

Staphylococcus aureus ve Antibiyotik Direnci

Staphylococcus aureus and Antibiotic Resistance

Banu SANCAK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 23.03.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 12.05.2011

ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), ilk kez 1961 yılında tanımlandıktan sonra tüm dünyada önemli bir problem haline gelmiştir. Son yıllarda MRSA izolatları hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açmaktadır. MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde halen vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Son 10 yıldır MRSA ile meydana gelen enfeksiyonların epidemiyolojisinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Gerek vankomisine dirençli gerekse vankomisine azalmış duyarlılık gösteren izolatlar bir tehdit oluşturmaktadır. Yakın zamanda kunipristin/dalfopristin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin gibi yeni ilaçlar MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu ilaçların sadece belirli endikasyonlarda kullanım onayı vardır ve klinik kullanıma yeni girmelerine rağmen bu ilaçlara karşı da direnç görülmeye başlanmıştır. Bu derleme yazıda, MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan yeni ilaçlar ve bu ilaçlara karşı direnç mekanizmaları tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Staphylococcus aureus*; metisilin direnci; vankomisin direnci; yeni antibiyotikler.

ABSTRACT

After the report of first case of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in 1961, MRSA become a major problem worldwide. Over the last decade MRSA strains have emerged as serious pathogens in nosocomial and community settings. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin) are still the current mainstay of therapy for infections caused by MRSA. In the last decade dramatic changes have occurred in the epidemiology of MRSA infections. The isolates with reduced susceptibility and in vitro resistance to vancomycin have emerged. Recently, therapeutic alternatives such as quinupristin/dalfopristin, linezolid, tigecycline and daptomycin have been introduced into clinical practice for treating MRSA infections. Nevertheless, these drugs are only approved for certain indication and resis-

tance has already been reported. In this review, the new information on novel drugs for treating MRSA infections and the resistance mechanisms of these drugs were discussed.

Key words: *Staphylococcus aureus*; methicillin resistance; vancomycin resistance; novel antibiotics.

GİRİŞ

Çoklu antibiyotik direnci gösteren mikroorganizmaların giderek yayılması sonucunda gerek gram-pozitif gerekse gram-negatif mikroorganizmalara bağlı gelişen bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar yaşanmakta ve bu da yeni antibiyotiklere duyulan ihtiyacı artırmaktadır. Dirençli bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlar hastanede yatış süresini uzatmakta, sağlık hizmetleri giderlerini artırmakta ve en önemlisi gerek morbidite gerekse morbiditede ciddi artışa yol açmaktadır.

Staphylococcus aureus, tüm dünyada toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan en önemli etkenlerden biridir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) enfeksiyonları giderek artan oranlarda rapor edilmektedir^{1,2}. Son yıllarda, MRSA enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Bunlardan birincisi *S.aureus* izolatlarında görülen metisilin direnç oranlarındaki artıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *S.aureus* izolatlarının yaklaşık %80'i metisiline dirençli saptanmıştır². İkinci önemli değişiklik, bazı merkezlerde MRSA izolatlarında görülen vankomisin duyarlılığındaki azalmadır. Bu izolatların vankomisin MİK değerleri ≤ 2 µg/ml olmak üzere duyarlı sınırlarında olmasına rağmen, vankomisin ile başarısız klinik sonuçlar elde edilmektedir. Üçüncüsü, MRSA izolatları arasında vankomisine orta düzeyde duyarlı *S.aureus* (VISA), heterojen VISA (hVISA) ve vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA)'ların görülmeye başlamasıdır. Dördüncü önemli değişiklik ise MRSA sorununun sadece hastanelerde sınırlı kalmayıp toplumda da görülmeye başlamasıdır^{3,4}.

TARİHÇE

S.aureus'larda antibiyotik direnci ilk kez 1930'lu yıllarda klinik kullanıma giren sülfonamid grubu antibiyotiklerle başlamış ve günümüzde linezolid, daptomisin gibi yeni antibiyotiklere kadar uzanmıştır. 1941 yılında kullanılmaya başlayan penisilin G ile *S.aureus* enfeksiyonlarında oldukça dramatik bir azalma görülmüştür. Ancak bu yüz güldürücü durum uzun sürmemiş ve çok kısa bir süre sonra penisilinaz (beta-laktamaz) enzimi sentezleyen izolatların ortaya çıkması sonucunda penisilin direnci görülmeye başlanmıştır. 1950'li yıllarda, günümüzde ST30-CA-MRSA-IV olarak adlandırılan penisiline dirençli faj tip 80-81 *S.aureus* klonu, tüm dünyada gerek hastane kaynaklı gerekse toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açmıştır. 2000'li yıllara gelindiğinde ise penisilinaz enzimi pozitif saptanan izolatların oranı %90-95'lere ulaşmıştır^{5,6}.

