

STAFİLOKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE YABANCI CİSİM İNFEKSİYONLARI

Filiz AKATA

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE
akatafiliz@yahoo.com

ÖZET

Nüfuz edici protez bir aletin varlığı sıklıkla stafilokoksik bakteremiler için kaynak teşkil edebildiği gibi, aynı zamanda baktereminin de komplike seyretmesi için önemli bir risk faktörüdür. Protez aletler aletin takılması sırasında veya enfeksiyonun komşuluk yoluyla yayılmasının bir sonucu olarak ya da bakteremi sırasında hematogen yolla yayılım sonucu stafilokoklarla kontamine olabilir. Protez alette bir defa *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu geliştiğinde, tedavide başarı için genellikle protezin çıkarılması gereklidir. Koagülaz negatif stafilokok (KNS) enfeksiyonlarının patogenezi hakkındaki çalışmaların çoğu, bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların çoğunun yabancı cisim varlığında oluşmaya eğilimli olması gözleminde kaynaklanmaktadır. Günümüzde birçok hastanede, klinik hastalığa neden olan tüm *S.aureus* suşlarının >% 50'sini metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları oluşturmaktadır. KNS izolatlarının da % 80'den fazlası metisiline dirençlidir. Vankomisine orta derecede dirençli *S.aureus*'un ortaya çıkması büyük dikkat çekmiştir. Benzer şekilde vankomisine duyarlılığı azalmış KNS hakkında da birkaç olgu bildirimi bulunmaktadır. Bu makalenin amacı stafilokoklarda antibiyotik direnci ve alet ilişkili enfeksiyonlar yönünden günümüz bilgisini gözden geçirmektir.

Anahtar sözcükler: koagülaz negatif stafilokoklar, MRSA, *Staphylococcus aureus*, yabancı cisim enfeksiyonları

SUMMARY

Antibiotic Resistance in Staphylococci and Device-Related Infections

The presence of an indwelling prosthetic device is frequently both the source for staphylococcal bacteremia as well as an important risk factor for a complicated course. Prosthetic devices can become contaminated with staphylococci at the time of insertion, as a result of contiguous spread of infection, or via hematogenous seeding at the time of bacteremia. Once *Staphylococcus aureus* infection develops in the setting of a prosthetic device, removal of the prosthesis is usually necessary for cure. Much of the work on the pathogenesis of coagulase-negative staphylococcal infections (CoNS) derives from the observation that most infections with these organisms tend to occur in the setting of foreign devices. At present, methicillin resistant *S.aureus* (MRSA) strains account for > 50 % of all *S.aureus* strains causing clinical disease in many hospitals. More than 80 percent of CoNS are resistant to methicillin. The emergence of *S.aureus* with intermediate resistance to vancomycin has received much attention. Similarly, there have been several case reports of CoNS with reduced susceptibility to vancomycin. The aims of this article are to review the current state of knowledge regarding antibiotic resistance in staphylococci and device related infections.

Keywords: coagulase-negative staphylococci, device-related infections, MRSA, *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus burun delikleri (birincil rezervuarı), aksilla, vagina, farenks ve /veya zedelenmiş cilt yüzeylerinde kolonize olan komensal bir bakteridir. Enfeksiyonlar, cilt veya mukozal bariyerde bir bozulma olduğunda ve mikroorganizmanın bitişik dokulara veya kan akımına karışması ile meydana gelir. İlaveten stafilokoklar varlıklarının çeşitli safhalarında biyofilm oluşturabilirler. Stafilokok enfeksiyon-

larının patogenezi çok sayıda faktöre bağlı olup; sekrete ettikleri proteinler, süperantijenler, sitotoksin ve doku ayrıştırma enzimlerini içeren üç sınıf içindeki yaklaşık 100 faktöre sahiptirler. Enfeksiyon riski damar içi kateterler dahil, yabancı cisimlerin varlığında artmaktadır^(2,19,26).

Nüfuz edici protez bir aletin varlığı sıklıkla stafilokoksik bakteremiler için kaynak teşkil edebildiği gibi, aynı zamanda *S.aureus* bakterem-

milerinin de komplike seyretmesi için önemli bir risk faktörüdür⁽⁶⁾. Protez aletler, aletin takılması sırasında veya infeksiyonun komşuluk yoluyla yayılmasının bir sonucu olarak, ya da bakteremi sırasında hematogen yolla yayılım sonucu stafilocoklarla kontamine olabilir. Protez alette bir defa *S.aureus* infeksiyonu geliştiğinde, tedavide başarı için genellikle protezin çıkarılması gereklidir^(9,11).

