002-2008 yılları arasında süreyans verilerine göre izole edilen 2875 *E. faecium* suşunun sadece %20.2'si vankomise duyarlı bulunmuştur (28). Yine bu ülkede 2004 yılında *E. faecium*'da vankomisin direnci %72.4 iken, *E. faecalis*'te %9.6 olarak gösterilmiştir (7).

Glikopeptid direncinin moleküler tiplendirmeye göre yedi tipi vardır: VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VanI horizontal bulaşla aralarında aktarılırken VanC, intrinsek olarak *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus/flavescens*'te bulunur. Glikopeptid direncindeki majör tip VanA'dır ve yüksek seviyeli vankomisin ve teikoplanin direncine yol açar. Diğer önemli tip VanB lokal olarak bulunur, vankomisin direnci değişkendir ve genelde teikoplanine duyarlı kalır. VanA ve VanB fenotipleri *E. faecalis* ve *E. faecium*'da bulunur ve plazmidler ve konjugatif transpozisyonla transfer edilebilir. Çoğu *E. faecium* sadece glikopeptidlere dirençli değil ayrıca ampisilin ve yüksek seviyeli aminoglikozid direncine de sahiptir. Genelde linezolid, kinupristin-dalfopristin genelde *E. faecium*'a aktiftir (25).

Daptomisin mevcut dozlarda enterokok aktivitesi sınırdadır ve *E. faecalis* *E. faecium*'dan daha duyarlıdır. Ancak in vitro olarak daptomisin bakterisidal aktivite gösterir. Yüksek dozların (8-10 mg/kg) daha uygun olacağı görüşü yaygındır ve önerilir. İkinci kuşak glikopeptid olarak bilinen telavansin de enterokoklar için bakterisidal aktiviteye sahiptir ve direnç çok nadirdir. Kinupristin-dalfopristine dirençli *E. faecium* da özellikle hayvanlardan izole edilmiştir (28).



Enterokoklar (vankomisine dirençli olanlar da dahil) çevrede kolonize olma ve kalma potansiyeline sahiptir. Önceden VRE ile kolonize/infekte olduğu bilinen bir hastanın yattığı hasta odası iki hafta boyunca yatan hastalar için tehlike arz eder. Bu sürede yatan hastalarda VRE kolonizasyonu kaçınılmazdır. Ayrıca, VRE ile kolonize hastada kan akımıyla ilişkili infeksiyon gelişme olasılığı artar (10). Pek çok ülkede görülen glikopeptide dirençli enterokoklarla gelişen hastane salgınları klonal yayılımın önemini göstermektedir. Endojen enterokokal flora ile karşılaştırıldığında hastane ortamındaki enterokokların daha yüksek seviyede kolonizasyon yeteneği, hızla artması, konak dokularını invaze etmesi ve ısrarcı olarak kalması bugünkü enterokok gerçeğinin diğer bir yüzüdür. Hastanede salgınlara yol açan tüm dünyada bulunan glikopeptide dirençli *E. faecium* suşları bir klinikten diğerine farklılık gösterir (10,25).

Enterokoklarda linezolid direnci artmaktadır. Önceleri sporadik görülen direnç özellikle uzun süreli kullanımları takiben görülmektedir. Özellikle hastane içinde tek suşun yayılımı şeklinde ve *E. faecium*'da görülür. En sık direnç gelişme yolu 23 rRNA gelişen mutasyondur. *S. aureus*'ta da enterokoklarda olduğu gibi direnç özellikle G2576T mutasyonla gelişebilir. Her iki bakteride de direnç iki basamaklı gelişir: T2576 mutasyonunu takiben intrakromozomal rekombinasyon. Son zamanlarda plazmid ilişkili linezolid direnci de gösterilmiştir. Enterokoklarda linezolid direnci daha önceden linezolid maruz kalmayan hastalarda da gösterilmiştir. Nozokomiyal linezolid direncinin gelişimi için risk faktörleri periferik vasküler hastalık, solid organ transplantasyonu, total parenteral nütrisyon ve piperasilin-tazobaktam/sefepim kullanımı olarak öne çıkmaktadır. Ancak olgu sayısı arttıkça daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır (29). Bu nedenle bakteri yükünün azaltılması için infekte yabancı cisimlerin çıkarılması, drenaj, sıkı infeksiyon kontrolü ve linezolid kullanımının kısıtlanması gereklidir (25). Enterokoklarda direnç oldukça azdır. LEADER çalışmasında enterokok duyarlılığı %97.4 olarak gösterilmiştir (8). Değişik çalışmalarda da linezolid duyarlılığı %86-100 arasında gösteril-

miştir (28). ABD'de 2006 yılında duyarlılık enterokok suşlarında %97.4 olarak bulunurken, 2002-2005 yılları arasında ABD ve Kanada'yı içeren bir çalışmada duyarlılık VSE %99.8 ve VRE %98.5 olarak bulunmuştur (8,28). Avrupa verileri ise yıllara göre bakıldığında %95.4-100 arasında değişmektedir. VRE suşlarında *E. faecalis* için %95.7-100, *E. faecium* için ise %98.5-99.8 arasında değişmektedir (28).