Penisilinaz varlığı nedeniyle ortaya çıkan direnç sorunu, 1959 yılında beta-laktamaz enzimine dayanıklı semisentetik bir penisilin olan metisilin ile çözülmüştür. Ancak bulunan bu çözüm de uzun sürmemiş ve 1961 yılında İngiltere'de COL izolatı olarak adlan-

dırılan ilk MRSA izolatu tanımlanmıştır. Önceleri "Archaic" klonları olarak adlandırılan ve COL izolatından köken alan MRSA klonları CC8 olarak bilinen genetik soyda yer alır. Archaic klonu 1970 ve 1980'li yıllarda İngiltere ve Avrupa'da önemli salgınlara yol açmıştır. Bunu takip eden yıllarda yeni SCCmec klonlarının kazanılmasıyla ortaya çıkan ve çoklu ilaç direnci gösteren değişik MRSA klonları hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olmuştur⁶.

Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Glikopeptidlerin yanı sıra linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler de kullanılmaktadır. Ancak ne yazık ki stafilokoklarda antibiyotiklere karşı görülen hızlı direnç gelişimi hem glikopeptid grubu ilaçlara hem de yeni geliştirilen ilaçlara karşı da ortaya çıkmıştır. 1996 yılında VISA izolatları ve 2002 yılında da VRSA izolatları görülmeye başlanmıştır. Yeni antibiyotiklerden linezolid ilk kez 2000 yılında klinik kullanıma girmiş ve bundan bir yıl gibi çok kısa bir süre sonra ilk linezolidde dirençli MRSA izolatu tanımlanmıştır⁷. Buna benzer bir şekilde daptomisin ilk kez 2003 yılında klinik kullanıma girmiş ve bundan iki yıl sonra bu ilaca karşı da direnç ortaya çıkmıştır⁸.

METİSİLİN DİRENCİ

Metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) izolatlarında beş adet penisilin bağlayan protein (PBP) bulunmaktadır. MRSA izolatlarında ise bunlara ek olarak "PBP2a" olarak adlandırılan ve 78 kDa ağırlıkta olan farklı bir PBP vardır. PBP2a, diğerlerinden farklı olarak beta-laktam yapısındaki antibiyotiklere karşı oldukça düşük afinite gösterir ve böylece beta-laktam grubu antibiyotiklerin varlığında, yüksek afiniteli PBP'lerin fonksiyonunu görerek peptidoglikan sentezini devam ettirir^{9,10}.

PBP2a, 2.1 kb büyüklüğündeki *mecA* geni tarafından kodlanır. Metisiline dirençli olan tüm stafilokok izolatlarında bu gen bulunur. *mecA* geni, stafilokokal kaset kromozomu (*Staphylococcal Cassette Chromosome mec*; SCCmec) olarak adlandırılan kaset bölgesinde yerleşim göstermektedir. SCCmec kasetinin büyüklüğü 20 kb - > 60 kb arasındadır. *ccr* (*ccrAB* veya *ccrC*) ve *mecA* gen komplekslerinde görülen yapısal değişikliklere göre bugün için tanımlanmış 11 alt tipi (Tip I-XI) bulunmaktadır¹¹.

Çoklu ilaç direnci gösteren bir patojen olması nedeniyle MRSA'nın önemi büyüktür. Tüm beta-laktam grubu antibiyotiklerin yanı sıra linkozamidler, makrolidler ve aminoglikozidlere karşı da direnç gösterir¹². Günümüzde MRSA tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa ülkelerinde MRSA prevalansı %1'in altında iken, Güney Avrupa ülkelerinde, Amerika'da ve bazı Asya ülkelerinde bu oran %50'lere ulaşmıştır. Bu oran Amerika Birleşik Devletleri (ABD) yoğun bakım ünitelerinde ise %60'ları aşmıştır^{13,14}.

1990'lı yıllarda başlamak üzere hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) enfeksiyonlarının yanı sıra toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonlarının görülme sıklığında da önemli bir artış ortaya çıkmıştır. TK-MRSA'ların moleküler mikrobiyolojisi HK-MRSA'lardan oldukça farklılık gösterir. HK-MRSA izolatlarında, genellikle tip I, II veya III SCCmec

genetik elemanı bulunmaktadır. TK-MRSA izolatlarında ise başta tip IV olmak üzere tip V veya VII SCCmec genetik elemanı ve bakterinin virülansında rol oynayan bir toksini kodlayan "Panton-Valentine leukocidin (PVL)" geni bulunmaktadır. PVL, önemli bir virülans faktörü olup invaziv deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve nekrotizan pnömoni ile ilişkili bulunmuştur. SCCmec tip II ve tip III taşıyan HK-MRSA izolatlarında metisilinini yanı sıra makrolid, klindamisin, streptogramin B ve tetrasiklin direnci de görülürken; TK-MRSA izolatları sıklıkla klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol, tetrasiklin, gentamisin, florokinolonlar ve kloramfenikole karşı duyarlıdır^{9,14}.