Staphylococcus epidermidis ve diğer koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) ise, klinik örneklerde kültür kontaminantı olarak sıklıkla mevcuttur, ancak gerçek patojenler de olabilirler. Bu organizmaların neden olduğu infeksiyonlar kalıcı yabancı cisimleri etkilemekte ve kateterler ile yapay protezlerin kullanımı arttıkça daha sık etken olarak görülmektedirler. Aslında KNS'ler insan deri florasının doğal üyeleridir. Doğal kapak endokarditi ve periton diyalizi kateterlerinin bazı infeksiyonları hariç, gerçekte tüm *S.epidermidis* infeksiyonları hastane kaynaklıdır⁽¹⁾.

KNS infeksiyonlarının patogenezi hakkındaki çalışmaların çoğu, bu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların çoğunun yabancı cisim varlığında oluşmaya eğilimli olması gözleminden kaynaklanmaktadır⁽²⁹⁾. Bu stafilocok türleri *S.aureus*'tan daha az virülan olmasına rağmen, hem kolonizasyon, hem de infeksiyona katkı sağlayan determinantlara sahiptir. KNS'ler, cilt yüzeylerinde yaşamalarını, biyofilm oluşumunu, dokulara ve protez yüzeylerine adezyonu kolaylaştıran belirleyiciler ve immün sistemden sakınmayı içeren komponentler içermektedir⁽²³⁾. Protez aletlere tahminen protezin takılması sırasında az sayıda KNS inoküle olmaktadır. Mikroorganizmalar hastanın florasından veya cerrahi ekip üyeleri ya da çevreden kaynaklanmaktadır. Yabancı cisim boyunca oluşan biyofilm, normal olarak virülanı düşük mikroorganizmaları konak savunması veya antimikrobiyal tedavi ile bertaraf edilmekten koruyarak, belki bakteriyel metabolizmada değişiklikler yoluyla, geçirgenlik bariyerini oluşturarak ya da lökosit fonksiyonlarında değişiklikler ile infeksiyonu kolaylaştırıyor görünmektedir. Yabancı cisim ve KNS'ler arasındaki bu birliktelik hayvan modellerinde teyid edilmiştir^(29,31). Stafilocokların neden olduğu yabancı cisim infeksiyonları şun-

lardır:

a) Damar içi kateter infeksiyonları

Bu konu Panel'de ayrı bir konu olarak anlatılacağından, bu yazıda bahsedilmeyecektir.

b) Protez kapak endokarditleri

Protez kapak endokarditi (PKE) insidansı, yerleştirilen protez kapakların % 1-6'sı veya % 0.3-0.6 infeksiyon/hasta yılıdır. Değişik çalışmalara göre PKE, kesin infektif endokardit tanısı alan tüm olguların % 16-33'ünü oluşturmaktadır. Stafilocoklar PKE'ne en sık neden olan mikroorganizmalardır. Erken başlangıçlı PKE'lerinde en sık üretilen patojenler *S.aureus* ile KNS'lerdir ve metisilin direnci erken başlangıçlı PKE'de, geç başlangıçlı PKE'den daha sıktır⁽¹⁶⁾.

c) Kardiyak aletlerin infeksiyonları

S.aureus bakteremisi gelişen kalıcı "pacemaker" veya implante edilebilir "cardioverter"-defibrilatörü olan hastalarda, infektif endokardit ve/veya kardiyak aletin infeksiyonu yönünden risk artmıştır. Prospektif olarak tanımlanmış, *S.aureus* bakteremisi gelişen kalıcı "pacemaker" veya implante edilebilir "cardioverter"-defibrilatörü olan 33 hasta arasında, tanısı kesinleşmiş yabancı cisim infeksiyonu hızı % 45 olarak saptanmıştır⁽³⁾.