Daptomisin enterokoklara in vitro olarak hızlı konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir. Daptomisine direnç mekanizması stafilokoklarda olduğu gibi tam olarak açıklanamamıştır. Transfer edilebilir daptomisin direnci de gösterilmemiştir. *E. faecium*'da da tedavi sırasında daptomisin direnci görülmekte MİK değeri 2 mg/L'den 32 mg/L'ye çıkabilir. Enterokokların MİK değerleri stafilokoklar ve streptokoklardan daha yüksektir. Daptomisin direnci standart dozlarda verildiğinde (6 mg/kg) ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle 12 mg/kg gibi yüksek dozlarda önerilmektedir. Enterokokların > %98'i daptomisine duyarlıdır. Enterokoklarda daptomisin direnci sporadik olarak olgu düzeyinde (sekiz olgu) gösterilmiştir. Diğer gram-pozitif ajanlar gibi özellikle ağır infeksiyonlarda kombine kullanımı önerilmektedir. Daptomisin 8-10 mg/kg olarak gentamisin ± rifampisinle kullanımı önerilmektedir (25,28).

Yine ABD'de 2002-2008 yılları arasında elde edilen 4496 *E. faecalis*'te > %99.9, 2875 *E. faecium*'da da > %99.5 bulunmuştur (28). Bu sonuçlar 2005-2007 yılları arasında yapılan Avrupa sürveys çalışmalarında onaylanmış ve %100 duyarlı bulunmuştur (28). Daptomisinin VRE'ye (*E. faecalis* ve *E. faecium* benzer olarak) etkinliği Amerika ve Avrupa'da %99.4-100 arasında değişmektedir (28).

Tigesiklinin VRE için MİK değerleri 0.13-0.5 mg/L'dir. Tedavi sırasında *E. faecalis*'e direnç geliştiği gözlenmiştir. Ancak bu gram-negatif bakterilerde görüldüğünden sık değildir. Tigesiklinin enterokoklar için düşük MİK değeri ve vejetasyon içine iyi geçmesi nedeniyle tedavide kullanılabilirliği ileri sürülmektedir. Ama yeterli çalışma yoktur (25).



Dirençli Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonlarında Kullanılan Ajanların Özellikleri

Çok ilaca dirençli gram-pozitif infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibakteriyellerde aranan özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir. Halen MRSA infeksiyonlarının tedavisinde temel tedavi vankomisindir. Ancak yukarıda da açıklanan nedenlerden dolayı in vitro duyarlı görünse bile klinik başarısızlık rapor edilmeye başlanmıştır. Vankomisin'in yavaş bakterisidal etki göstermesi, duyarlı suşlar arasında MİK kaymasının olması tedavinin etkinliğine gölge düşürmektedir. Vankomisin, bakterileri beta-laktamlardan daha yavaş öldürür. Üstelik bu yüksek inokulumda daha belirgin olur. Özellikle MSSA bakteremi ve endokarditlerinde açık olarak beta-laktamlar vankomisinden üstündür. Doku penetrasyonunun oldukça değişken olması ve inflamasyonla değişmesi, akciğer, epitelyal sınırdaki ve kemikte yeterli konsantrasyona ulaşamaması ve bu nedenle dozun düşük kalması önemli farmakokinetik/farmakodinamik eksiklikleri olarak gösterilmektedir. Bu nedenle vankomisin'in etkin kullanımı ve izlenmesine yönelik geliştirilen kılavuz Tablo 3'te özetlenmiştir (30,31). Buna göre ciddi infeksiyonlarda önerilen yüksek dozun nefrotoksisite riski artabilir ve özellikle yaşlılarda duyma kaybı gelişebilir. Normal renal fonksiyonu olan kişilerde günlük doz 3-4 g'a kadar çıkılabilir. Özellikle obezlerde kiloya göre tedavinin ayarlanması önemlidir. Buna göre vankomisin duyarlılık sonuçlarına göre tedavinin yön-

Tablo 2. Çok ilaca dirençli gram-pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde seçilecek ajanın özellikleri

- Hızlı bakterisidal öldürme
- Mükemmel doku penetrasyonu
- Önceden öngörülebilir dozda izin veren uygun farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler
- Tedavi sırasında direnç geliştirme potansiyeli düşük olmalı
- Düşük yan etki profili
- Mikrobiyolojik ve klinik etkinliği gösterilmiş olmalı

lendirilmesi en akıllı yaklaşımdır. Vankomisin MİK ≤ 2 mg/L ise vankomisin kullanımı önerilir. Yakın klinik ve mikrobiyolojik yanıt takip edilir ve vankomisine devam edilip edilmemesine karar verilir. Hastada, yeterli debridman, yabancı cisim çıkarılmasına rağmen uygun yanıt elde edilemiyorsa, alternatif tedavilere geçilmesi uygundur. MİK > 2 mg/L olanlar için ise direkt alternatif tedavilere geçilmesi gerekir. Bu konudaki algoritim Tablo 4'te özetlenmiştir (20,30,31).

Metisiline dirençli stafilokokal infeksiyonların tedavisinde kullanılabilen glikopeptid dışındaki antibakteriyel ajanlar daptomisin, linezolid, kinupristin-dalfopristin, televansin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol, tetrasiklin ve tigesiklidir (30).

Ampisiline ve vankomisine dirençli enterokoklarla gelişen infeksiyonlarda ise FDA onaylı linezolid ve kinupristin-dalfopristinden başka onay almamış ama potansiyel kullanımı olan ve alternatifler içinde gösterilen antibiyotikler daptomisin, tigesiklin, nitrofurantoin, fosfomisin, doksisisiklin, minosiklin, florokinolonlar, rifampin ve kloramfenikoldür. Ayrıca, araştırma evresinde olan oritavansin, seftabiprol ve sefrolin vardır. Bu ajanların özellikleri, avantaj ve dezavantajları Tablo 5-8'de gösterilmiştir. Bu özellikler göz önüne alınarak çok ilaca dirençli gram-pozitif bakteri infeksiyonlarında tedavi planlanması yapılabilir.

