

PAPER DETAILS

TITLE: Toplumdan Kazanilmis Metisiline Dirençli S. aureus

AUTHORS: Hayati GÜNES,Emel Sesli ÇETIN

PAGES: 83-90

ORIGINAL PDF URL: <http://journal.acibadem.edu.tr/en/download/article-file/1701306>

Toplumdan Kazanılmış Metisiline Dirençli *S. aureus*

Hayati Güneş¹, Emel Sesli Çetin²

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

ÖZET

TK-MRSA (toplumdan kazanılmış veya toplumla ilişkili *Staphylococcus aureus*) artan yaygınlıkta görülmeye başlanmış ve belli topluluklarda yeni bir epidemik olarak ortaya çıkmıştır. Hastaneyle ilişkili MRSA (Hİ-MRSA) hemen daima daha önceden uygulanan medikal tedaviyle ilgili risk faktörlerine sahip kişilerde ortaya çıkıyorsa da TK-MRSA'da bu özellikler bulunmaz. Bu form, daha önceden medikal tedavi almamış veya hastaneye yatmamış sağlıklı kişilerde ortaya çıkan ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının etkenidir. TK-MRSA; mahkûmlar, koşucular, çocuklar, eşcinsel erkekler ve askeri birliklerde daha sık olarak tanımlanmıştır. İki tip arasındaki majör farklılık, TK-MRSA'nın Panton-Valentin Lökositidin adı verilen ve lökositlere saldırarak enfeksiyon oluşturan potent bir toksine sahip olmasıdır. TK-MRSA enfeksiyonunun en ciddi formu olan nekrotizan fasiittir. Aynı zamanda ciddi nekrotizan pnömoni ve hematogen osteomyelitin artmış komplikasyonlarının da nedenidir. USA 300 ve USA 400 olarak adlandırılan İki stafilokok klonu (suş) TK-MRSA ile ilişkilidir. TK-MRSA, direnç geni olarak stafilokokal kaset kromozomu (SCC) mec I, II ve III'e sahip olan Hİ-MRSA'nın aksine SCC mec IV ve V'e sahiptir. TK-MRSA halen beta-laktam ve makrolid grubu dışında birkaç antibiyotik grubuna duyarlıdır. Bakteri diğer antibiyotiklere de direnç geliştirebilir. Bu yüzden klinisyenler bu ilaçların kullanımında dikkatli olmalıdırlar.

Anahtar sözcükler: metisilin rezistans, *Staphylococcus aureus*

COMMUNITY ACQUIRED METICILLINE RESISTANCE *S. AUREUS*

ABSTRACT

CA-MRSA (community-acquired, or community-associated *Staphylococcus aureus*) has appeared with increasing frequency and is now epidemic within certain community populations. Whereas hospital associated MRSA is almost always found in persons with established risk factors associated with prior medical treatment, these are not present in CA-MRSA. This form causes serious skin and soft tissue infections in otherwise healthy persons who have not been recently hospitalized or undergone invasive medical procedures. CA-MRSA has been identified most frequently among prisoners, athletes, children, men who have sex with men, and military recruits. A major difference between the two types that CA-MRSA possesses a potent toxin called Pantone-Valentine leukocidin, which attacks infection-fighting leukocytes. The most serious form of CA-MRSA infection causes necrotizing fasciitis. Also it causes serious necrotizing pneumonia and increased complications of hematogenous osteomyelitis. Two clones (strains) of staph, called USA300 and USA400, are associated with the CA-MRSA. CA-MRSA has staphylococcal cassette chromosome (SCC) mec IV and V as resistance genes unlike HA-MRSA which has I, II and III SCC mec. CA-MRSA is still susceptible to several antibiotic classes outside of the beta-lactam group and macrolides. Bacteria can develop resistance to other antibiotics. Therefore clinicians must be careful at use of them.

Keywords: methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*

S. aureus sağlıklı insanların deri, aksilla, perine ve burunlarında yaygın olarak bulunan bir bakteridir. Toplumun en az %30'u bu bakteriyi gizli veya intermitan olarak taşıyabilir. Antibiyotikler kullanılmaya başlandığından beri bakteri hızla beta laktam ve makrolit gibi antibiyotiklere hızlı bir şekilde direnç kazanmaya

başlamıştır. Hastaneyle ilişkili MRSA (Hİ-MRSA) ilk olarak 1960'larda görülmeye başlanmış, hastanede yatma veya evde hasta bakımı, kronik diyaliz, antibiyotik tedavisi ve invazif cihaz veya operasyonlara maruz kalma gibi sağlık kurumlarına bağlı risk faktörleriyle ilişkili olarak ortaya çıkmış ve bu durumlarla ilişkili bir bakteri olarak tanımlanmıştır. İlk görüldüğü zamanlardan beri bakteri Hİ-MRSA, kısa ve uzun süreli tedavi yapılan sağlık kurumlarında önemli

bir nozokomiyal patojendir ve metisilin duyarlı *S. aureus* ile karşılaştırıldığında artmış mortalite, morbidite ve tedavi giderleriyle ilişkilidir.