TK-MRSA izolatlarının SCCmec tipleri, PFGE (Pulsed field gel electrophoresis) paternleri, MLST (Multilocus sequence typing) ve SPA (Staphylococcal protein A) profilleri HK-MRSA'lardan farklılık gösterir. Örneğin; ABD'de HK-MRSA enfeksiyonlarının önemli bir bölümünden USA100 ve USA200 sorumluyken, TK-MRSA enfeksiyonlarından USA300 ve USA400 pulstipleri sorumludur. Dolayısıyla TK-MRSA'ların HK-MRSA'lardan bağımsız olarak TK-MSSA'lardan geliştiği düşünülmektedir. Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı MRSA'lar sadece genetik farklılıklar değil aynı zamanda oluşturdıkları enfeksiyonlar açısından da farklılık gösterirler. TK-MRSA'lar genellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (apse, follikülit vb.) ile pnömoniye yol açarken, HK-MRSA'lar solunum yolu enfeksiyonları, kan akımı enfeksiyonları ve cerrahi yara enfeksiyonları gibi klinik tablolara yol açarlar. TK-MRSA'lar günümüzde özellikle acil servis yoğun bakım ünitelerinde, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, askeri kışlalarda ve hapishanelerde meydana gelen enfeksiyonların önemli bir etkeni haline gelmiştir¹⁵.

GLİKOPEPTİDLERE KARŞI DİRENÇ

Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde klinikte kullanımda olan vankomisin ve teikoplanin olmak üzere iki glikopeptid grubu antibiyotik bulunmaktadır. Vankomisin, *Streptomyces orientalis*'ten teikoplanin ise *Actinoplanes teichomyceticus*'tan elde edilmiştir. Glikopeptid grubu ilaçlar, hücre duvar sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Sentezlenmekte olan hücre duvarının bir komponenti olan peptidoglikanın D-alanil-D-alanin ucuna bağlanarak transpeptidasyon basamağını inhibe ederler¹⁴.

Sadece gram-pozitif bakterilere karşı etkinliği bulunan vankomisin, 1958 yılında klinik kullanıma girmiş ve yıllar boyunca bu ilaca karşı direnç saptanmamıştır. Ancak 1989 yılında vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) görülmeye başlanmış; bunu 1996 yılında vankomisine orta düzeyde duyarlı *S.aureus* ve 2002 yılında da vankomisine dirençli *S.aureus* izolatları izlemiştir¹⁴.

İlk kez 1996 yılında Japonya'dan Hiramatsu ve arkadaşları¹⁶ vankomisine azalmış duyarlılık gösteren MRSA klinik izolatını tanımlamışlardır. Bu izolatın vankomisin MİK değeri, mikrodilüsyon yöntemi ile 8 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Bunu takiben Amerika'dan iki ve Fransa'dan bir olgu olmak üzere vankomisine azalmış duyarlılık gösteren diğer *S.aureus* izolatları da bildirilmiştir^{17,18}. Vankomisin MİK değerleri 8 µg/ml olarak saptanan bu izolatlar, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre vankomisine orta düzeyde duyarlı *S.aureus* (Vancomycin-intermediate *S.aureus*; VISA)

olarak tanımlanmıştır^{17,18}. Bütün bu olgularda ortak olan özellik, direnç gelişiminden altı ay önceki dönem içinde birçok kez ve uzun süreli olmak üzere vankomisin ya da teikoplanin tedavisinin uygulanmış olmasıdır. 1996 yılından sonra Asya, Amerika ve Avrupa ülkelerinden olmak üzere vankomisin MİK değerleri 8-16 µg/ml arasında değişen diğer VISA izolatları bildirilmeye başlamıştır^{19,20}. 2007 yılına gelindiğinde ise tüm dünyadan bildirilen VISA izolatları yaklaşık 100 olguyla sınırlı kalmıştır¹².

VISA suşlarının ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra 1997 yılında Hiramatsu ve arkadaşları¹⁶, "heterojen VISA (hVISA)" olarak adlandırılan yeni bir vankomisin direnç tipi tanımlamışlardır. "Mu 3" olarak adlandırılan ilk hVISA izolatından sonra birçok ülkeden değişen oranlarda olmak üzere hVISA izolatları bildirilmiştir²¹. CLSI tarafından belirlenen vankomisin direnç sınır değerlerine göre VISA ve VRSA izolatları tanımlanabilirken, hVISA izolatları için bu geçerli değildir. CLSI kriterlerine göre vankomisine duyarlı bulunan (vankomisin MİK değeri ≤ 2 µg/ml) ancak en az 10^4 - 10^5 'te bir sıklıkta olmak üzere, MİK değeri >2 µg/ml olan bir subpopülasyon içeren suşlar hVISA olarak tanımlanmaktadır²¹. MRSA'lar içerisinde VISA suşlarına halen ender olarak rastlanmakla birlikte, hVISA suşlarının görülme sıklığı %0.71-65 arasında olmak üzere oldukça değişiklik göstermektedir²¹⁻²⁴.