Daptomisin ve MRSA infeksiyonları:

Daptomisin *S. aureus* bakteremisi ve sağ kapak endokarditi için onay almıştır. En önemli eksikliği sürfaktan ile inaktive olması nedeniyle MRSA pnömonisinde kullanılamamasıdır. Kullanım sırasında kreatinin fosfokinaz artışına bağlı kas ağrıları, yaygın vücut ağrıları ve halsizlik olabilir. Genelde kreatinin fosfokinaz çoğu hastada hafif bir artışı takiben düşer. Tedavi boyunca haftalık kreatinin fosfokinaz takibi yapılmalıdır. Yine birkaç hastada eozinofilik pnömoni gelişmiştir. *S. aureus* infeksiyonlarında daptomisin ve vankomisin MİK değerleri arasındaki ilişkiden yukarıda bahsedildiği gibi. Bu nedenle vankomisin MİK değeri 2 mg/L olan *S. aureus* bakteremilerinde daptomisin yüksek dozda (10 mg/kg) kullanılması önerilmektedir (12,30).



Tablo 3. Vankomisinin etkin kullanımı için dikkat edilmesi gereken noktalar*

1. Vadi düzeyi vankomisin dozunu takip etmek için en pratik ve doğru yoldur. Serum vadi düzeyi sabit konsantrasyona ulaşınca bakılmalıdır. Bu da genellikle dördüncü veya beşinci doz öncesidir. Vankomisin pik değerini takip etmenin yararı yoktur.

MIK \leq 1 mg/L olmak koşuluyla vankomisinin etkin olması için AUC/MIK $>$ 400 olmalıdır. Vadi düzeyi;

Direnci önlemek için $>$ 10 mg/L ve

Antimikrobiyal etkinlik için 15-20 g/L olmalıdır.

2. Vankomisin dozu normal böbrek fonksiyonu durumunda 15-20 mg/kg 8-12 saatte bir olmalıdır, her doz 2 g'ı aşmamalıdır. Bu, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için önerilir.

3. Ciddi enfeksiyonu olan hastalarda **yükleme dozu** kullanılmalıdır (sepsis, menenjit, pnömoni, endokardit). Yükleme dozu 25-30 mg/kg olarak belirlenmelidir. Bu kadar yüksek dozda kırmızı adam sendromu ve anafilaksi için önlemler alınmalıdır. Ayrıca $>$ 2 saatten uzun süreli infüzyon ve infüzyon öncesi antihistaminik kullanımı önerilmektedir.

4. Ciddi enfeksiyonlar, morbid obez, renal fonksiyon bozukluğu, dağılım volümünde dalgalanmalar olan kişilerde vadi düzeyi takip edilmelidir.

5. MIK \geq 2 mg/L ise standart doz ile AUC/MIK $>$ 400 değerine ulaşamaz. Bu durumda vankomisin dozunu artırmak yerine alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

6. Vankomisin devamlı verilmesinin yararı gösterilmemiştir, önerilmez.

* 20, 30 no'lu kaynaklardan uyarlanmıştır.

Tablo 4. MIK'e dayalı olarak ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavi algoritmi*

- Septik hastada MRSA kolonizasyon riskini değerlendir
- Hızla MRSA kolonizasyonunu tara, eğer bir veya iki pozitif sonuç elde edilirse;
- Ampirik tedavide MRSA kapsa
 - Glikopeptid kullan (vadi düzeyi 20 mg/L) bu durumlarda;
 - a. Hayatı tehdit etmeyen sepsis
 - b. Glikopeptid MIK değere \leq 0.5 mg/L veya bilinmiyorsa veya
 - c. Hastanenin modal glikopeptid MIK değeri \leq 0.5 mg/L ise
 - Aşağıdaki koşullar varsa endikasyon lisansları içinde linezolid veya daptomisin kullanılır.
 - a. Hayatı tehdit eden sepsis
 - b. Glikopeptid MIK değeri \geq 0.5 mg/L (daptomisin MIK değerini kontrol et).

Önceden glikopeptid kullanım öyküsü (daptomisin MIK değerini kontrol et).

* 31 no'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

Mik: Minimum inhibitör konsantrasyonu, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

Daptomisin dikkat çekici özelliklerinden biri de biyofilm içindeki bakteriler etkili olmasıdır. Daptomisin sabit dönemdeki bakterilere bakteriyosidal etkili olması ve biyofilm içine penetre olarak biyofilm içindeki bakterilerin etkili olarak üremesini azaltması önemli bir özelliğidir (28).

Daptomisin ve enterokokal enfeksiyonlar: Özellikle ağır enfeksiyonlarda yüksek doz (8-12 mg/kg/gün) ve kombinasyon içinde kullanılmalıdır. Endovasküler hastalıklarda (özellikle *E. faecium*) yüksek doz daptomisine gentamisin + yüksek doz ampisilin veya gentamisin + rifampin eklenir. Kemik-eklem enfeksiyonlarında da yüksek doz kullanılmalıdır. Bunun yanı sıra daptomisin ile fosfomisin, rifampisin, tigesiklin kombinasyonlarının da sinerjistik etki gösterdiği in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (10,25,28).

Daptomisin biyofilm içindeki bakteriye de bakterisidal etkinliği nedeniyle vankomisine dirençli *E. faecium*'un yol açtığı kateterle ilişkili bakteremide kinupristin/dalfopristin ve linezolidten daha etkili olduğu gösterilmiştir (28).

