

Toplumdan Kazanılmış Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Enfeksiyonlarının Tedavisi

Treatment Options of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection: Medical Education

Dr. Selçuk KAYA^a

^aEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 18.07.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Selçuk KAYA
Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Trabzon, TÜRKİYE/TURKEY
esekaya@yahoo.com

ÖZET Toplum kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (TK-MRSA) izolatları, hastane kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (HK-MRSA) izolatlarından genotipik ve fenotipik olarak farklıdır. HK-MRSA izolatları, mecA tip 1-3 genlerini taşıırken, TK-MRSA izolatları sadece, beta-laktam antibiyotiklere dirence neden olan mecA tip 4 genini taşımaktadırlar. Bunun yanı sıra TK-MRSA, sitotoksin üretiminden sorumlu olan Pantone-Valentine lökositidin (PVL) genini de taşımaktadır. HK-MRSA enfeksiyonlarının aksine, TK-MRSA'ya bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar, immün sistemi sağlıklı bireylerde, MRSA ile ilişkili risk faktörleri olmaksızın ortaya çıkmaktadır. Bu enfeksiyonların çoğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonu şeklinde karşımıza çıkarken, sepsis ve toksik şok sendromu gibi çok ciddi tablolara da neden olabilmektedirler. TK-MRSA'nın neden olduğu enfeksiyonlar, 1990'lı yılların başlarında saptanmaya başlanmıştır ve son dekatta prevalansında belirgin bir artış olmuştur. Yakın zamanlarda TK-MRSA birçok ülkede görülmüş ve dünyanın bazı bölgelerinde prevalansın %20 kadar yüksek oranlarda olabildiği belirtilmiştir. Ülkemizde ise TK-MRSA yaygın olarak görülmektedir. Ancak, mevcut çalışmalar toplumdaki MRSA taşıyıcılığını ortaya koymak amaçlıdır. TK-MRSA suşları birçok beta-laktam antibiyotige duyarlı olma eğilimindedir; bu nedenle, tedavi için birtakım seçenekler söz konusudur. Ancak, bu antibiyotiklerin çoğunun etkinliği tam olarak bilinmemektedir ve günümüzdeki tedavileri büyük oranda kişisel tecrübelerle dayanmaktadır. Bununla birlikte, daptomisin, linezolid, tigesiklin, vankomisin ve teikoplanin gibi parenteral antibiyotiklerin etkinliği ise ileriye dönük, randomize çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Toplum kökenli enfeksiyonlar; *Staphylococcus aureus*; metisilin direnci

ABSTRACT Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) isolates are different from hospital-acquired MRSA (HA-MRSA) strains both genotypically and phenotypically. HA-MRSA carries the mecA gene types 1-3, CA-MRSA was shown to carry only type 4, which allows resistance to beta-lactam antibiotics. Moreover, CA-MRSA contains the Pantone-Valentine leukocidin (PVL) gene, which codes for the production of cytotoxins. In contrast to HA-MRSA, most of the CA-MRSA infections often occur in immunocompetent individuals without MRSA-associated risk factors. The most common are the infections of the skin and skin structures. However, these infections may cause a variety of severe infections including sepsis and toxic shock syndrome. CA-MRSA infections started to be reported in the early 1990s and there has been a marked increase in their prevalence in the last decade. Recently, CA-MRSA was detected in several countries and its prevalence increased up to 20% in some regions of the world. CA-MRSA infections are not widespread in our country. Current trials aim to determine the carriage rates of MRSA in the community. CA-MRSA strains tend to be susceptible to a wide variety of beta-lactam antibiotics; thus, several treatment options are available. Unfortunately, efficacy of most of these antibiotic treatments is unknown and current therapy is based largely on anecdotal evidence. However, the effectiveness of parenteral antibiotics such as daptomycin, linezolid, tigecycline, vancomycin, teicoplanin is well established by prospective, randomized trials.