d) Osteosentetik protez infeksiyonları

S.aureus bakteremili hastalar arasında diğer protez aletler de infeksiyon yönünden risk altındadır. Osteosentetik protezler, olguların yaklaşık % 1-2'sinde infekte olmaktadır. *S.aureus*, KNS'lerden sonra bu infeksiyonların ikinci nedenidir. *S.aureus* çoğunlukla erken infeksiyondan sorumludur⁽²¹⁾. Prospektif olarak tanımlanan *S.aureus* bakteremili ve ortopedik protezi olan 80 hastalık bir seride, bir artroplastiyeye hematogen yayılım hızı % 34 olarak bulunmuştur⁽²²⁾. *S.aureus* bakteremisi sırasında yabancı cisim infeksiyonuna ilaveten, protez materyalin varlığı daha sonra infeksiyonun nüks etmesi yönünden de önemli bir risk faktörüdür⁽¹¹⁾. KNS'lerin, bu infeksiyonların % 19-% 37.5'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir⁽¹⁾.

Stafilocoklarda antibiyotik direnci

Antibiyotiğe dirençli, esasen metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının 1960'lı yıllarda ortaya çıkması ile her yerde mevcut olan

bu patojen, tedavi açısından daha büyük problem olmaya başlamıştır. Günümüzde MRSA suşları, birçok hastanede klinik hastalığa neden olan tüm *S.aureus* suşlarının >% 50'sini oluşturmaktadır⁽⁶⁾. ABD ve Avrupa'da hastanelerde MRSA prevalansı benzer olmakla birlikte, İskandinavya ve Hollanda'da <% 3 olmak üzere, Avrupa'da MRSA dağılımı oldukça heterojendir⁽¹²⁾. Türkiye 2005 yılında "European Antimicrobial Resistance Surveillance System" (EARSS)'e eklenmiş ve ülkemizden sınırlı sayıda, sadece 14 hastanenin katılımı ile elde edilen verilere göre MRSA enfeksiyonları 2003 yılından, 2007'ye anlamlı bir azalma göstererek, % 43'ten % 34'e gerilemiş, ancak 2008'de bu oran % 38 olmuştur⁽⁷⁾.

Yakın zamana kadar MRSA enfeksiyonları esas olarak hastane enfeksiyonu olarak ön plandaydı veya daha önce hastanedeki yatış sırasında ya da sağlık bakımı ile ilişkili olarak bakterilerin bulaşması nedeni ile gelişmekteydi (SBİ-MRSA)⁽¹²⁾. Gerçek toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) sağlık bakımı ile ilişkisi olmayan, sağlıkla ilgili risk faktörleri olmayan, daha genç ve sağlıklı kişilerde 1990'lı yıllarda görülmeye başlandı^(12,30). TK-MRSA klonlarının, *SCCmec* kasetini kazanan toplum kaynaklı MSSA suşlarından ortaya çıktığı görülmektedir. TK-MRSA suşları karakteristik olarak β-laktam dışı antibiyotiklerin çoğuna duyarlı, *SCCmec* tip IV veya V ve ciddi deri sepsisi ya da öldürücü nekrotizan pnömoniye neden olan yegane virülans faktörü Panton-Valentine toksinini içermektedir⁽¹²⁾.

Geleneksel olarak, MRSA'nın β-laktamlara evrensel direncinden dolayı glikopeptid antibiyotikler vankomisin ve teikoplaninin ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde önemi büyüktür. Bu nedenle MRSA'da değişik şekillerde glikopeptid direncinin görülmesi alarme edicidir. Transfer edilemeyen düşük seviyede veya "intermediate" vankomisin/glikopeptid direnci olan *S.aureus* suşları (VISA/GISA) bildirilmektedir⁽¹⁴⁾. Bu direnç suş popülasyonunun tüm üyeleri tarafından dışa vurulmayıp heterojen olabilir (hVISA/hGISA). Direnç mekanizması tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir, ancak hücre duvarında vankomisini silen özgül olmayan bağlanma alanlarının sayısındaki artıştan kaynaklanabilir⁽²⁷⁾. VISA/GISA suşları nadir olup, gerçek klinik önemleri belirsizdir⁽¹²⁾.