Stafilokoklarda gözlenen bu direnç gelişimini takiben ilk kez 2002 yılında Michigan'da bir diyaliz hastasında vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) izolatı tanımlanmıştır. Bugüne kadar, tüm dünyada VRSA enfeksiyonunun görüldüğü 11 olgu mevcuttur. Bunlardan dokuzu ABD'den (Michigan 7, Pennsylvania 1, New York 1 olgu), ikisi ise İran ve Hindistan'dan bildirilmiştir. Bu olguların hepsinde PCR ile *vanA* geni gösterilmiştir²⁵. VRSA'larda ve VISA/hVISA izolatlarında görülen glikopeptid direnç mekanizmaları birbirinden farklılık gösterir. VRSA'larda görülen direnç, *vanA* geni varlığına bağlıdır. Bu genin vankomisine dirençli enterokoklardan *S.aureus*'lara aktarıldığı düşünülmektedir. Vankomisin, sentezlenmekte olan peptidoglikanın D-alanin-D-alanin ucuna bağlanarak transpeptidasyon basamağını inhibe eder. *vanA* gen varlığında ise D-alanin-D-alanin yerine D-alanin-D-laktat sentezlenir. Böylece değişen öncül moleküllere vankomisin bağlanamaz ve hücre duvar sentezini inhibe edemez^{3,25}.

VISA ve hVISA izolatlarında ise *vanA* geni bulunmaz. Bu izolatlarda vankomisin direncinden sorumlu olan mekanizma tam olarak açıklık kazanmamıştır. VISA ve hVISA izolatlarında görülen olası direnç mekanizmalarından birincisi "vankomisin tüketiminde artma"dır. Yapılan çalışmalar sonucunda VISA ve hVISA suşlarında hücre duvarının, vankomisine duyarlı olan *S.aureus* izolatlarına kıyasla daha kalın olduğu saptanmıştır²⁶. Bu izolatlarda hücre duvarında yer alan peptidoglikan zincirleri arasındaki çapraz bağların miktarında azalma görülmektedir. Çapraz bağ sayısının daha düşük olması nedeniyle serbest halde bulunan D-alanin-D-alanin miktarı daha fazladır. Vankomisin, bu serbest halde bulunan ve "tuzak moleküller" olarak adlandırılan D-alanin-D-alanin rezidülerine bağlandığı için asıl hedefine ulaşamaz. Bunun sonucunda vankomisin, hücre membranına yakın yerleşim gösteren öncül peptidoglikan zincirlerinde bulunan D-alanin-D-alanin moleküllerine yani asıl hedefine ulaşmadan büyük miktarlarda kullanılarak tüketilir. Bir diğer de-

yişle vankomisin molekülleri kalınlaşmış duvarda hapsedilir (trapping/sponge effect). Hücre duvarında meydana gelen bu değişiklikler, hücre duvar metabolizmasının birçok yolağını içermek üzere birden fazla genetik değişiklikle ilişkilidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda VraSR, GraSR ve WalKR olmak üzere iki komponentli regülasyon sistemleri hVISA ve VISA direnç türleriyle direkt ilişkili bulunmuştur^{3,26,27}.

VISA ve hVISA izolatlarında görülen ikinci direnç mekanizması ise "tıkanma (clogging)"dır. Vankomisin büyük bir moleküldür. Tamamlanmış olan peptidoglikan tabakalarındaki tuzak moleküller tarafından büyük miktarda tutulan vankomisin molekülleri, diğer vankomisin moleküllerinin önünde fiziksel bir engel oluşturur. Dolayısıyla vankomisin molekülleri, oluşan bu fiziksel bariyeri geçip asıl hedeflerine ulaşamaz²⁸.

2006 yılına kadar *S.aureus* için vankomisin direnç sınır değerleri, ≤ 4 µg/ml duyarlı, 8-16 µg/ml orta duyarlı ve ≥ 32 µg/ml dirençli olarak kabul edilmiştir. 2006 yılında ise CLSI, in vitro duyarlılık sonuçları ile elde edilen klinik sonuçlar arasındaki korelasyonu artırabilmek için *S.aureus* için belirlenmiş olan vankomisin MİK direnç sınır değerlerini düşürmüştür. Sonuç olarak günümüzde yeni direnç sınır değerlerine göre, MİK ≤ 2 µg/ml olan izolatlar duyarlı, 4-8 µg/ml olan izolatlar VISA ve ≥ 16 µg/ml olanlar VRSA olarak kabul edilmektedir²⁹. Dolayısıyla daha önceden hVISA olarak tanımlanmış olan izolatlardan bazıları, yeni belirlenmiş olan değerlere göre VISA olarak kabul edilmektedir. Benzer olarak "European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)", 2009 yılında VISA tanımını tamamen kaldırarak, vankomisin MİK değeri ≥ 4 µg/ml olan tüm *S.aureus* izolatlarını vankomisine dirençli olarak kabul etmiştir. Yapılan tüm bu değişikliklere rağmen ne yazık ki vankomisin MİK değeri 2 µg/ml olan *S.aureus* izolatları ile vankomisin tedavisinde başarısızlıklar görülmeye devam etmiştir. Bu durum özellikle, bakteriyemi ya da pnömoni gibi ciddi MRSA enfeksiyonlarında saptanmıştır²⁷.

hVISA izolatları standart duyarlılık testleriyle tanımlanamamaktadır. Bugüne kadar hVISA izolatlarının tanımlanmasında birçok yöntem denenmiştir. Bunların arasında Hiramatsu'nun popülasyon analizi yöntemi, E-test makrometod ve "population analysis profile-area under the curve (PAP-AUC)" yöntemi sayılabilir²¹. PAP-AUC yöntemi günümüzde hVISA izolatlarının saptanmasında altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, rutinde uygulanması zor, pahalı ve zahmetli bir yöntemdir. E-test makrometod ise hVISA izolatlarının saptanmasıyla ilgili yapılan birçok çalışmada diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, PAP-AUC yöntemine daha yakın duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip bir yöntemdir^{21,24,30}.