1990'ların başlarında geçmişte MRSA ile ilişkili olarak kabul edilen risk faktörleri bulunmayan kişilerde toplumdan kazanılmış MRSA vakaları görülmeye başlanmıştır. (1-2). Genetik ve epidemiyolojik çalışmalar bu bakterinin Hİ-MRSA'dan farklı olduğunu göstermiştir. TK-MRSA; hastanede yatma, cerrahi, geçici intravenöz kateter, hemodiyaliz veya diğer girişimsel işlemler uygulanmamış hastalarda ortaya çıkan, son zamanlarda tanımlanmış bir MRSA türüdür. Bugünlerde toplumdan kazanılmış bir patojen olarak tüm dünyada yaygın olarak bulunmakta ve insidansı da hızlı olarak artmaktadır (3).

TK-MRSA'nın özellikleri

TK-MRSA suşları genetik olarak Hİ-MRSA'dan farklıdır. Bu bakterinin yaygın tipleri olan USA 300 ve 400, stafilokokal kromozomal kaset (SCC) geni mec IV, V olarak bilinen ve Hİ-MRSA ile ilişkili olan SCC mec I, II, III ve karşılaştırıldığında direnç kodlayan daha küçük bir genetik koda sahiptir. SCC'nin küçük olması, büyük olanlardan daha az bir direnç sebep olur ve TK-MRSA'nın neden Hİ-MRSA'ya göre antibiyotiklere daha duyarlı olduğunu açıklar. Bakteri beta laktamlara ve sıklıkla eritromisine dirençli, ancak diğer antibiyotiklere duyarlıdır. Hİ-MRSA ise Vankomisin, Linezolid, Quinopristin-Dalfopristin, Daptomisin ve Tigesiklin hariç diğer ilaçlara dirençlidir. TK-MRSA suşlarının tamamı bakterinin dokuya invaze olması ve virülansından sorumlu olan Pantón-Valentin Lökositidini kodlar. Fakat MSSA ve Hİ-MRSA'ların yalnızca % 5'i bu virülans faktörünü kodlar. Pantón-Valentin Lökositidini, lökositleri hücre zarlarında por oluşturma özelliğiyle yıkıma uğratan ve pvl genleri olarak bilinen lukS PV ve lukF PV tarafından kodlanan iki komponentli bir sitotoksindir (4-5). İlk kez 1894 yılında Van de Velde tarafından tanımlanmış (6), Pantón ve Valentin tarafından 1932 yılında deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (7). Pantón-Valentin Lökositidini, ekzotoksinlerin 'synergohymenotropic' ailesinin bir üyesidir ve lökosit hücre membranında oluşturduğu porlarla hücreleri yıkıma uğratan bir özelliğe sahiptir. İntradermal olarak Pantón-Valentin Lökositidini enjekte edilmiş tavşanlarda kapiller dilatasyon, kemotaksis, polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, polimorfonükleer karyorekzis ile deri ve doku nekrozunu da içeren ciddi inflamatuvar lezyonlar gözlenmiştir (8). Son dönemdeki çalışmalar, PVL'nin mitokondrileri de inaktive ettiğini ve apoptozisi en üst düzeye çıkardığını göstermiştir (9). TK-MRSA'dan kaynaklanan enfeksiyonların en sık görülenleri

Tablo1. TK-MRSA ve Hİ-MRSA'nın karşılaştırılması (10).

	Hİ-MRSA	TK-MRSA
Sağlık kurumlarıyla iletişim	Evet	Hayır
Enfeksiyon sırasındaki ortalama yaş	Yaşlı	Genç
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	% 35	% 75
Antibiyotik direnci	İlaçların çoğu	Bazı ilaçlar
Direnç geni	SCCmec Tip I, II, III	SCCmec Tip IV, V
Suş tipi	USA 100 ve 200	USA 300 ve 400
PVL toksin geni	Nadir (% 5)	Sık (% 100'e yakın)



Şekil 1. TK-MRSA'nın başlangıç lezyonu olan böcek ısırığı görüntüsü



Şekil 2. TK-MRSA tarafından oluşturulan osteomyelit.

yanık, abse veya sellülitler olarak ortaya çıkan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Erken lezyonlar böcek ısırığı şeklinde ortaya çıkar. Fakat daha az yaygın olarak bu patojen, bakteriyemi, cerrahi yara enfeksiyonları ve pnömoniler gibi çok geniş spektrumlu enfeksiyonların sebebi olabilir (4-5).