Vankomisine duyarlılığı azalmış (MİK 8 mg/L) *S.aureus* ilk defa 1996 yılında Japonya'da tanımlanmıştır⁽¹⁴⁾ ve daha sonra ABD ve Fransa dahil dünyanın diğer bölgelerinde izolatlar bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar glikopeptid tedavisinde klinik başarısızlık ile birlikte⁽¹⁵⁾. Tehdit kaybolmamış ve *Enterococcus faecalis*'ten bir plazmid aracılığıyla vankomisine yüksek seviyede direncin (Van A tipi direnç) transfer edildiği bir izolasyon vankomisine dirençli *S.aureus* (vancomycin-resistant *S.aureus*=VRSA) ile daha da korkutucu bir hale gelmiştir. Haziran 2002'de ilk VRSA, ABD'de Michigan'da 40 yaşında bir erkek böbrek diyaliz hastasının kateter ucundan izole edilmiştir⁽⁴⁾. Vankomisine yüksek seviyede dirençli *S.aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlar nadir olup, 2009 yılına kadar tüm dünyada sadece 11 tane bu tip izolat bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Yine de glikopeptid dirençli MRSA'nın ortaya çıkışı gelecek için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır⁽¹²⁾.

KNS izolatlarının da % 80'den fazlası metisiline dirençlidir. *S.aureus*'a benzer şekilde vankomisine duyarlılığı azalmış KNS hakkında da birkaç olgu bildiri bulunmaktadır⁽²⁸⁾.

Antimikrobiyal tedavi seçenekleri

MRSA enfeksiyonlarını takip ve tedavi ederken; önce primer enfeksiyon kaynağının ve diğer enfekte alanların tanımlanması, mümkünse bu enfekte odak ve alanların eliminasyonu ve/veya debridmanının (örn. apse drenajı, santal venöz kateterin çıkarılması, osteomyelitin debridmanı gibi) yapılması gerekmektedir. MRSA bakteremili hastalarda başlangıçtaki pozitif kan kültüründen sonra 2-4 gün kan kültürlerinin takip edilmesi ve baktereminin temizlendiğini dökümanete etmek için gerektiği kadar bu takibin yapılması önerilmektedir⁽¹⁸⁾.

Vankomisin MRSA enfeksiyonlarının parenteral tedavisinde ilk seçilecek antibiyotik olmuştur. Fakat, vankomisin tedavisi bazı kısıtlamalar içermektedir: Endokardit olgularında uzayan bakteremi süresi ile klinik cevabın yavaş olması, halen rutin yöntemlerle saptanamayan heterojen direncin varlığı gibi^(8,17). İlaveten vankomisin MİK'i >0.5 µg/ml (≤2 µg/ml, CLSI duyarlılık sınırları içinde) olan MRSA suşlarının neden olduğu bakteremilerde sıklıkla tedavi başarısızlığının olması söz konusudur⁽²⁵⁾. Bu

fenomen düzenleyici stafilokok genlerinde mutasyonla açıklanmaktadır⁽¹⁰⁾. Vankomisin, in vitro olarak stafilokokları, özellikle daha yüksek inokulumda (10^7 - 10^9 cfu) β -laktam antibiyotiklerden çok daha yavaş öldürmektedir; bu nedenle MSSA bakteremileri ve infektif endokarditlerinde bariz bir şekilde β -laktamlardan daha az etkilidir. MSSA infeksiyonları için, hastanın alerjisi yoksa bir β -laktam antibiyotiğin seçilmesi daha uygundur. Vankomisinin ayrıca kemiğe, akciğer epitelindeki sıvıya ve BOS'a geçişi sınırlıdır. Gebelik kategorisi C'dir⁽¹⁸⁾.

Erişkin hastalarda vankomisinin serum çukur konsantrasyonlarını optimal hale getirmek için, dozu gerçek vücut ağırlığına göre (15-20 mg/kg/her 8-12 saatte bir) ayarlanmalı ve her bir doz 2 gr'ı aşmamalıdır. Özellikle morbid obez, renal disfonksiyonu olanlar veya dağılım hacminde dalgalanmalar olan ciddi MRSA infeksiyonlu hastalarda hedef konsantrasyonları sağlamak için monitorizasyon önerilmektedir⁽¹⁸⁾.

Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society Of America- IDSA)'nin hazırladığı ve Ocak 2011'de yayınlanan erişkinlerde ve çocuklarda MRSA infeksiyonlarının tedavisine yönelik kanıt temelli kılavuzda vankomisin duyarlılık testi sonuçlarının tedaviyi nasıl yönlendirmesi gerektiği açıklanmıştır⁽¹⁸⁾. Buna göre;

1. Vankomisin MİK'i $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ (CLSI'ye göre duyarlı) olan izolatlar için, vankomisin kullanımına devamı MİK'den bağımsız olarak hastanın klinik yanıtı belirlemelidir (A-III).
 - a- Hastada vankomisine klinik ve mikrobiyolojik yanıt varsa, tedaviye hastaya yakın takiple devam edilebilir.
 - b- Yeterli debridman ve diğer infeksiyon odaklarının çıkarılmasına rağmen hastada vankomisine karşı klinik ve mikrobiyolojik yanıt yoksa, MİK değerlerine bakılmaksızın vankomisine alternatif bir antibiyotik önerilmektedir.
2. Vankomisin MİK'i $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (VISA;VRSA) olan izolatlar için, vankomisine alternatif bir antibiyotiğin kullanılması gerekmektedir (A-III).

Vankomisine bir alternatifin kullanılması düşünüldüğü zaman, in-vitro duyarlılık testleri-

nin yapılması ve dökümanite edilmesi gerekmektedir⁽¹⁸⁾.

Protez kapak endokarditleri ve MSS şant infeksiyonları gibi bazı derin yerleşimli infeksiyonların tedavisinde vankomisine, gentamisin veya rifampin ilave edilebilir⁽²⁸⁾.

Teikoplanin, uzun (83-168 saat) yarı ömrü ile karakterize, vankomisinden daha az toksik ve hem iv, hem de im kullanılabilen bir ajandır. MRSA suşlarına vankomisine benzer etki göstermekle birlikte, damar içi stafilokok infeksiyonlarında hem antistafilokoksik penisilinler, hem de vankomisinden daha az etkilidir⁽⁸⁾.

Geçtiğimiz son birkaç yılda MRSA'ya etkili yeni antibiyotikler kullanıma girmiştir. Bunlardan linezolid, yeni bir sınıf olan tamamen sentetik antimikrobiyal ajanlardan oksazolidinonların ilk üyesidir. Vankomisine duyarlılığı azalmış *S.aureus* ve KNS suşlarının linezolide karşı duyarlılığı MİK₉₀ değerlerinde bir değişiklik olmadan devam etmektedir. Dirençli enterokok ve *S.aureus* izolatı bildirilmekte ise de çok az sayıdadır. Linezolid esasen in-vitro olarak *S.aureus*'a karşı bakteriyostatik etkili olmakla birlikte, endokardit dahil ciddi MRSA, hVISA ve VISA infeksiyonları linezolidle tedavi edilmektedir. Linezolidin, hVISA ve VISA infeksiyonları veya vankomisin tedavisinin başarısız olduğu MRSA infeksiyonlarının tedavisinde çok yararlı olduğu saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Yüksek doku penetrasyonu nedeni ile özellikle akciğer epitelindeki sıvıya penetrasyonu, MRSA pnömonisi olgularında vankomisine karşı avantaj sağlamaktadır. İlaveten MSS infeksiyonu olan hastalarda BOS'a yüksek konsantrasyonlarda geçebilmektedir. Food and Drug Administration (FDA), linezolidin MRSA dahil, duyarlı patojenlerin neden olduğu nozokomiyal pnömoni ve komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanımını onaylamıştır. Ancak linezolidin uzun süreli kullanımı hematoksisite ve nörotoksisite problemleri nedeniyle önerilmemektedir. Gebelik kategorisi C'dir^(8,15,18,20). Linezolid, in-vitro metisiline dirençli KNS'lere karşı da anlamlı bakteriyostatik etki göstermekte ve infekte hastalarda başarıyla kullanılmakla birlikte, metisiline dirençli KNS infeksiyonlarının tedavisinde FDA onayı bulunmamaktadır⁽²⁸⁾.