Linezolid ve MRSA enfeksiyonları: Oksazolidinon grubu antibiyotiklerin ilk üyesi olan linezolid oral yararlanımının %100 olması nede-



Tablo 5. Bazı antibakteriyellerin özellikleri

Antibiyotik	Mekanizma	Özellikler
Daptomisin	Lipopeptid antibiyotik, kalsiyuma bağlı olarak hücre membran fonksiyonunu bozar (intraselüler potasyum eflusu) bakteri RNA, DNA, protein sentezi durur Bakteriyosidal etki	Sabit üreme fazındaki bakterilere etkili, hücre lizis yapmaz, biyofilme penetrasyonu çok iyi, gebelik kategorisi B
Linezolid	50S ribozomal subünite bağlanır, protein sentez inhibisyonu yapar, Bakteriyostatik	BOS ve kemik dokuya geçişi çok iyi, Gebelik kategorisi C
Tigesiklin	30S ribozomal subünite bağlanır, protein sentez inhibisyon yapar, Bakteriyostatik	Etki spektrumu geniş
Q/D	Sinerjik etkili iki streptogramin bileşiği, protein sentez inhibisyonu yapar, MLS _B direnci yoksa sidal etkili	MRSA için FDA onayı yok, karaciğer yetmezliğinde doz ayarla
TMP-SMZ	Bakteriyel folat ve timidin sentez aşamalarını inhibe eder, Bakteriyostatik	Stafilokokal enfeksiyonlarda FDA onayı yok AMA TK-MRSA'ya %95-100 duyarlı, MSSA kemik-eklem enfeksiyonlarında deneyim var, DYDI
Klindamisin	50S ribozomal subünite bağlanır, protein sentez inhibisyonu yapar, Bakteriyostatik	Ciddi <i>S. aureus</i> enfeksiyonlarında FDA onaylı, DYDI ve invaziv TK-MRSA enfeksiyonları-çocuk, Doku penetrasyonu çok iyi-kemik ve apse, Toksin üretimini inhibe eder, BOS penetrasyonu kısıtlı
Tetrasiklinler	30S ribozomal subünite bağlanır, protein sentez inhibisyonu yapar Bakteriyostatik	Doksisisiklin <i>S. aureus</i> deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında FDA onaylıdır. MRSA enfeksiyonlarında veri kısıtlı İnvaziv enfeksiyon tedavisi için ispatlanmamış Çok ilaca dirençli enterokok enfeksiyonlarında kombinasyon içinde doksisisiklin/minosiklin Linezolid + doksisisiklin: Linezolid direnç gelişimini önler?
Rifampisin	Bakteriyel transkripsiyonu inhibe eder Bakterisidal	İntraselüler seviye yüksektir. Biyofilme penetre olur Hızlı direnç gelişir-monoterapi Çok sayıda ilaç-ilaç etkileşimi var. Potansiyel hepatotoksik Bakteremi temizlendikten sonra ver Direnç > %50
Fusidik asit	Protein sentez inhibisyonu Bakteriyostatik	Tek başına kullanımda direnç İntravenöz kullanım trombofilebit

TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol, FDA: Food and Drug Administration, TK-MRSA: Toplum kökenli metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, DYDI: Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, BOS: Beyin omurilik sıvısı, Q/D: Kinupristin/dalfopristin.

niyle ardışık tedavi imkanı veren lipopeptid yapıda bir antibiyotiktir. Uzun kullanıma bağlı hematolojik yan etkileri (kemik iliği depresyonu sonucu trombositopeni, lökopeni, nötropeni) yanında

periferik ve optik nöropatinin yanı sıra laktik asidoz gibi yan etkileri vardır. Yine selektif serotonin inhibitörleri kullananlarda serotonin sendromuna yol açabilir (29).



Tablo 6. Öne çıkan antibakteriyellerin bazı özellikleri

Antibiyotik	Onaylı endikasyon	Doz/dağılım volümü (L/kg)	Eliminasyon yarı ömrü (saat)/etki	Proteine bağlanma (%)
Linezolid	MRSA, Pnömoni, MRSA kDYİ, Bazı VRE infeksiyonları	2 x 600 mg/0.5-0.6	5 Zamana bağlı öldürme	31
Daptomisin	MRSA, Bakteremi, MRSA kDYİ, MRSA sağ kapak endokarditi	Bakteremi: 6 mg/kg/gün Konsantrasyona kDYİ: 4 mg/kg/gün Kemik eklem infeksiyonlarında doz yüksek olmalı/0.09	8-9/ Konsantrasyona bağlı etki	92
Tigesiklin	kDYİ (VSE), intraabdominal infeksiyonlar, toplum kökenli pnömoni	100 mg yükleme, 2 x 50 mg/7-10	37-66 Zamana bağlı öldürme	71-89
Q/D	kDYİ	3 x 7.5 mg/kg (santral ven)/ 0.56-0.98	0.54-1.14	11-78

kDYİ: Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, VRE: Vankomisine dirençli enterokok, VSE: Vankomisine duyarlı enterokok, Q/D: Kinupristin/dalfopristin.

Tablo 7. Öne çıkan antibakteriyellerin avantajları

Antibiyotik	Avantajlar
Daptomisin	<ul style="list-style-type: none"> Hızlı sidal etki Sabit ve büyüme fazındaki bakteriler etkilidir Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmaz Biyofilm penetrasyonu çok iyidir
Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> Oral biyoyararlanımı %100 Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamaya gerek yok PVL, alfa-hemoliz ve TŞST üretimini azaltır Gram-pozitiflerde linezolide direnç nadirdir SSS penetrasyonu iyi-VRE, MRSA, MRSE, menenjit ve SSS infeksiyonlarında ilk seçenek
Tigesiklin	<ul style="list-style-type: none"> Kombinasyon için bir alternatif (gentamisin, vankomisin, rifampisin ve daptomisin ile sinerji) Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmaz

PVL: Panton-Valentin lökositidin, TŞST: Toksik şok sendromu toksini, SSS: Santral sinir sistemi, VRE: Vankomisine dirençli enterokok, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, MRSE: Metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis*.