Key Words: Community-acquired infections; *Staphylococcus aureus*; methicillin resistance

S*taphylococcus aureus*, gram pozitif, koagülaz pozitif bir mikrokok olup, hastane kökenli enfeksiyonların önemli bir etkenidir. Penisilin, 1940'lı yıllarda *S. aureus*'a karşı etkili bir tedavi olarak üretilmiş; ancak kısa bir süre sonra plazmid aracılı beta-laktamaz enzimleri nedeniyle penisilinlere karşı bu mikroorganizmada direnç sorunu gündeme gelmiştir. Bugün stafilokoklarda penisiline karşı, beta-laktamaz yapımına bağlı olarak %90-95 oranında direnç durumu mevcuttur.¹ 1959 yılında, bir semisentetik penisilin olan metisilin, bu direnç sorununu çözmek için üretilmiştir. İlk olarak 1968'de İngiltere'de ve Amerika Birleşik Devletleri'nde metisilin başta olmak üzere penisilina dirençli beta-laktamlara direncin ortaya çıktığı gösterilmiştir.¹ Dünyada 1980'li yıllardan itibaren metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) önem kazanmaya başlamış olup, bu tarihten sonra yaygınlaşarak hastane kökenli enfeksiyonların önemli bir etkeni olmaya başlamıştır.¹

Antibiyotik duyarlılık profili açısından HK-MRSA enfeksiyonlarından önemli farklılıklar gösteren toplumdan kazanılmış MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonları, 1990'lı yılların başlarında ortaya çıkmış, bu tarihten sonra tüm dünyada giderek artan oranlarda görülmeye başlamıştır.² TK-MRSA enfeksiyonları, Kuzey Amerika ve Avrupa dahil olmak üzere hemen her coğrafi bölgede saptanmaya başlanmış olup, bazı yerlerde %20'lere varan oranlarda görüldüğü bildirilmektedir.³

TK-MRSA'nın neden olduğu enfeksiyonlar, HK-MRSA enfeksiyonlarıyla benzerdir; ancak deri ve deriyle ilişkili yapıların enfeksiyonları daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.³ Bunun yanı sıra özellikle kronik osteomyelitlerde, nekrotizan pnömoni ve ampiyemle birliktelik gösteren pnömoni olgularında da önemli bir etken olabildiği bildirilmektedir.^{4,5} TK-MRSA enfeksiyonları bazen sepsis ve toksik şok sendromu gibi ciddi tablolara neden olabilmektedir.⁶ Kuzey Dakota ve Minnesota'da 1999'da 4 çocuk ölümünden sorumlu olduğu görülmüş ve sonrasında bu enfeksiyonlara olan ilgi ciddi boyutta artmıştır.³

HK-MRSA enfeksiyonlarının aksine, TK-MRSA sıklıkla immün sağlıklı bireylerde MRSA

ilişkili risk faktörleri olmaksızın ortaya çıkmaktadırlar. Ayrıca bu suşlar, çoğul ilaç direnci olan HK-MRSA izolatlarının aksine, çoğu beta-laktam dışı antibiyotiğe duyarlı olma eğilimindedirler.² Moleküler analizler, HK-MRSA ve TK-MRSA arasında genotipik ve fenotipik olarak farklılıklar olduğunu göstermektedir.⁷ Mobil stafilokok gen kaseti (SCCmecA) sayesinde, *S. aureus*'da metisilin direnci gelişmektedir. HK-MRSA mecA gen I-III tiplerini taşıırken, TK-MRSA sadece IV tipini taşımaktadır.² HK-MRSA aynı zamanda sitotoksin oluşumunu sağlayan PVL genini taşımaktadır. Bu ekzotoksinler, doku nekrozuna ve sellüler membranlardaki porları aracılığıyla lökosit harabiyetine neden olmaktadır. PVL geni ve SCCmec IV geni birlikte TK-MRSA'nın virülansına katkıda bulunmaktadır.⁷