Daptomisin, siklik lipopeptit bakterisidal

bir antibiyotik olup, FDA tarafından erişkinlerde *S.aureus* bakteremisi, sağ yan infektif endokarditi ve komplike deri, yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kullanılması onaylanmıştır. Etkisi pulmoner sürfaktan ile inhibe olduğu için hematojen olmayan MRSA pnömonilerinde kullanılmaması gerekmektedir⁽¹⁸⁾. VISA suşlarının neden olduğu damar içi infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülebilir⁽⁸⁾. Daptomisin MİK'i tedavi sırasında yükselebilir ve daha önce vankomisin kullanımından etkilenebilir. Daha önce vankomisine maruziyet, düşük seviyede daptomisin direnci veya daptomisin çapraz direncini indüklemektedir. Ciddi MRSA infeksiyonlarında vankomisin tedavisinin başarısızlığından sonra, daptomisin tedavisinin de başarısız olduğunu gösteren birkaç olgu bildirimidir^(8,15,18,20). Tedavi sırasında kreatinin fosfokinazdaki yükselmeler (6 mg/kg/gün dozda oluşmakta, 4 mg/kg/gün dozda oluşmamakta) nadiren tedaviyi sınırlandırmaktadır. Daptomisin indüklediği birkaç eozinofilik pnömoni olgusu da bildirilmektedir. Daptomisin gebelik kategorisi B'dir⁽¹⁸⁾. KNS infeksiyonlarının tedavisi ile ilgili daptomisine ait yayınlanan klinik tecrübeler sınırlıdır⁽²⁸⁾.

Tigesiklin, MRSA infeksiyonları için diğer bir seçenektir. Klinik kullanımındaki ilk glisilsiklin (tetrasiklin derivesi) olup, in-vitro az sayıda VISA suşları dahil, hem MSSA, hem de MRSA suşlarına karşı etkilidir (MİK₉₀ 0.12-1 µg/ml). Ancak hVISA ve VISA suşlarına karşı geniş çapta test edilmemiştir⁽¹⁵⁾. Tigesiklin kullanımı FDA tarafından komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve komplike intraabdominal infeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere onay almakla birlikte, MRSA infeksiyonlarının tedavisindeki onayı komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına sınırlıdır⁽²⁰⁾.

Kinopristin-dalfopristin bir streptogramin antibiyotik olup, FDA tarafından vankomisine dirençli enterokok infeksiyonları ve MSSA'ya bağlı komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Aynı zamanda MRSA'ya ve in-vitro VISA izolatlarına karşı da etkinliği vardır. Kinopristin-dalfopristin MRSA'ya bağlı kemik, eklem ve yumuşak doku infeksiyonu olan, fakat vankomisini tolere edemeyen veya tedavi başarısızlığı

olan hastalarda tedavide kullanılabilir^(15,20). Kinopristin-dalfopristin in-vitro çoğul dirençli KNS'lere karşı etkili olmakla birlikte, etkinliği hakkında az sayıda klinik veri mevcuttur ve FDA tarafından bu mikroorganizmaların tedavisinde onayı bulunmamaktadır⁽²⁸⁾.

Rifampin ve fusidik asidin her ikisinin in-vitro *S.aureus*'a etkisi çok iyi ve özellikle çoğul dirençli MRSA infeksiyonlarının oral tedavisinde yararlıdır. Her biri için monoterapide kullanım sırasında direnç gelişebilir; bu yüzden daima etkili diğer bir antistafilokok antibiyotikle birlikte kullanılmalıdır. Rifampin protez alet infeksiyonları veya kemik infeksiyonlarının tedavisinde bu şekilde kullanılabilir. Örneğin; *S.aureus* izolatı duyarlıysa tipik kombinasyonlar: rifampin+fusidik asit veya rifampin+kinolon gibi^(15,20).

Tetrasiklinlerin in-vitro etkilerine rağmen, MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanımları hakkındaki veriler sınırlıdır. Doksisisiklinin, FDA tarafından *S.aureus*'un neden olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kullanımı onaylanmıştır, fakat bu durum MRSA'nın neden olduğu olgulara spesifik değildir. Tetrasiklinler deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde etkili görünmekle birlikte, daha invazif infeksiyonların tedavisinde kullanımını destekleyecek veri azdır⁽¹⁸⁾.

Klindamisin, *S.aureus*'a bağlı ciddi infeksiyonların tedavisinde FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır. Klindamisin MRSA infeksiyonlarının tedavisinde spesifik olarak onaylanmamakla birlikte deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bakteriyostatik olmasından dolayı infektif endokardit veya septik tromboflebit gibi endovasküler infeksiyonların tedavisinde önerilmemektedir. Olası indüklenebilir klindamisin direncinin varlığı nedeniyle empirik tedavide ilk seçenek olarak düşünülmemelidir. Coğrafik değişiklikler olmakla birlikte TK-MRSA'lar klindamisine, nozokomiyal MRSA'lardan daha duyarlıdır⁽¹⁸⁾.