Linezolid [kinupristin/dalfopristin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve televansin gibi] MRSA bakteremilerinde ilk tedavi olarak düşünülmemelidir. Tek başına ve kombinasyonlarla (rifampin, gentamisin, amikasin, fusidik asit ve kar-

bapenem) başarılı sonuçları içeren çalışmalar vardır (30). Ancak sol kapak endokarditinde başarısız sonuçlar özellikle bakteriyostatik olmasına bağlanmıştır (25,30).

Tablo 8. Öne çıkan antibakteriyellerin kullanımında dikkat edilmesi gereken kısıtlamalar

Antibiyotik	Kısıtlamalar
Daptomis	<ul style="list-style-type: none"> • Enterokokal enfeksiyonlarda onayı yok • MRSA pnömonide etkisiz • Pulmoner sürfaktanla inhibe olur • Vankomisin MK artışını ile korele duyarlılıkta azalma • Böbrek yetmezliğinde doz ayarı (< 30 mL/dakika-48 saatte bir) • Miyotoksik-haftada bir kreatinin fosfokinaz takibi (≥ 5 kat) • Eozinofilik pnömoni
Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> • Uzun süre kullanımda ciddi yan etkileri var (kemik iliği süpresyonu, periferik, optik nöropati) • MRSA, VRE endokardit ve bakteremi tedavisinde ilk ilaç olarak kullanma, 72 saat sonra kurtarma tedavisi olabilir
Tigesiklin	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük serum seviyesi, bakteremide etkinliği sınırlar • İleri derecede karaciğer yetmezliğinde doz ayarla*
TMP-SMZ	<ul style="list-style-type: none"> • Drene olmayan apseye etkisiz • Endokardit ve bakteremide kullanımı destekleyen veriler kısıtlı • Yaşlılarda kullanımında dikkat-hiperkalemi (Özellikle renin-anjiyotensin inhibitörü kullanan ve böbrek yetmezliği olanlarda) • Gebelerde sınırlı, kategori C/D
Klindamisin	<ul style="list-style-type: none"> • Yetişkinlerde invaziv enfeksiyonlar için ispatlanmamıştır • D test yapılmamışsa indüklenebilir direnç kaçırılabilir • Antibiyotikle ilişkili ishal (%20) ve <i>Clostridium difficile</i> koliti ile ilişkili • BOS penetrasyonu sınırlı

* Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda hiçbir doz ayarlaması gerekmez (Child Pugh A ve Child Pugh B). İleri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda (Child Pugh C) tigesiklin dozu 100 mg'lık başlangıç dozundan sonra her 12 saatte bir 25 mg'a düşürülmelidir. TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol, BOS: Beyin omurilik sıvısı, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, MK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, VRE: Vankomisine dirençli enterokok.

Linezolid ve enterokokal enfeksiyonlar:

Linezolidin ampisilin ve vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonlarında kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Falagas ve arkadaşlarının yaptığı, glikopeptidlerle linezolidi karşılaştırdıkları bir meta-analizde, VRE endokarditlerinde linezolidin, onaylanmış antibiyotiklerin başarısız, dirençli veya allerjik olması durumunda kullanılması önerilmiştir (10). Buna karşın başarılı sonuçların alındığı VRE endokardit çalışmaları da vardır (%45-78 başarı) (5). Bunlardan yola çıkarak "American Heart Association (AHA)" tarafından linezolid kinupristin/dalfopristinle birlikte ampisilin ve aminoglikozide dirençli *E. faecium* endokarditinin tedavisinde ilk seçenek olarak yerini almıştır. Yeterli kanıt düzeyi sağlanamadığı ve bakteriyostatik olması gerekçeleriyle diğer seçeneklerden sonra kullanılması konusunda pek çok otörün görüş birliği vardır (10,29).

Linezolid vankomisine dirençli *E. faecium* bakteremisinde klinik ve mikrobiyolojik kür oranı sırasıyla %78 ve %85 olarak belirlenmiştir. Bunu izleyen çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. Yine santral sinir sisteminde iyi bir farmakokinetik profil nedeniyle enterokokal menenjitlerde ve diğer santral sinir sistemi enfeksiyonlarında (özellikle vankomisine dirençli *E. faecium* ile gelişen enfeksiyonlar) ilk seçenek olarak kullanılabilirdi öne sürülmekte ve olgu sunumları da bunu desteklemektedir (25).

Kinupristin-dalfopristin ve MRSA enfeksiyonları: İki streptogramin antibiyotiğin kombinasyonu olan bu ajan, protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. FDA tarafından > 16 yaş kişilerde komplike deri ve yumuşak dokuda kullanımını için onay almıştır. Vankomisinin yetersiz kaldığı MRSA enfeksiyonlarında da kullanılan bu



Tablo 9. MRSA infeksiyonlarının antibakteriyel tedavisi***I. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları - TK-MRSA dahil**

1. Antibiyotik tedavisi selülitin varlığında ağır veya yaygın hastalıklarda (çok alanda infeksiyon gibi) veya hızla ilerleyen, sistemik belirti ve bulguların eşlik ettiği, komorbidlerin veya immünsüpresyonun olduğu, uç yaşlarda ve drene edilmesi güç olan yerlerde (yüz, el, genital bölge), septik filebitin eşlik ettiği ve insizyon veya drenajın yapılmadığı infeksiyonlarda kullanılmalıdır. Bu tedavi çoğu kez empiriktir. Pürülan selülitli olanlarda *Staphylococcus aureus* tedavisi başlanmalıdır. TK-MRSA'nın yaygın olduğu yerlerde bu durum göz önüne alınmalıdır. Nonpürülan selülitlere ise pürülan olanlarda gereksiz görülen beta-hemolitik streptokoklara yönelik tedavi verilmelidir.