Ülkemizde, TK-MRSA yaygın olarak görülmemektedir. Ancak, TK-MRSA izolatlarının varlığının kanıtlanabilmesi için, SCCmec tipi, PVL saptanması gibi yöntemlerin birlikte kullanılması gerektiği halde, ülkemizde bu tip çalışmalar mevcut değildir. Genellikle mevcut çalışmalar, enfeksiyondan ziyade MRSA taşıyıcılık oranlarını saptamaya yöneliktir.^{8,9}

TEDAVİ

TK-MRSA'nın ilk saptandığı döneme kadar, ABD'de *S. aureus* enfeksiyonları rutin olarak dikloksasilin gibi oral antistafilokokal penisilinler veya sefalekssin ve sefadroksil gibi sefalosporinlerle tedavi edilmekte olup, alternatif antimikrobiyal ilaçlar nadiren kullanılmaktaydı.³ Bunun yanında çeşitli oral ajanlar; trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX), klindamisin, doksisisiklin ve daha az sıklıkla minosiklin, linezolid, rifampin, florokinolonlar, ABD'de bu enfeksiyonların tedavisinde klinisyenler tarafından kullanılmışlardır. Avustralya, İngiltere ve diğer birçok ülkede fusidik asit de benzer şekilde genellikle direnç gelişimini önlemek için rifampisinle kombine olarak ayaktan hastaların tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde hastanede yatış gerektiren daha ciddi enfeksiyonların tedavisinde vankomisin, teikoplanin (ABD dışında), daptomisin, linezolid ve tigesiklin parenteral olarak mevcuttur.

TK-MRSA'ya bağlı gelişen deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi için keşinleşmiş önerilerden söz etmek oldukça zordur: Bu enfeksiyonların çoğunun ve özellikle fronkül, pistül ve küçük boyuttaki abselerin, antimikrobiyal tedavi olmaksızın etkili cerrahi insizyon ve drenaj ile tedavi edilebileceği ifade edilmektedir.¹⁰ Bir çalışmada, TK-MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlu hastalar, insizyon ve drenaj sonrası sefalesin ve plasebo olarak 2 kola ayrılmışlar, sonuçta plasebo grubunda başarı daha yüksek olmuştur.¹¹ Bu durum, uygun insizyon ve drenajın bu enfeksiyonların tedavisindeki önemini desteklemektedir. Geniş lezyonlara sahip, selüli olan veya ateş gibi sistemik semptomları olan hastalarda, kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmiş olmasa da, çoğu klinisyen antimikrobiyal tedavi uygulamaktadır.¹² Ne yazık ki; TK-MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisiyle ilgili olarak yapılmış, randomize, ileriye dönük çalışmalar olmadığı için, mevcut deneyim ve bilgiler ışığında hareket edilmesi gerekmektedir. Günümüzde, ABD'de TMP-SMX ve klindamisin oral olarak TK-MRSA enfeksiyonlu hastaların tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Erişkin hastalarda daha çok TMP-SMX kullanılırken, çocuk hastalarda klindamisin daha ön planda tercih edilmektedir. Ayrıca fusidik asit rifampinle kombine olarak diğer birçok ülkede sıklıkla kullanılmaktadır.¹³

TMP-SMX'in TK-MRSA enfeksiyonunda ilk kullanımı, 1992'de Markowitz ve ark.nın çalışmasına dayanmaktadır. Randomize bu çalışmada, 101 intravenöz ilaç kullanıcısında görülen *S. aureus* enfeksiyonu ele alınmıştır. İntravenöz TMP-SMX ile vankomisin terapileri karşılaştırılmış olup, ilk gruptaki 43 hastanın 37'sinde, ikinci grupta 58 hastanın 57'sinde tedavi başarısı elde edilmiş ($p < 0.02$) ve otörler, vankomisin intravenöz ilaç kullanıcılarında TMP-SMX'e göre daha güvenilir ve etkin olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak, TMP-SMX'in de seçilmiş MRSA enfeksiyonlu olgularda vankomisine alternatif tedavi şekli olabileceği belirtilmiştir.¹⁴ TMP-SMX'in TK-MRSA enfeksiyonunda kullanımını destekleyen randomize, ileriye dönük bir çalışma söz konusu değildir. Bununla beraber, son zamanlarda yapılan, 1998-2005 yılları arasında TK-

MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının incelendiği geriye dönük bir çalışmada, TK-MRSA enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde TMP-SMX tedavisiyle diğer ajanlara kıyasla daha başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir.¹⁵ TMP-SMX (160/800 mg günde 2 kez) ve doksisisiklin (100 mg günde 2 kez) tedavilerinin uygulandığı bir başka randomize, ileriye dönük çalışmada, TMP-SMX uygulanan 14 hastadan 3'ünde klinik başarısızlık görülmüşken, 20 hastalık doksisisiklin tedavi kolunda bir tedavi başarısızlığı olmamıştır.¹⁶ Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, TMP-SMX'in tek başına kullanımının potansiyel sakıncası, grup A streptokoklara bağlı enfeksiyonlarda, kültür yokluğunda, bu ajanın etkinliğinin muhtemelen optimal olmayacağıdır. Bu ajanla ilgili bir diğer sorun da uygun dozun ne olacağının net olarak bilinmemesidir. Birçok klinisyen bugün TMP-SMX'i günde 2 kez 160/800 mg şeklinde kullanmaktadır, ancak, bu kullanımın günde 2 kez 80/400 mg kullanımına olan kesin bir üstünlüğü gösterilmemiştir.

Klindamisin TK-MRSA enfeksiyonlarında kullanımıyla ilgili, randomize, ileriye dönük, kontrollü bir klinik çalışma olmamasına karşın, eldeki mevcut bilgi ve deneyimler ışığında birçok pediatrist tarafından deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Stafilokok suşları, in vitro olarak da bu ajana duyarlı gözükmektedir.¹³ Klindamisin kullanımında, erm geninin indüksiyonuna bağlı indüklenebilir direnç sorunu vardır ve bu durum tedavi başarısızlıklarına yol açabilmektedir.¹⁷ D-test olarak bilinen bir disk diffüzyon testiyle indüklenebilir makrolid-linkozamid- streptogramin B (iMLSb) direnci olan *S. aureus* kökenleri tespit edilebilir. Bu testle pozitif saptanan indüklenebilir kökenler önemli bir sorun kaynağı olup, yüksek bir mutasyon oranına sahiptirler ve klindamisine tedavi esnasında direnç geliştirebilirler.¹⁸ D-test zahmetli bir test olup, bugün birçok laboratuvar rutin olarak bu testi uygulamamaktadır. Ancak unutulmamalıdır ki, "The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" tarafından yayınlanan kılavuzlar, D-testle iMLSb direnci çalışmadan klindamisin MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımını önermemektedirler.¹⁹ Klindamisin, linezolid ve fusidik asitte de olan bir diğer potansiyel avantajı da MRSA'daki

Panton-Valentin ve diğer virülans faktörlerini basılabilmektedir.²⁰

Uzun etkili tetrasiklinler olan minosiklin ve doksisisiklin özellikle Japonya'da vankomisinden önce MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktaydı. ABD'de ise bu amaçla çok yaygın kullanımı olmamıştır. 73 hastanın yer aldığı 9 çalışmada MRSA enfeksiyonları uzun etkili tetrasiklinlerle tedavi edilmiş ve tedavi cevaplarının %80-100 arasında olduğu görülmüştür.³ Ruhe ve ark.nın yaptığı geriye dönük bir kohort çalışmada, 5 yıllık dönemde MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlu 276 hasta ele alınmıştır. Tedavi başarısızlığı tetrasiklin grubunda 90 hastanın 4'ünde, beta-laktam grubunda ise 192 hastanın 24'ünde görülmüştür (p= 0.035). Bu çalışmada hastaların çoğunda abse oluşumu mevcut olup, cerrahi olarak drenaj uygulanmış, bu durumun antibiyoterapilerle elde edilen yüksek başarı oranını açıkladığı düşünülmüştür.²¹ Yine aynı yazar tarafından yapılan bir başka çalışmada, 24 hastada tetrasiklin duyarlılığı bulunan MRSA suşları uzun etkili tetrasiklinlerle tedavi edilmiş ve klinik başarı oranı %83 olarak bulunmuştur.²²