Günümüzde oritavansin, dalbavansin ve telavansin gibi daha yeni semisentetik glikopeptitler ile seftarolin ve seftobiprol gibi yeni sefalosporinler geliştirilmekte olup, MRSA, VISA, hVISA suşlarına karşı in-vitro ya da hayvan

modellerinde etkili oldukları saptanmıştır^(8,15).

a- Stafilokoklarla oluşan PKE tedavisi

IDSA tarafından yayınlanan kanıt temelli son MRSA infeksiyonlarının tedavisi kılavuzunda PKE tedavisi için önerilen rejim İV vankomisin (15-20 mg/kg/doz her 8-12 saatte bir, 6 hafta süreyle) + rifampin (300 mg oral/İV her 8 saatte bir, en az 6 hafta) + gentamisin (1 mg/kg/doz İV her 8 saatte bir 2 hafta süreyle)'dir (BIII). Ayrıca kapak replasman cerrahisi için, erken değerlendirme yapılması önerilmektedir (AII)⁽¹⁸⁾.

b- Koagülaz negatif stafilokoklarla oluşan PKE tedavisi

PKE hastalarından üretilen KNS'ler genellikle çok sayıda antibiyotik grubuna dirençlidir. Antibiyotik duyarlılık testi sonuçları beklenirken, başlangıç tedavisi metisiline dirençli izolatlarla yönelik olmalıdır⁽¹⁶⁾. Metisiline dirençli KNS'lerle oluşan PKE'nin antibiyotik tedavisi, MRSA PKE'nde önerilen tedavi rejimi ile aynıdır⁽¹³⁾.

c- Aletle ilişkili osteoartiküler infeksiyonların tedavisi

1- MRSA'nın neden olduğu çeşitli klinik tablolardaki tedavi yaklaşımını kanıt temelli olarak sunan IDSA kılavuzu 2011'e göre; kalça ve diz için, cerrahi girişimden sonra <2 ay içinde erken başlangıçlı veya semptomları ≤3 hafta gibi kısa süreli olup, debridmanı yapılan (fakat protez korunmuş) stabil implanta sahip akut hematojen protez eklem infeksiyonu olan hastalarda, parenteral tedavi aynen osteomyelitte olduğu gibi (vankomisin ilk seçenek, daptomisin, linezolid) başlanır, artı rifampin günlük 600 mg veya 300-450 mg günde iki defa oral olarak 2 hafta süreyle verilir, takiben rifampin+bir florokinolon, kotrimoksazol, bir tetrasiklin veya klindamisin ile 3-6 ay süreyle tedavi edilir (A-II). Stabil olmayan implantlar, geç başlangıçlı infeksiyonlar veya semptomların ≥3 hafta gibi uzun süreli olduğu olgularda; derhal debridman ile mümkün olduğu zaman protezin çıkarılması önerilmektedir (A-II)⁽¹⁸⁾.

2- Erken başlangıçlı (cerrahiden sonra ≤30 gün) spinal implant infeksiyonları veya aktif olarak infekte bir alandaki implantlar için; başlangıç parenteral tedavi + rifampin, takiben

uzun süreli oral tedavi önerilmektedir (B-II). Parenteral ve oral tedavinin optimal süresi belirli değildir ve oral tedavi omurga füzyonu oluşana kadar devam etmelidir (B-II). Geç başlangıçlı infeksiyonlarda (implant yerleştirilmesinden >30 gün sonra), uygun bir zamanda implantın çıkarılması önerilmektedir (B-II)⁽¹⁸⁾.

3- Seçilmiş olgularda, özellikle protezin çıkarılmadığı durumlarda uzun süreli oral süpresyon yapacak antibiyotikler örneğin; kotrimoksazol, bir tetrasiklin, bir florokinolon (potansiyel florokinolon direncine bağlı olarak rifampin ile kombine verilmesi gerekmektedir, özellikle yeterli cerrahi debridman mümkün değilse yine rifampinle birlikte verilmeli) veya klindamisin, rifampinle birlikte veya rifampin olmaksızın, düşünülebilir (B-III)⁽¹⁸⁾.