VRSA, VISA ve hVISA izolatlarının yanı sıra ortaya çıkan bir başka problem ise son yıllarda özellikle bazı merkezlerde ortaya çıkan vankomisin MİK değerlerinde görülen yükselmedir^{31,32}. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S.aureus* izolatlarının vankomisin MİK değerleri, CLSI direnç sınır değerlerinin altında olmasına rağmen, yıllara göre değerlendirme yapıldığında vankomisin MİK değerlerinde yükselmeler olduğu gözlenmiştir. Duyarlılık aralığında kalmak koşuluyla vankomisin MİK değerlerinde yükselme görülmesi "MIC creeping" olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda vankomisin MİK değerleri 1 ve 2 µg/ml olan MRSA izolatları ile meydana gelen enfeksiyonlar karşılaştırıldığında, vankomisin tedavi başarısızlığının, vankomisin MİK değerleri yüksek izolatlarla

meydana gelen enfeksiyonlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır^{19,32}. Örneğin; yapılan bir çalışmada vankomisin MİK değeri ≥ 2 µg/ml olan MRSA'larla meydana gelen enfeksiyonlardaki klinik yanıt (%62), MİK değeri < 2 µg/ml olanlarla elde edilenden (%85) daha düşük bulunmuştur².

KİNUPRİSTİN-DALFOPRİSTİN DİRENCİ

Streptograminler, *Streptomyces pristinaspiralis*'ten elde edilen antibiyotiklerdir. Kinupristin (%30)-dalfopristin (%70), iki farklı streptogramin bileşiğinin kombinasyonudur. Bu iki bileşik birlikte sinerjik etki göstermektedir. Kinupristin (streptogramin B) ve dalfopristin (streptogramin A) bir arada genellikle bakterisidal etki gösterir. 50S ribozomal alt ünitesine bağlanarak hem peptid zincir uzamasını hem de peptidil transferaz enzimini inhibe eder. Etki spektrumu metisiline dirençli stafilokoklar dahil olmak üzere gram-pozitif bakterilerle sınırlıdır^{1,33,34}.

İlaça karşı gelişen direnç mekanizmaları arasında; ribozoma bağlanma bölgesinin metilasyonu, ilaç modifikasyonu ve ilacın dışı atımında artma yer alır. Hedef bölgede meydana gelen değişim en sık karşılaşılan direnç mekanizmasıdır ve metilaz genleriyle (*erm*; eritromisin ribozomal metilaz) gerçekleşir. Stafilokoklarda *ermA* ve *ermC* genleri bulunmaktadır. Sentezlenen metilaz enzimleri 23S rRNA'nın beşinci kangalında bulunan A2058 noktasında adenin metilasyonuna yol açmaktadır^{33,34}. Ribozomda meydana gelen bu değişiklik sonucunda makrolidler, linkozamidler ve streptograminlere karşı direnç gelişir. Bu nedenle bu dirence "MLS_B direnci" adı verilmektedir. Bu direnç, transpozon ya da plazmid yoluyla bir bakteriden diğerine geçiş gösterebilir. MLS_B direnci konstitütif ya da indüklenebilir olabilir. Konstitütif direnç durumunda makrolid, linkozamid ve streptograminlere karşı çapraz direnç görülür. İndüklenebilir direnç söz konusu olduğunda ise 14-15 üyeli makrolidlere karşı direnç görülürken, 16 üyeli makrolidlere, linkozamidlere ve streptogramine karşı direnç görülmez. Bunda rol oynayan mekanizma 14-15 üyeli makrolidlerin metilaz enziminin sentezini güçlü bir şekilde indüklemeleridir¹². Yapılan çalışmalarda, stafilokoklarda genellikle düşük oranda kinupristin/dalfopristin direnci saptanmaktadır^{35,36}. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %0-5 arasında belirlenmiştir^{37,38}.

LİNEZOLİD DİRENCİ

Linezolid, oksazolidinon grubunda yer alan sentetik bir antimikrobiyal ajandır. Protein sentezini başlangıç aşamasında bloke ederek bakteriyostatik etki gösterir. 50S ribozomal alt ünitesinin 23S rRNA'sına bağlanarak 30S başlama (initiation) kompleksiyle birleşir ve 70S başlama kompleksinin oluşmasına engel olur. Etki mekanizmasının farklılığından dolayı diğer protein sentez inhibitörleriyle arasında çapraz direnç görülmez. VRE, MRSA, VISA ve VRSA dahil olmak üzere gram-pozitif koklara etki göstermektedir^{1,3}.

Linezolid, toplum ve hastane kaynaklı pnömonilerin ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanım onayı almıştır. Özellikle MRSA kaynaklı ventilatör ile ilişkili pnömoni (VIP) olgularının tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Yapılan çeşitli çalışma-

larda MRSA'nın etken olarak saptandığı hastane kaynaklı pnömoni ile VIP olgularında vankomisine kıyasla linezolid ile tedavi sonucunda daha yüksek sağkalım ve kür oranları elde edilmiştir^{12,34}.