Epidemiyoloji: Bakteri, Hİ-MRSA ile bağlantılı olan risk faktörleri bulunmayan kişilerde hastalık oluşturur. A.B.D'de şimdiye kadar elde edilen verilerde daha çok çocuklar ve gençleri etkilediği, hastaların küçük ırk gruplarından ve

düşük sosyoekonomik seviyesi olan kişilerden oluştuğu görülmüştür. Bakterinin yayılımı daha çok cezaevindeki mahkûmlar (11,12), mücadeleye dayalı sporlarla uğraşanlar (13), askeri birlikler (14), günlük bakım evleri, (kreşler, çocuk yuvaları) (15) ve erkek eşcinsellerde (16) görülmüştür. Kalabalık ortam, kişiler arasında cilt teması, deri bütünlüğünü bozabilecek aktiviteler, yara drenajıyla kontamine olmuş olma olasılığı bulunan eşyaların ortak kullanımı, kişilerin temizlik alışkanlıklarındaki değişiklikler ve hijyen gibi faktörler bakterinin yayılımında yaygın olarak rol oynarlar. Sağlık kurumlarından yetersiz faydalanma (12) ve sık antibiyotik alımı da (17) bazı durumlarda enfeksiyonun yayılımını kolaylaştırmıştır. Adı geçen gruplar arasında sık sık salgınlar rapor edilirken bunların üyeleri arasında TK-MRSA veya Hİ-MRSA ile ilgili herhangi bir risk faktörüne rastlanmamıştır (18).

Toplumdaki MRSA kolonizasyonunun epidemiyolojisi, kolonizasyon ve enfeksiyon arasındaki ilişki ile TK-MRSA'nın klinik kontrolünde dekolonizasyonun etkisi açıklama bekleyen konulardır. A.B.D.'de yapılan bir araştırmada herhangi bir sağlık kuruluşu ile ilişkisi olmamış kişilerde 2001–2002 yıllarında rastlanan *S. aureus* ve MRSA prevalansı % 32,4 ve %0,8 olarak bulunmuştur (19). Diğer veriler MRSA kolonizasyonu prevalansının bazı toplumsal şartlarda artabileceğini göstermiştir (20). Fakat aktif MRSA enfeksiyonu olanlarda MRSA kolonizasyonu değişkenlik gösterebilir (21). *S. aureus* ile nazal kolonizasyon enfeksiyon için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. MSSA'nın aksine MRSA taşıyıcılığı, değişik hastane şartlarında artmış bir enfeksiyon riskine sahiptir (22). Toplumda MRSA kolonizasyonu ile enfeksiyon arasında ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda veri bulunmaktadır (23). MRSA kolonizasyonu burundan başka farinks, aksilla, perine ve rektumda da olabilmekte ve nazal dekolonizasyon ajanlarının kullanımından sonra da kolonizasyonun tekrar görülmesi ve persiste olmasıyla beraber enfeksiyonun yayılması ve ilerlemesinde bu olayın da önemli olabileceği düşünülmektedir (15,24). Sağlık kurumlarında kolonize hastalarda otoenfeksiyonu önlemek ve MRSA salgınlarını kontrol etmek için ciddi tedbirler alınmaktadır (25). Bu tedbirler; topikal ve sistemik antimikrobiyal ajanların farklı kombinasyonlarını, vücudun antiseptik solüsyonlarla yıkanmasını ve vücudun herhangi bir yerinde bunların etkinliğini anlamayı zorlaştıran çok yönlü enfeksiyon kontrol tedbirlerini içermektedir. Sağlık kurumlarından alınan veriler, intranazal mupirosin kullanımının kısa süreli *S. aureus* eliminasyonunda etkili olduğunu, fakat tekrar kolonizasyonun yaygın olduğunu göstermektedir (26). Ek olarak bunların yaygınlaşan kullanımında endişe kaynağı olan; dekolonizasyon