KAYNAKLAR

1. Archer GL, Climo MW. Staphylococcus epidermidis and other coagulase-negative staphylococci, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.baskı" kitabında s.2352-60, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia (2005).
2. Casewell MW, Hill RL. The carrier state: methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Suppl A):1-12.
3. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators, *Circulation* 2001;104(9): 1029-33.
<http://dx.doi.org/10.1161/hc3401.095097>
PMid:11524397
4. Chang S, Sievert DM, Hageman JC et al. Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene, *N Engl J Med* 2003;348(14):1342-7.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa025025>
PMid:12672861
5. Chu VH, Crosslin DR, Friedman JY et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with prosthetic devices: costs and outcomes, *Am J Med* 2005;118(12):1416.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.011>
PMid:16378797
6. Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Gismondo MR. In

- in vitro evaluation of antibiotics' combinations for empirical therapy of susceptible methicillin resistant *Staphylococcus aureus* severe respiratory infections, *BMC Infect Dis* 2007;7:111.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-7-111>
 PMid:17888153 PMCID:2025599
7. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Annual report 2008 (http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/). Accessed March 2012.
 8. Falcone M, Serra P, Venditti M. Serious infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving challenge for physicians, *Eur J Intern Med* 2009;20(4):343-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2008.08.016>
 PMid:19524170
 9. Fowler VG Jr, Justice A, Moore C et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Infect Dis* 2005;40(5):695-703.
<http://dx.doi.org/10.1086/427806>
 PMid:15714415
 10. Fowler VG Jr, Sakoulas G, McIntyre LM et al. Persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection is associated with agr dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein, *J Infect Dis* 2004;190(6):1140-9.
<http://dx.doi.org/10.1086/423145>
 PMid:15319865
 11. Fowler VG Jr, Sexton DJ. Complications of *Staphylococcus aureus* bacteremia, "Sexton DJ, Baron EL (eds): 2012 UpToDate" de www.uptodate.com
 12. French GL. The continuing crisis in antibiotic resistance, *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(3):3-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(10\)70003-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(10)70003-0)
 13. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer, *Eur Heart J* 2009;30(19):2369-413.
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp285>
 PMid:19713420
 14. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(1):135-6.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/40.1.135>
 PMid:9249217
 15. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications, *Clin Microbiol Rev* 2010;23(1):99-139.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00042-09>
 PMid:20065327 PMCID:2806658
 16. Knoll BM, Baddour LM, Wilson WR. Prosthetic valve endocarditis, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 7.baskı" kitabında s.1113-26, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia (2010).
 17. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis, *Ann Intern Med* 1991;115(9):674-80.
 PMid:1929035
 18. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. 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(3):e18-55.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq146>
 PMid:21208910
 19. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections, *N Engl J Med* 1998;339(8):520-32.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199808203390806>
 PMid:9709046
 20. Lowy FD. Treatment of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults, "Sexton DJ, Baron EL (eds): 2012 UpToDate" de www.uptodate.com
 21. Moreillon P, Que YA, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock). "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.baskı" kitabında s.2321-52, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia (2005).
 22. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG Jr et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Infect Dis* 2001;32(4):647-9.
<http://dx.doi.org/10.1086/318704>
 PMid:11181131
 23. Otto M. *Staphylococcus epidermidis*-the 'accidental' pathogen, *Nat Rev Microbiol* 2009;7(8):555-67.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2182>
 PMid:19609257 PMCID:2807625

24. Perichon B, Courbalin P. VanA-type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(11):4580-7.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00346-09>
 PMid:19506057 PMCID:2772335
25. 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(6):2398-402.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.6.2398-2402.2004>
 PMid:15184410 PMCID:427878
26. Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance, *Int J Infect Dis* 2010;14(4):19-22.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.009>
 PMid:20843722
27. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibility to vancomycin and other glycopeptides, *J Clin Microbiol* 1998;36(4):1020-7.
 PMid:9542929 PMCID:104681
28. Tufariello JM, Lowy FD. Coagulase-negative staphylococci: antimicrobial resistance and treatment, "Sexton DJ, Kaplan SL, Baron EL (eds): 2012 UpToDate" de www.uptodate.com
29. Tufariello JM, Lowy FD. Microbiology, pathogenesis, and epidemiology of coagulase-negative staphylococci, "Sexton DJ, Kaplan SL, Baron EL (eds): 2012 UpToDate" de www.uptodate.com
30. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat, *Lancet Infect Dis* 2005;5(5):275-86.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70112-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70112-2)
31. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infections: descriptions and characteristics of an animal model, *J Infect Dis* 1982;146(4):487-97.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/146.4.487>
 PMid:7119479