2. TK-MRSA'da empirik tedavide oral antistafilokokal antibiyotikler seçilmelidir. Klindamisin, TMP-SMZ, tetrasiklin (doksisisiklin ve minosiklin), linezolid tercih edilebilir.

3. Rifampin daima kombinasyon içinde olmalıdır.

4. Hastaneye yatırılmış komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında (derinde yer alan, cerrahi alan/travmatik yara infeksiyonları, büyük apseler, selülit, infekte ülserler, yanık yaraları gibi) cerrahi debridmanın yanında geniş spektrumlu ve MRSA içeren antibiyotikler seçilmelidir. Tedavi süresi hastaya göre değişmekle birlikte 14 gündür. Tedavi seçenekleri; IV vankomisin, IV veya oral linezolid (2 x 600 mg/gün), daptomisin (4 mg/kg/gün), IV veya oral klindamisin (3 x 600 mg).

II. MRSA bakteremi ve infektif endokardit

1. Komplikasyonsuz bakteremide (endokardit; implante protezin ve tedaviden 2-4 gün sonra kan kültüründe MRSA üremesinin olmadığı, tedavinin 72. saatinde gerilemenin olması ve metastatik infeksiyon alanlarının olmaması) vankomisin veya daptomisin (6 mg/kg/gün) en az iki hafta kullanılmalıdır. Komplike bakteremide (doğal kapak endokarditi dahil) ise aynı tedavi en az 4-6 hafta (endokarditte en az 6 hafta) önerilir. Bazı otörler daptomisin 8-10 mg/kg/gün olarak kullanılmasını önermektedirler.

2. Bakteremi ve doğal kapak endokarditinde vankomisine rifampin ve gentamisin eklenmesine gerek yoktur.

3. Diğer yapılması gerekenler: İnfeksiyon kaynağının eliminasyonu ve/veya debridman gereklidir. İlk kültürden 2-4 gün sonra kan kültür tekrarı, ekokardiyografi (özellikle transözefageal) yapılmalıdır. Kapak replasman endikasyonları değerlendirilmelidir.

4. Protez kapak endokarditinde IV vankomisin + rifampisin (3 x 300 mg PO/IV) en az 6 hafta + gentamisin (3 x 1 mg/kg) en az 2 hafta verilmelidir.

5. Vankomisin ile başlanan ve tedavi başarısızlığı olan olgularda yüksek doz daptomisin (10 mg/kg/gün) ve duyarlı olduğu bir ajanla (rifampin, linezolid, TMP-SMZ, beta-laktam antibiyotikler) kombine verilebilir. Daptomisin MİK değeri vankomisin MİK ile birlikte yüksek ise kinupristin-dalfopristin, TMP-SMZ, linezolid ve televansin verilebilir.

III. MRSA pnömonisi

1. Ciddi toplum kökenli pnömonilerde hastaneye yatırılan hastalarda ve hastane kökenli pnömonilerde IV vankomisin veya IV linezolid (2 x 600 mg/gün) veya klindamisin (duyarlı ise, 3 x 600 mg) 7-21 gün boyunca önerilir.

IV. MRSA kemik-eklem infeksiyonları

1. Osteomyelit tedavisinde IV vankomisin, IV daptomisin (6 mg/kg/gün) tercih edilir. Yanı sıra TMP-SMZ (4 mg/kg-trime-toprim) günde iki kez + rifampin (600 mg/gün), linezolid (2 x 600 mg/gün) ve klindamisin (3 x 600 mg/gün) verilebilir. Optimal tedavi süresi ise belli değildir. En az sekiz hafta verilmesi daha yaygındır. Bazı otörler kronik infeksiyonlarda veya debridman yapılamayan durumlarda ek olarak 8 ay boyunca oral rifampine dayalı kombinasyon tedavisinin (TMP-SMZ, doksisisiklin-minosiklin, klindamisin veya florokinolonlar) verilmesini önerirler.

2. Septik artritte de seçilen antibiyotikler aynıdır ve tedavi süresi 3-4 haftadır.

3. Erken başlangıçlı yabancı cisim ilişkili infeksiyonlar (cerrahiden < 2 ay) veya akut hematogen protez infeksiyonlarında başlangıçta parenteral tedavi başlanır [osteomyelitte kullanılan antibiyotikler + rifampin (600 mg/gün)], iki hafta sonra oral tedaviye geçilir (rifampin + florokinolon, TMP-SMZ, tetrasiklinler veya klindamisin). Oral tedavi kalça protezlerinde 3 ay, diz protezlerinde 6 ay kullanılır.



Tablo 9. MRSA Enfeksiyonlarının antibakteriyel tedavisi* (devamı)

4. Erken başlangıçlı spinal implant enfeksiyonlarında (cerrahiden sonra ≤ 3 hafta) veya aktif olarak infekte bölgesi olan hastalarda başlangıçta yukarıdakine benzer parenteral tedavi + rifampin ve daha sonra uzun süreli oral tedavi verilir. Optimal süre belli değildir.