işlemi sırasında kullanılan topikal ve sistemik ajanlara direnç gelişimi de bildirilmiştir (27). Başlangıçta Hİ-MRSA'yı TK-MRSA'dan ayıran özellikler değişiklik gösteriyor gibi görünmektedir. Örneğin birkaç makalede sağlık kurumlarındaki MRSA'nın yayılımının toplumla ilişkili olandan pek de farklı olmadığı belirtilmiştir (28-30). Sonuçta bu suşlar, toplum ve sağlık kurumlarında baskın türler olabilir. Ek olarak toplumda yayılmayla ilişkili olarak MRSA suşları arasında betalaktam olmayan ajanlara karşı in vitro direnç prevalansında artma gözlenebilir (31–32). TK-MRSA enfeksiyonlarının epidemiyoloji, mikrobiyoloji ve patofizyolojilerinin tam olarak anlaşılması ve optimal önlem ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için iyi planlanmış, daha kapsamlı çalışmalardan elde edilecek verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Patogenez ve Patoloji: TK-MRSA izolatları, daha az antimikrobiyal ajan grubuna dirençli olmaya meyilli gibi görünmekte, farklı toksin genleri taşımakta, mecA olarak bilinen metisiline direnç genini de içeren stafilokokal kaset kromozom mec (SCCmec) olarak adlandırılan gen kompleksinin farklı bir versiyonunu bulundurmaktadır (33,34).

TK-MRSA izolatları Hİ-MRSA'lerden nadiren izole edilen ve Panton-Valentin Lökosidin salgılamalarını sağlayan genleri yaygın olarak bulundurlar (3,33). *S. aureus* izolatlarında Panton-Valentin Lökosidini genlerinin bulunması, primer deri enfeksiyonları (34), ciddi nekrotizan pnömoni (12,35) ve hematogen osteomyelitin artmış komplikasyonları (36) ile ilişkilidir. Ciddi invaziv TK-MRSA enfeksiyonları, uygun tedaviye rağmen yüksek mortalite oranına sahiptir. ABD'de Tennessee eyaletindeki bir üniversite hastanesinde 8 çocuk hastada TK-MRSA'dan kaynaklanan sepsiste mortalite oranı %50 olarak gerçekleşmiştir (37). Panton-Valentin Lökosidininin *S. aureus* enfeksiyonlarındaki rolü henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte litik porlar oluşturduğu, ayrıca inflamasyon ve doku destrüksiyonunu arttıran nötrofil kemotaktik faktörlerin salınımını indüklediği düşünülmektedir (38).

Yapılan bazı çalışmalar, TK-MRSA'dan kaynaklanan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavi sonrasında da tekrarlayabildiğini göstermiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada HIV ile enfekte 41 hastadan 11'inde (%27) tedaviden sonraki 2 yıl içinde farklı anatomik bölgelerde rekürrens görülmüştür (39). Yapılan başka çalışmalarda da MRSA ile uyumlu veya uyumsuz tedavi almış olmanın rekürrens oranlarını anlamlı oranda etkilemediği gözlenmiştir (40,41).

Tedavi: 2 veya daha fazla beta laktam dışı antibiyotiğe duyarlılık, TK-MRSA'yı tanımlama kriteri olarak kullanılmıştır (42).

Komplike Olmayan Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: *S. aureus* izolatları içinde MRSA oranının %10'un üzerinde olduğu bölge veya topluluklarda beta-laktam antibiyotikler, artık ampirik tedavide uygun ilaç olarak kullanılamaz. Küçük (<5cm), komplike olmamış TK-MRSA deri lezyonlarında yara bakımı iyi yapılabilecekse antibiyotik tedavisi uygulanmadan insizyon ve drenaj yeterli olabilir (43). Bu düşünce, uygun tedavi almamış hastaların da iyileştiğini gösteren bir gözlemle desteklenmiştir. 2002–2003 yıllarında ABD'de MRSA'nın etken olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonu bulunan 62 çocuktan 58'ine MRSA'ya karşı etkili olduğu düşünülen profilaktik antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Aynı anda kültüre alınan örneklerde üreyen MRSA'ların üremesi ve antibiyotik duyarlılık paternlerinin belirlenmesine kadar geçen 1-6 günlük süre sonunda bakterilerin bu ilaçlara dirençli olduğu ortaya çıkmıştır. Bu çocuklardan 37'sinde ilk tedaviye devam edilirken 21'inde antibiyotik duyarlılık test sonucuna göre duyarlı olan antibiyotiklerle tedaviye devam edilmiş, sonuçta iyileşme yönünden 2 grup arasında bir farklılık gözlenmemiştir (44). Tüm bu bulgulara rağmen hangi tür hastaların sadece insizyon ve drenajla, hangilerinin bunlara ek olarak ampirik antibiyotiklerle tedavi edileceği konusunda tam bir konsensüs bulunmamaktadır (45).