Son yıllarda linezolid direnci gösteren metisiline dirençli stafilokokların saptanmasına karşın, hastane ve toplum kaynaklı MRSA izolatlarında linezolid direncine nadir rastlanmaktadır³. Linezolid direnci genellikle derin organ tutulumu, yabancı cihaz (foreign device) varlığı veya uzun linezolid tedavisi durumlarında saptanmıştır²⁷. Yapılan çalışmalarda, ABD ve diğer ülkelerde *S.aureus* izolatlarında linezolid direnci < %0.1 olarak belirlenmiştir³⁴. Ülkemizde yapılan çeşitli in vitro duyarlılık çalışmalarında ise MRSA izolatlarında linezolid direnci saptanmamıştır^{39,40}.

Direnç, 23S rRNA'nın beşinci kangalında meydana gelen nükleotid değişiklikleri sonucunda ortaya çıkar. *S.aureus*'larda en sık G2576T mutasyonu saptanmıştır. Bunun dışında T2500A, T2504, G2242A ve G2603T mutasyonları da tanımlanmıştır. Ayrıca ribozomal proteinlerde (L3 ve L4) meydana gelen değişiklikler de dirence yol açabilir^{25,41}. *S.aureus*'larda 23S rRNA'nın beş ya da altı kopyası bulunmaktadır. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar arttıkça linezolid MİK değerlerinde artış görülmektedir. Hatta linezolid kullanım süresi ile mutasyona uğrayan rRNA gen sayısı arasında ilişki saptanmıştır^{12,25,27,41}.

Bunun dışında stafilokoklarda plazmid yoluyla *cfr* geninin aktarılması sonucunda da linezolid direnci görülebilir. *Cfr*, 23S rRNA'nın A2503 bölgesinin metilasyonuna (ribozomal metilasyon) yol açar. Bu değişiklik sonucunda fenikol, linkozamid, oksazolidinon, plöromutilin ve streptogramin A olmak üzere beş farklı antibiyotik grubunun hedef bölgeye bağlanması engellenmiş olur^{1,41}. Günümüzde *cfr* geni nedeniyle linezolid dirençli *S.aureus* izolatlarıyla ortaya çıkan hastane kaynaklı salgınlar bildirilmiştir⁴².

DAPTOMİSİN DİRENCİ

Daptomisin *Streptomyces roseosporus*'tan elde edilen siklik lipopeptid yapısında bir ilaçtır. Konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir. Sitoplazmik membrana geri dönüşümsüz bağlanma sonucunda kalsiyuma bağımlı hücre membranı depolarizasyonuna yol açar. Membran potansiyelinde meydana gelen bu değişiklik, protein, DNA ve RNA sentezi inhibisyonuna ve bunu takiben hücre ölümüne neden olur^{3,31}.

Daptomisin, MRSA ve VRE gibi çoklu ilaç direnci gösteren bakteriler dahil olmak üzere gram-pozitif mikroorganizmalar üzerinde hızlı ve konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir. Kan-beyin bariyerini geçiş düşük düzeydedir. Pulmoner sürfaktan ile ilacın inaktive olmasından dolayı pnömoni tedavisinde kullanılmamaktadır^{1,12}. "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından duyarlı gram-pozitif bakterilerle meydana gelen komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, *S.aureus* bakteriyemilerinde ve *S.aureus*'a bağlı gelişen sağ kalp endokarditlerinde kullanılması onaylanmıştır^{1,31}.

Daptomisin ile beta-laktam grubu antibiyotikler ya da vankomisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kür oranları benzer olarak saptanmıştır. Sağ kalp endokardit olgularında da, gentamisin

ve vankomisin/antistafilokokal penisilin tedavisi ile daptomisin tedavisi sonucu elde edilen veriler benzer bulunmuştur^{34,43}.

CLSI kriterlerine göre MİK değeri ≤ 1 µg/ml olan izolatlar daptomisine duyarlı olarak kabul edilmektedir. *S.aureus* izolatlarında daptomisin MİK değeri > 1 µg/ml olan yani daptomisine dirençli olan izolat sayısı halen nadir olarak saptanmaktadır. Kanada ve Amerika’da yapılan bir çalışmada, *S.aureus* izolatları arasında daptomisin direnç oranı %0.01’den az olarak belirlenmiştir³. Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise MRSA izolatları arasında daptomisin direnci saptanmamıştır^{38,44}.