5. Uzun süreli süpresif tedavilere direnç gelişiminin takibi önemlidir.

VI. Santral sinir sistemi tedavisi

1. Menenjitte IV vankomisin iki hafta verilmesi önerilir. Bazı otörler rifampin eklenmesini önerirler. Alternatifleri duyarlı ise linezolid (2 x 600 mg/gün) ve TMP-SMZ (3 veya 4 kez 5 mg/kg) önerilir. Yabancı cisimlerin de çıkarılması gerekir.

2. Beyin apsesi, subdural ampiyem, spinal epidural apseleri, kavernoöz septik tromboz veya dural venöz sinüs tedavisinde cerrahinin yanında IV vankomisin (4-6 hafta) önerilir. Bazı otörler rifampisin de eklenmesini önerirler. Alternatifleri de menenjitte olduğu gibidir.

* 30 no'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, TK-MRSA: Toplum kökenli MRSA, IV: İntravenöz, PO: Peroral, TMP-SMZ: Trimetoprim-sül-fametoksazol, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

Tablo 10. Vankomisine dirençli enterokokal endokardit ve ciddi enfeksiyonların antibakteriyel tedavisi*

I. *Enterococcus faecalis*

1. **Beta-laktama duyarlı + yüksek seviyeli aminoglikozid direnci yok:** Penisilin veya ampisilin (8 g/gün) + aminoglikozid (gentamisin veya streptomisin)
2. **Beta-laktama duyarlı + yüksek seviyeli aminoglikozid direnci var:** Ampisilin + seftriakson (2 x 2 g) (sefotaksim) veya yüksek doz daptomisin (8-12 mg/kg/gün) + ampisilin/diğer aktif ajanlar (tigesiklin, doksisisiklin, rifampin, florokinolonlar) veya ampisilin + imipenem (veya diğer aktif ajanlar)

II. *Enterococcus faecium*

1. **Ampisilin MİK ≤ 64 mg/L + yüksek seviyeli aminoglikozid direnci yok:** Yüksek doz ampisilin (30 mg/kg/gün) + aminoglikozid (gentamisin veya streptomisin)
2. **Ampisilin MİK ≤ 64 mg/L + yüksek seviyeli aminoglikozid direnci var:** Yüksek doz ampisilin + yüksek doz daptomisin veya kinupristin-dalfopristin + yüksek doz ampisilin veya doksisisiklin + rifampin
3. **Ampisilin MİK > 64 mg/L + yüksek seviyeli aminoglikozid direnci yok:** Yüksek doz daptomisin + aminoglikozid (gentamisin veya streptomisin) veya kinupristin-dalfopristin \pm diğer aktif ajanlar veya linezolid \pm diğer aktif ajanlar
4. **Ampisilin MİK > 64 mg/L + yüksek seviyeli aminoglikozid direnci var:** Yüksek doz daptomisin \pm diğer aktif ajanlar veya kinupristin-dalfopristin \pm diğer aktif ajanlar veya linezolid \pm diğer aktif ajanlar

* 10, 25 no'lu kaynaklardan değiştirilerek alınmıştır.

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

ajan halen ülkemizde bulunmamaktadır. İlk tedaviden çok alternatif MRSA bakteremisinde kullanımı önerilmektedir (30).

Kinupristin-dalfopristin ve enterokokal enfeksiyonlar: Sadece *E. faecium*'a aktif olup *E. faecalis*'in dirençli olduğu bu antibiyotik bu alanda FDA onayı almıştır. Bakteremi ve çeşitli enfeksiyon-

larda klinik yanıt oranı %66-80 arasında değişir. Endokarditte kombinasyon tedavisinin içinde değerlendirilmelidir. Tek başına kanda sterilizasyonu sağlayamamaktadır. Kullanımı sırasında artralji ve miyalji en sık görülen yan etkileridir (10,25).

Tetrasiklin, tigesiklin ve MRSA enfeksiyonları: Doksisisiklin *S. aureus* kaynaklı deri ve



yumuşak doku infeksiyonlarında FDA onaylı olmasına rağmen MRSA infeksiyonlarında kullanımında sıkıntılıdır. İn vitro olarak MRSA'da tetrasiklinin aktivitesi sınırlıdır. TK-MRSA'da tetrasiklin direnci *tet* (K) ile gösterilmiştir ve bu doksisisiklin içinde çapraz dirence yol açarken, minosikline etkisi yoktur. Tigesiklin glisilsiklin grubu bir antibiyotiktir ve FDA tarafından erişkinlerde komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve intraabdominal infeksiyonlarda kullanım için onay almıştır. Dağılım hacmi volümü oldukça geniş olan tigesiklinin serum konsantrasyonu düşüktür. Ayrıca, bakteriyostatik olması nedeniyle de MRSA bakteremilerinde dikkatle kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle ciddi MRSA infeksiyonlarında öncelikli ajan olarak kullanılması önerilmemektedir (30).

Tigesiklin ve enterokokal infeksiyonlar: Tigesiklinin enterokokal endokardit ve diğer endovasküler infeksiyonlarda kullanımı konusunda yeterli veri yoktur (25). Vankomisin ve linezolid dirençli *E. faecium* endokarditinin daptomisin + tigesiklin kombinasyonu ile tedavi edilmiştir (32). İdrar konsantrasyonunun yetersiz olması nedeniyle bu sistem infeksiyonlarında kullanımı önerilmemektedir (10,25).

Diğer antibiyotikler ve MRSA infeksiyonları: MRSA infeksiyonların tedavisinde eski antibiyotiklerin de kullanım alanları olabilir.