Ampirik antibiyotik tedavisi verileceği zaman sağlık kurumundaki antibiyotik direnç paternleri göz önünde bulundurulmalıdır. TK-MRSA tarafından oluşturulmuş olma ihtimali bulunan bir lezyondan materyal alınmalı ve kültür antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır. Genellikle ampirik tedavide klindamisin, doksisisiklin, minosiklin ve trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SMX) gibi ilaçlar kullanılır.

Klindamisin, TK-MRSA'dan kaynaklanan komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında her ne kadar direnç oranı artıyor da olsa halen ana desteklerden biridir (46- 47). Fakat rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı bazı *S.aureus* suşlarında tedavi sırasında klindamisine in vitro direnç gösterilebilmektedir (indüklenebilir direnç) (48). İndüklenebilir klindamisin direnci D zon testi adı verilen özel bir laboratuvar testiyle tespit edilebilmektedir (49).

TMP-SMX, pek çok uzman tarafından TK-MRSA kaynaklı deri ve yumuşak doku enfeksiyonunda favori ilaç olarak önerilmektedir. Fakat, yeterli miktarda veri bulunmamakla

birlikte grup A streptokoklardan kaynaklanan sellülitlerin tedavisinde yetersiz olabileceğinden dolayı tedavide istenen sonuç elde edilemeyebilir. Yine sülfonamid alerjisi olan hastalarda kullanılamaz. Ayrıca teorik olarak folat antagonisti olan ilaçlar, püy bulunan ortamda yaralı dokudan salınan aşırı miktardaki timidin tarafından etkisiz hale getirilebilirler (50). Yapılan bir çalışmada deri ve yumuşak doku lezyonlarının %80'inden MRSA ürettiği ve tüm suşların TMP-SMX'e duyarlı olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada tedavi yetmezlik oranlarında insizyon-drenajı takiben verilen plaseboyla (%5,26) 10 günlük TMP-SMX tedavisi (%4,11) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (51).

Tedavide insizyon ve drenaj sonrası doksisisiklin ve minosiklin kullanımı konusunda sınırlı miktarda veri bulunmaktadır (52). TMP-SMX'te olduğu gibi bu ilaçlarda da grup A streptokokların bulunduğu lezyonlarda yetersiz kalabilmektedir.

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisindeki diğer bir ilaç ise linezolidir. Linezolid direnci uzun süreli kullanımda bildirilmiştir (53) fakat kısa süreli kullanımda çok nadirdir. Ancak linezolid kullanımı da yüksek fiyat, uzun süreli kullanımda trombositopeniye neden olması, daha ucuz ve etkili oral antibiyotiklerin kullanılabilmesinden dolayı sınırlıdır.

TK-MRSA'dan kaynaklanan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında bazı ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Florokinolon grubu ilaçlar bu grup ilaçlardandır. *S. aureus* suşlarında bu ilaçlara karşı yaygın direnç vardır (54) ve bunlarla karşılaşan bakterilerde direnç oranları çok kısa zamanda yükselir. Rifampine karşı da çok kısa bir sürede direnç gelişebildiği için bu ilaç da tek başına kullanılmamalıdır (55).

İnvaziv Enfeksiyonlar: Bakteriyemi, pnömoni ve osteomyelit gibi TK-MRSA'dan kaynaklanan invaziv enfeksiyonlardan şüphelenildiğinde genellikle hastanın yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisi alması gerekir (56). Uygun kültürlerin alınması çok önemlidir ve ampirik tedaviden hemen önce numune alınarak kültür için laboratuara gönderilmelidir. Ciddi TK-MRSA enfeksiyonlarına yaklaşım genellikle invaziv Hİ-MRSA'ninkilerle aynıdır. Vankomisin, TK-MRSA'dan kaynaklanmış olma şüphesi olan enfeksiyonlarda hala primer ajandır, genellikle iyi tolere edilir ve yan etkileri azdır. Vankomisin konusundaki endişeler; akciğer dokusuna zayıf penetrasyon, hastaya ait bazı özelliklerden dolayı kanda yeterli konsantrasyona ulaşılamaması, PVL+ TK-MRSA kaynaklı nekrotizan pnömoni vakalarında tedavi

başarısızlığının bildirilmesi (57) ve ilaca orta derecede dirençli ilaçların artması gibi konularda yoğunlaşmaktadır (58-59). Ancak şu ana kadar hızlı ilerleyen, sıklıkla ölüme sonuçlanabilen ciddi TK-MRSA enfeksiyonlarında önerilen en uygun ampirik tedavi vankomisin tedavisidir (56,60).