Daptomisin direnç mekanizmaları henüz tanımlanmamıştır. Daptomisin direnci gösteren *S.aureus* izolatlarının bazılarında birçok genetik değişiklik belirlenmiştir. Bunlardan biri *mfrF* genidir. *mfrF* geni, lizil-fosfatidil-glisierol sentetaz enzimini kodlar ve membran fosfolipidlerinden fosfatidil gliserolün L-lizini lasyonundan ve bu fosfolipidlerin hücre membranının dış yaprağına translokasyonundan sorumludur. Saptanan ikinci değişiklik *dltABCD* operonunun aşırı ekspresyonudur. Bu operon, teikoik asitlerin alanilasyonundan sorumludur ki bu, hücre yüzey yükünün belirlenmesine katkıda bulunur. Üçüncü mutasyon histidin kinaz genini kodlayan *ycyG* genidir ve hücre duvar döngüsünde rol alır. Dördüncü mutasyon *rpoC* ve *rpoB* genlerindedir. Bu genler RNA polimeraz alt ünitelerini kodlar. Bu genlerdeki mutasyon ile daptomisin duyarlılığı arasındaki ilişki ise henüz anlaşılamamıştır^{25,27}.

Bazı çalışmalarda VISA izolatlarında daptomisin direncinin saptanması ve bu izolatlarda *mfrF* geninde mutasyon görülmemesi nedeniyle iki direncin ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Vankomisine bağlı olarak meydana gelen duvarda kalınlaşma sonucunda daptomisinin hücreye difüzyonunda azalma olabileceği fikri ortaya atılmıştır⁴⁵.

TİGESİKLİN DİRENCİ

Glisiklinler, tetrasiklinlerin sentetik analoglarıdır. Klinikte kullanımı bulunan tek ilaç tigesiklidir. Tigesiklin, minosiklinin 9-tert-butil-glisilamido türevidir. 30S ribozomal alt ünitesine bağlanarak aminoasıl tRNA’nın ribozomda yer alan A bölgesine bağlanmasına engel olur. Bakteriyostatik etkili olup zamana bağlı etkinlik gösterir. Tert-butil-glisilamido grubunun eklenmesi nedeniyle minosiklin ve tetrasiklinlere kıyasla ribozoma daha güçlü bağlanır ve eflüks pompalarıyla dış ortama atılımı daha düşük düzeydedir. Dolayısıyla tetrasiklin direnci gösteren izolatlar karşı daha potent bir etkiye sahiptir^{3,12}.

Tigesiklin, yapılan çeşitli klinik çalışmalarda komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında ve komplike intraabdominal enfeksiyonlarda standart tedaviler kadar etkili bulunmuştur. Örneğin; vankomisin ile karşılaştırmalı çalışmalarda komplike deri/yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde benzer sonuçlar elde edilmiştir⁴⁶.

Tigesikline karşı direnç, dışa atım pompalarının yapımındaki artış ile ilişkilidir¹². Yurt dışından yapılan çeşitli çalışmalarda, *S.aureus* izolatlarında %0-0.02 oranlarında tigesiklin direnci tespit edilmiştir^{47,48}. Yine İngiltere ve İrlanda’dan yapılan bir çalışmada, MRSA kan izolatları arasında %0.4 oranında tigesiklin direnci saptanmıştır³. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise *S.aureus* izolatlarında tigesiklin direnci saptanmamıştır^{49,50}.

2010 yılında FDA, 13 çalışmanın analizi sonucunda, diğer ilaçlarla kıyaslandığında özellikle ciddi enfeksiyonlarda olmak üzere tigesiklin ile elde edilen mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu belirten bir bildiri yayınlamıştır⁵¹. Artmış risk en fazla VIP tedavisi alan hastalarda saptanmıştır. Daha düşük oranda olmak üzere diğer endikasyonlarda da aynı durumun geçerli olduğu belirtilmiştir. Tigesiklinin bakteriyostatik etkili bir ilaç olmasının, mortalite oranlarında saptanan bu farkın bir nedeni olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Culos KA, Cannon JP, Grim SA. Alternative agents to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Am J Ther 2011 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21642833.
2. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. Int J Infect Dis 2010; 14(Suppl 4): S7-11.
3. Stryjewski ME, Corey GR. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Opin Crit Care 2009; 15(5): 403-12.
4. Soriano A, Marco F, Martínez JA, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008; 46(2): 193-200.
5. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2007; 13(3): 222-35.
6. Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. Int J Infect Dis 2010; 14(Suppl 4): S19-22.
7. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. Lancet 2001; 358(9277): 207-8.
8. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2005; 40(7): 1058-60.
9. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2007; 13(3): 222-35.
10. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol 2008; 8(6): 747-63.
11. International Working Group on the Classification of *Staphylococcal Cassette Chromosome* (SCC) Elements (IWG-SCC). www.sccmec.org
12. Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27(1): 3-15.
13. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2008; 62(Suppl 1): i1-9.
14. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. Clin Infect Dis 2007; 45(Suppl 3): S171-6.
15. Rehm SJ, Tice A. *Staphylococcus aureus*: methicillin-susceptible *S.aureus* to methicillin-resistant *S.aureus* and vancomycin-resistant *S.aureus*. Clin Infect Dis 2010; 51(Suppl 2): S176-82.
16. 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.
17. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1999; 340(7): 493-501.
18. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. Lancet 1998; 351(9110): 1212.
19. Hanaki H, Hososaka Y, Yanagisawa C, et al. Occurrence of vancomycin-intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. J Infect Chemother 2007; 13(2): 118-21.
20. de Lencastre A, Hidri N, Timsit JF, et al. Control and outcome of a large outbreak of colonization and infection with glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. Clin Infect Dis 2006; 42(2): 170-8.

21. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, 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.
22. van Hal SJ, Paterson DL. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(1): 405-10.
23. Bell JM, Walters JD, Turnidge JD, Jones RN. hVISA's are common among vancomycin susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Report from SENTRY Asia-Pacific region. In: Program and Abstracts of the 46th Annual Meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006, San Francisco. Washington DC: American Society for Microbiology; Abstract C2-1160.
24. Sancak B, Ercis S, Menemenlioglu D, Colakoglu S, Haşcelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. J Antimicrob Chemother 2005; 56(3): 519-23.
25. Gould IM. Clinical activity of anti-Gram-positive agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2011; 66(Suppl 4): iv17-21.
26. McAleese F, Wu SW, Sieradzki K, et al. Overexpression of genes of the cell wall stimulon in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* exhibiting vancomycin-intermediate- *S. aureus*-type resistance to vancomycin. J Bacteriol 2006; 188(3): 1120-33.
27. Nannini E, Murray BE, Arias CA. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Opin Pharmacol 2010; 10(5): 516-21.
28. Cui L, Iwamoto A, Lian JQ, et al. Novel mechanism of antibiotic resistance originating in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(2): 428-38.
29. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th Informational Supplement, Document M100-S20, 2010. CLSI Wayne, PA.
30. Walsh TR, Bolmström A, Qwärnström A, et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. J Clin Microbiol 2001; 39(7): 2439-44.
31. Moise PA, North D, Steenbergen JN, Sakoulas G. Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions. Lancet Infect Dis 2009; 9(10): 617-24.
32. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Dowzicky M, Babinchak T. Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004-2009. Int J Antimicrob Agents 2011; 37(3): 219-24.
33. Moreillon P. New and emerging treatment of *Staphylococcus aureus* infections in the hospital setting. Clin Microbiol Infect 2008; 14(Suppl 3): 32-41.
34. Gold HS, Pillai SK. Antistaphylococcal agents. Infect Dis Clin North Am 2009; 23(1): 99-131.
35. 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(3): 309-17.
36. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, et al. Quinupristin-dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(12): 3374-80.
37. Dogruman-Al F, Akça G, Aykan B, Sipahi AB, Çağlar K. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında kinupristin/dalfopristin, linezolid duyarlılıkları ve makrolit-linkozamit-streptogramin B direnci. Enfeksiyon Derg 2008; 22(3): 153-63.
38. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in vitro duyarlılığı. ANKEM 2009; 23(2): 71-7.
39. Efe S, Sinirtas M, Ozakin C. In vitro susceptibility to linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* strains. Mikrobiyol Bul 2009; 43(4): 639-43.
40. Adaleti R, Nakipoglu Y, Ceran N, Tasdemir C, Kaya F, Tasdemir S. Prevalence of phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates to macrolide, lincosamide, streptogramin B, ketolid and linezolid antibiotics in Turkey. Braz J Infect Dis 2010; 14(1): 11-4.

41. Mendes RE, Deshpande LM, Farrell DJ, Spanu T, Fadda G, Jones RN. Assessment of linezolid resistance mechanisms among *Staphylococcus epidermidis* causing bacteraemia in Rome, Italy. J Antimicrob Chemother 2010; 65(11): 2329-35.
42. Sánchez García M, De la Torre MA, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. JAMA 2010; 303(22): 2260-4.
43. Gould IM, Cauda R, Esposito S, Gudiol F, Mazzei T, Garau J. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? Int J Antimicrob Agents 2011; 37(3): 202-9.
44. Sancak B, Yagci S, Mirza HC, Hascelik G. Evaluation of vancomycin and daptomycin MIC trends against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates collected in Hacettepe Hospital from 1999 to 2009. 111th General Meeting of American Society for Microbiology. May 21-24, 2011, New Orleans, Louisiana. Abst. No. C-100.
45. Yang SJ, Nast CC, Mishra NN, Yeaman MR, Fey PD, Bayer AS. Cell wall thickening is not a universal accompaniment of the daptomycin nonsusceptibility phenotype in *Staphylococcus aureus*: evidence for multiple resistance mechanisms. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(8): 3079-85.
46. Florescu I, Beuran M, Dimov R, et al; 307 Study Group. 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 Chemother 2008; 62(Suppl 1): i17-28.
47. Shams W, Walker ES, Levy F, Reynolds SA, Peterson SM, Sarubbi FA. Comparative activity of telavancin and other antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected from 1991 to 2006. Chemotherapy 2010; 56(5): 411-6.
48. Zhanel GG, DeCorby M, Adam H, et al. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(11): 4684-93.
49. Akoğlu H, Zarakolu P, Altun B, Unal S. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2005 yıllarında izole edilen hastane kaynaklı metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının epidemiyolojik ve moleküler özellikleri. Mikrobiyol Bul 2010; 44(3): 343-55.
50. Ünlü M, Vardar G, Yağmuroğlu A, Yıldırım D. Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarına tigesiklin etkinliği. ANKEM 2009; 23(1): 13-6.
51. FDA Drug Safety Communication: increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>