Bir glikopeptid olan teikoplanin Avrupa'da onay almıştır. Ancak etkinlik için 12 mg/kg gibi yüksek dozda kullanımı gereklidir. Vankomisinin kullanıldığı her alanda kullanılan teikoplanin deri ve yumuşak doku infeksiyonu, pnömoni ve bakteremide linezolid ile eşit veya daha az etkili bulunmuştur. Doku penetrasyonu oldukça iyi olan teikoplanin vankomisin ile karşılaştırıldığında daha güvenli, nefrotoksitesi daha az, histamin salınımına bağlı reaksiyon ve trombositopeni daha az gelişmektedir (33).

Kлиндamisinin ciddi *S. aureus* infeksiyonlarında FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır. Spesifik olarak MRSA infeksiyonlarında onayı olmakla birlikte deri ve yumuşak doku infeksiyonla-

rında ve TK-MRSA infeksiyonlarında duyarlı görüldüğünde kullanılmaktadır. Bakteriyostatik olması nedeniyle endovasküler hastalıklarda kullanımı önerilmemektedir. Mükemmel doku penetrasyonu (özellikle kemik ve apseye) olmasına rağmen beyin omurilik sıvısına geçişi sınırlıdır. İndüklenebilir klindamisine direncinin saptanması için (eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı izolatlar) D-zon testi yapılması da kılavuzda önerilmektedir (30).

TMP-SMZ herhangi bir stafilokokal infeksiyonunun tedavisinde kullanımı konusunda onay almıştır. Bununla birlikte özellikle TK-MRSA infeksiyonlarında in vitro duyarlı görüldüğünde kullanılmaktadır. Kemik-eklem infeksiyonlarında kullanımında özellikle MSSA infeksiyonlarında kullanımıyla ilgili veriler vardır (30).

Rifampin *S. aureus*'a bakterisidal aktiviteye sahiptir ve intraselüler seviyesi yüksektir. Kombinasyon tedavisi içinde kullanımı gereklidir. Ancak MRSA infeksiyonlarında kullanımı konusunda yeterli veri yoktur (30).

Televansin ülkemizde olmayan parenteral bir lipoglikopeptir. Hücre duvarı sentezini inhibe eden bu antibiyotik MRSA, VISA ve VRSA'ya bakterisidal etkilidir. FDA tarafından erişkinlerde komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının kullanımı için onaylanmıştır. Kullanımı sırasında nefrotoksitesi nedeniyle kreatinin seviyesi izlenmelidir (30).

Diğer antibiyotikler ve enterokokal infeksiyonlar: Oritavansin, dalbavansin ve televansinin bu alanda kullanımıyla ilgili çalışmalar sürmektedir. Oldukça uzun yarı ömrü (150 saat) olan dalbavansin ile ilgili yapılan faz III çalışmada deri ve yumuşak doku infeksiyonunda linezolid benzer etki göstermiştir. Televansinin ise glikopeptide dirençli enterokoklara etkinliğinin sınırlı olduğu görülür (10,25).

Tablo 9'da MRSA infeksiyonlarının tedavisinde 2011 IDSA kılavuzu özetlenmiştir. Tablo 10'da de enterokokal infeksiyonların yönetim algoritmi verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sakoulas G, Moellering RC Jr. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis* 2008;46:360-7.
2. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wenners-ten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.
3. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40:1058-60.
4. European Centers for Disease Control and Prevention/European Medicines Agency (ECDC/EMA). Joint technical report The bacterial challenge: time to react. Stockholm: ECDC/ EMA; 2009. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
5. Woodford N, Livermore D. Infections caused by gram-positive bacteria: a review of the global challenge 2009;59(S1) S4-S16.
6. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_Disp-Form.aspx?ID=774
7. Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. In vitro activity of linezolid against key gram-positive organisms isolated in the United States: results of the LEADER 2004 surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5024-32.
8. Jones RN, Ross JE, Castanheira M, Mendes RE. United States resistance surveillance results for linezolid (LEADER Program for 2007). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:416-26
9. Woodford N. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of gram-positive cocci. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 3):2-21.
10. Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect* 2008;6:637-55.
11. Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Ross JE. LEADER surveillance program results for 2006: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from the United States (50 medical centers). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:309-17.
12. Alder J. The use of daptomycin for *Staphylococcus aureus* infections in critical care medicine. *Crit Care Clin* 2008;24:349-63.
13. Hope R, Livermore DM, Brick G, Lillie M, Reynolds R; on behalf of the BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl 2):ii65-74.
14. CLSI 2006. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Wayne, USA.
15. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004;38:448-51.
16. Gould IM. Clinical relevance of increasing glycopeptide MICs against *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agent* 2008;31:1-9.
17. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398-402.
18. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2582-6.
19. Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3061-7.
20. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138-44.
21. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.
22. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 1):S13-24.
23. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006;44:3883-6.
24. Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:73-98.
25. Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:555-62.
26. Brown DF, Hope R, Livermore DM, Brick G, Broughton K, George RC, et al. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteremias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl 2):S75-85.
27. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al; National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual



- summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
28. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1126-36.
 29. Herrmann DJ, Peppard WJ, Ledeboer NA, Theesfeld ML, Weigelt JA, Buechel BJ. Linezolid for the treatment of drug-resistant infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:825-48.
 30. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:18-55.
 31. Gould IM. Is vancomycin redundant for serious staphylococcal infection? *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:55-7.
 32. Polidori M, Nuccorini A, Tascini C, Gemignani G, Iapoce R, Leonildi A, et al. Vancomycin resistant *Enterococcus faecium* (VRE) bacteremia in infective endocarditis successfully treated with combination daptomycin and tigecycline. *J Chemother* 2011;23:240-1.
 33. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: Systematic review and meta-analysis *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4069-79

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Adana-Türkiye

E-posta: ytasova@gmail.com