Daptomisin, linezolid, tigesiklin ve kinopristin dalfopristin'i de içeren birkaç yeni antistafilokokal ajan da parenteral tedavi için uygun seçenekler arasında sayılabilir. Bakterisit etkili ve renal fonksiyonları normal olan hastalarda günde tek doz olarak kullanılabilen daptomisinin MRSA kaynaklı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında etkili olduğu gösterilmiş (61) ve bakteriyemik erişkin hastalarda kullanılmıştır. Erişkinlerde yapılan randomize ve kontrollü bir çalışmada tedavi sırasında direnç gelişmesine rağmen *S. aureus*'un neden olduğu sağ taraf endokarditinin tedavisinde daptomisinin etkisinin vankomisine benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir (62). Daptomisin, pnömoni tedavisinde sürfaktan tarafından inaktive edildiği için kullanılamamaktadır (63). İlaç, genellikle iyi tolere edilebilmesine rağmen hastaların rabdomiyoliz takibi açısından kreatinin kinaz takibine hemen alınması gerekir ve nadir olmakla birlikte ciddi olma potansiyeli bulunan yan etkilere sahiptir (64). Pediatrik hastalardaki etkinliği ve güvenliliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Tigesiklin; kimyasal olarak minosikline benzeyen, MRSA'dan kaynaklanan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiş (65-66), hastanede yatan hastalardaki deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisine yakın başarı sağlamış bir ilaçtır (67). Bu ilaç, günde 2 kez intravenöz olarak kullanılır. Bulantı, kusma ve karın ağrısını da içeren yan etkileri yaygındır (66-68). Ayrıca 8 yaşından küçük çocuklarda kullanımı uygun değildir.

MRSA'dan kaynaklanan enfeksiyonlarda linezolid, akciğer penetrasyonu iyi olduğu için uygun bir ilaçtır. Özellikle vankomisin MIC değerinin yüksek olduğu olgularda doğru tercih olabilir (67). Uzun süre kullanımda bu ilaca karşı da direnç bildirilmiştir (69).

Kinupristin-dalfopristin'den oluşan streptogramin kombinasyonu ciddi geriye dönebilir eklem ağrısıyla beraber mide bulantısı, ishal, kusma, konjuge hiperbilirubinemi ve uzun süreli kullanımda döküntü görülmesinden dolayı sınırlıdır (70). *S. aureus*'un bu ilaca karşı da direnç geliştirdiği bildirilmiştir (71, 72).

Yeni geliştirilen ve diğer beta laktam ilaçlardan farklı olarak PBP2a'ya yüksek afiniteyle bağlanan 2 sefalosporin olan seftobiprol ve seftarolin, MRSA'ya karşı etkili ajanlar olarak umut vermektedir (73-75). Yeni geliştirilmiş glikopeptidler olan dalbavansin (76), telavansin (77) ve oritavansin (78) vankomisinin yaptığı gibi hücre duvar sentezini inhibe etmektedirler. 2009 yılında geliştirilen telavansin aynı zamanda hücre membranını polarize etmekte ve bu etkisinin teorik olarak hücre duvar inhibisyonunu artırdığı düşünülmektedir (77). Dalbavansin ve oritavansinin vankomisine göre asıl avantajları; daha uzun aralıklarla verilmelerini sağlayan uzun yarı ömürleri olabilir (79). Bu yeni ilaçların da çocuklardaki etki ve güvenilirliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

PVL (+) TK-MRSA'nın tedavisinde ek olarak intravenöz immünoglobulin kullanılması etkili olduğunu öne süreren çalışmalar da yapılmıştır (80-81). Ancak bu gözlemlerin doğrulanması için ileri seviyede çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (82).

Kaynaklar

1. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA*. 1998;279:593-598.
2. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, et al. Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 935-936.
3. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimma GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg. Infect. Dis*. 2003; 9: 978-984.
4. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis*. 2002;35: 819-824
5. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359:753-759
6. Van de Velde, H. E. 'tude sur la mechanisme de la virulence du staphylocoque pyogene. *Cellule* 1894;10: 402-460.
7. Panton PN, Valentine FCO. *Staphylococcal toxin*. *Lancet* 1932; 219: 506-508.

8. Prevost G, Bouakham T, Piemont Y, Monteil H. Characterisation of a synergohymenotropic toxin produced by *Staphylococcus intermedius* [published correction appears in *FEBS Lett.* 1996;381:272]. *FEBS Lett.* 1995;376:135–149.
9. Genestier AL, Michallet MC, Pre'vost G, Bellot G, Chalabreysse L, Peyrol S, et al. *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J. Clin. Invest.* 2005;115:3117–3127.
10. Kuehnert MJ, Hill H, McQuillan G, McAllister S, Kruszon-Moran D, Fosheim G, et al. "Prevalence of *Staphylococcus aureus* colonization in the United States—2001-2002." Abstract 487 from IDSA 2004 Annual Meeting.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in a state prison -- Mississippi, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Oct 2001;50(42):919-922.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in correctional facilities -- Georgia, California, and Texas, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Oct 2003;52(41):992-996.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants -- Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Aug 2003;52(33):793-795.
14. Zinderman CE, Conner B, Malakooti MA, LaMar JE, Armstrong A, Bohnker BK. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis.* May 2004;10(5):941-944.
15. Shahin R, Johnson IL, Jamieson F, McGeer A, Tolkin J, Ford-Jones EL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a child care center following a case of disease. Toronto Child Care Center Study Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Aug 1999;153(8):864–868.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections--Los Angeles County, California, 2002–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Feb 7 2003;52(5):88.
17. Baggett HC, Hennessy TW, Rudolph K, Bruden D, Raesonover A, Parkinson AJ. Community-onset methicillin resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the cytotoxin Pantón-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. *J Infect Dis.* May 1 2004;189(9):1565–1573.
18. Moran GJ, Amii RN, Abrahamian FM, Talan DA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired skin infections. *Emerg Infect Dis.* Jun 2005;11(6):928–930.
19. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis.* Jan 15 2006;193(2):172–179.
20. Creech CB 2nd, Kernodle DS, Alsentzer A, Wilson C, Edwards KM. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* Jul 2005;24(7):617–621.
21. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, Lambert L, Lowery D, Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med.* Mar 2005;45(3):311–320.
22. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* Jul 1997;10(3):505–520.
23. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis.* Oct 1 2004;39(7):971–979.
24. Eveillard M, de Lassence A, Lancien E, Barnaud G, Ricard JD, Joly-Guillou ML. Evaluation of a Strategy of Screening Multiple Anatomical Sites for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at Admission to a Teaching Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Feb 2006;27(2):181–184.
25. Boyce JM. Preventing staphylococcal infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: proceeding with caution. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Dec 1996;17(12):775–779.
26. Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis.* Oct 1 2003;37(7):933–938.
27. Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD003340.
28. Bratu S, Eramo A, Kopec R, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital nursery and maternity units. *Emerg Infect Dis.* Jun 2005;11(6):808–813.
29. Healy CM, Hulten KG, Palazzi DL, Campbell JR, Baker CJ. Emergence of new strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis.* Nov 15 2004;39(10):1460–1466.
30. Saiman L, O'Keefe M, Graham PL, Wu F, Said-Salim B, Kreiswirth B, et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin Infect Dis.* Nov 15 2003;37(10):1313–1319.
31. Braun L, Craft D, Williams R, Tuamokumo F, Ottolini M. Increasing clindamycin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 57 northeast United States military treatment facilities. *Pediatr Infect Dis J.* Jul 2005;24(7):622–626.
32. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis.* Jun 15 2005;40(12):1785–1791.
33. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA.* Dec 10 2003;290(22):2976–2984.
34. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* Apr 2002;46(4):1147–1152.
35. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter M, Gauduchon V, et al. Involvement of Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* Nov 1999;29(5):1128–1132.
36. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* Aug 2004;23(8):701–706.

37. Castaldo ET, Yang EY. Severe sepsis attributable to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging fatal problem. *Am. Surg.* 2007; 73:684–687.
38. Baba, T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, et al. Mechanisms of Disease. 2002. 359:1819–1827.
39. Skiest D, Brown K, Hester J, Moore T, Crosby C, Mussa HR, et al. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an urban HIV clinic. *HIV Med.* 2006; 7:361–368.
40. Shastry L, Rahimian J, Lascher S. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in men who have sex with men in New York City. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167:854–857.
41. Skiest DJ, Cooper TW. High recurrence rate of CA-MRSA skin and soft tissue infections. *Ann. Intern. Med.* 2007; 167: 2527.
42. Munckhof WJ, Nimmo GR, Carney J, Schooneveldt JM, Huygens F, Inman-Bamber J, et al. Methicillin- susceptible, non-multidrug resistant and multidrug resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a clinical, epidemiological and microbiological comparative study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 27:355–364.
43. Hankin A, Everett WW. Are antibiotics necessary after incision and drainage of a cutaneous abscess? *Ann. Emerg. Med.* 2007; 50: 49–51.
44. Lee NE, Taylor MM, Bancroft E, Ruane PJ, Morgan M, McCoy L, et al. Risk factors for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections among HIV-positive men who have sex with men. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1529–1534.
45. Gorwitz RJ. The role of ancillary antimicrobial therapy for treatment of uncomplicated skin infections in the era of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 785–787.
46. Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, Szumowski JD, Miller LG, Han LL, et al. Emergence of multidrug-resistant, community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148:249–258.
47. Han LL, McDougal LK, Gorwitz RJ, Mayer KH, Patel JB, Sennott JM, et al. High frequencies of clindamycin and tetracycline resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pulsed-field type USA300 isolates collected at a Boston ambulatory health center. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45:1350–1352.
48. Dellit T, Duchin J, Hofmann J, Gurmai Olson E. Interim guidelines for evaluation & management of community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in outpatient settings. In: Washington IDSo, Department T-PCH, County PH-SaK, Health WSDo, eds; 2004.
49. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. 2006.
50. Proctor RA. Role of folate antagonists in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 584–593.
51. Duong M, Markwell S, Peter J, Barenkamp S. Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann. Emerg. Med.* 2010; 55(5):401–407.
52. Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 2007; 51: 3298–3303.
53. Besier S, Ludwig A, Zander J, Brade V, Wichelhaus TA. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: gene dosage effect, stability, fitness costs, and cross-resistances. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 2008; 52: 1570–1572.
54. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 666–674.
55. Gorwitz RJ, Jernigan DB, Jernigan JH, and Participants in the CDC-Convened Experts' Meeting on Management of MRSA in the Community. Strategies for clinical management of MRSA in the community: summary of an experts' meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, 2006; Atlanta, GA. http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_ca.html.
56. Daum RS. Clinical practice: skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N. Engl. J. Med.* 2007; 387:380–390.
57. Wargo KA, Eliand EH. Appropriate antimicrobial therapy for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Pantone-Valentine leukocidin genes. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:1376–1378.
58. Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am. J. Med.* 1998; 104: 5–105.
59. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 2003; 47:3040–3045.
60. Francis JS, Carroll K, Nuernberger E, Bartlett JG. Reply to Wargo and Eiland. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1378–1379.
61. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, and Daptomycin 90–01 and 99–01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 1673–1681.
62. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 653–665.
63. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant. *J. Infect. Dis.* 2005; 191: 2149–2152.
64. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant Gram-positive pathogens. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 994–1000.
65. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1099–1110.
66. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 518–524.
67. Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbaduskas A, Bochan M, Fishev G, et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J. Antimicrob. Chemoth.* 2008; 62(Suppl. 1):i17–i28.
68. Skrupky LP, Micek ST, Kollef MH. Optimizing therapy for MRSA pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28: 615–623.

69. Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Venkataraman L, DeGiroami PC, et al. Linezolid resistance in sequential *Staphylococcus aureus* isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA. *J. Infect. Dis.* 2004; 190: 311–317.
70. Rubinstein E, Prokocimer P, Talbot GH. Safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin: administration guidelines. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44(Topic A): 37–46.
71. Dowzicky M, Talbot GH, Feger C, Prokocimer P, Etienne J, Leclercq R. Characterization of isolates associated with emerging resistance to quinupristin/dalfopristin (Synercid) during a worldwide clinical program. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 37: 57–62.
72. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, Pan HJ, Chen YC, Lu JJ, et al. Quinupristin-dalfopristin resistance among Gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 3374–3380.
73. Chung M, Antignac A, Kim C, Tomasz A. Comparative study of the susceptibilities of major epidemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin and to the new broad-spectrum cephalosporin ceftobiprole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52: 2709–2717.
74. Cohen PR, Kurzrock R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: an emerging clinical problem. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50: 277–280.
75. Zhanel GG, Snizek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagace-Wiens PR, Rubinstein E, et al. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009; 69: 809–831.
76. Roecker AM, Pope SD. Dalbavancin: a lipoglycopeptide antibacterial for Gram-positive infections. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9: 1745–1754.
77. Charneski L, Patel PN, Sym D. Telavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic. *Ann. Pharmacother.* 2009; 43: 928–938.
78. Poulakou G, Giamarellou H. Oritavancin: a new promising agent in the treatment of infections due to Gram-positive pathogens. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2008; 17: 225–243.
79. Van Bambeke F. Glycopeptides and glycopeptisopeptides in clinical development: a comparative review of their antibacterial spectrum, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2006; 7: 740–749.
80. Hampson FG, Hancock SW, Primhak RA. Disseminated sepsis due to a Panton-Valentine leukocidin producing strain of community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and use of intravenous immunoglobulin therapy. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91: 201–203.
81. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eyssade N, Peyrol S, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin invitro. *J. Infect. Dis.* 2004; 189: 346–353.
82. Nathwani D, Morgan M, Masterson RG, Dryden M, Cookson BD, French G, et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61: 976–994.