Tetrasiklinlerle yapılan çalışmalarda TK-MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde oldukça başarılı sonuçlar elde edilmişse de, ABD'de son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı bölgelerde TK-MRSA suşlarında giderek artan oranda tetrasiklin direncinin söz konusu olduğu gösterilmiştir.²³ Bu durum, tetrasiklinlerin bu enfeksiyonların tedavisinde artık daha dikkatli kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Rifampisin, TK-MRSA enfeksiyonlarına karşı mükemmel bir in vitro etkinlik göstermektedir. Ancak, tedavi esnasında dahi bu ajana karşı hızla direnç gelişebilmesi nedeniyle, tek başına bu enfeksiyonlarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.³ Rifampisin, TMP-SMX ve uzun etkili tetrasiklinlerle kombine şekilde bazı klinisyenlerce kullanılmaktadır; ancak rifampisinin TMP-SMX ile kombine edilmesinin yararlı etkisine dair yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Hatta bu kombinasyon, in vitro antagonizmaya neden olmaktadır.²⁴ Rifampisin, tedavi esnasında direnç ge-

leşimini önlemek amacıyla fusidik asitle birlikte de kullanılmaktadır.

Vankomisin ve teikoplanin, ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan en temel ilaçlar olup, maalesef zaman içinde bu ilaçlara karşı artan oranlarda direnç sorunuyla karşılaşmıştır.²⁵ Bu mikroorganizmaya karşı gelişen direnci klinik mikrobiyoloji laboratuvarında göstermek çok kolay olmaktadır. Çünkü glikopeptid tedavisine yanıt-sız olan suşların çoğu heterorezistan olup, gösterilebilmeleri için özel metotlar gerekmektedir.²⁶

Daptomisin, lipoglikopeptid yapısında yeni bir molekül olup, MRSA enfeksiyonları için hızlı bir bakterisidal etki göstermektedir. Yakın zamanda MRSA suşları da dahil olmak üzere *S. aureus*'a bağlı bakteriyemi ve sağ kalp endokarditlerinde kullanımının vankomisin tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir.²⁷ TK-MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde daptomisinle ilgili çok deneyim yoktur. Vankomisine heterorezistan gösteren suşların, daha önce daptomisinle herhangi bir maruziyeti olmamış olsa dahi daptomisine karşı da bir heterorezistansının olabileceği akıldaki tutulmalıdır. Ancak, bunun klinik öneminin tam olarak ne olduğu, günümüze kadar netlik kazanmamıştır.²⁸

Linezolidin MRSA tedavisindeki etkinliği, kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmiş olup, MRSA'ya bağlı komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisinden daha iyi sonuçlar verebildiği belirtilmektedir.²⁹ MRSA suşlarında linezolidin karşı dirençten söz edilse de bu direnç günümüze değin bir klinik sorun yaratmamıştır.³⁰ MRSA enfeksiyonları için, toksin yapımını inhibe etme özelliği nedeniyle optimal tedavi seçeneği olabileceği ifade edilmektedir.³¹ Göreceli olarak pahalı bir ilaç olması ise dezavantajdır.

Tigesiklin, ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde yeni kullanıma giren tetrasiklin türevi bir ilaçtır. Kontrollü klinik çalışmalarda, MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde, vankomisine benzer etkinliği olduğu ifade edilmektedir.^{32,33} Bununla birlikte tigesiklinle ilgili çalışmalarda hasta sayıları henüz sınırlıdır.

Daptomisin, linezolid ve tigesiklinin birbirleriyle karşılaştırıldığı kontrollü klinik çalışmalar olma-

duğundan dolayı, göreceli etkinlikleri bilinmemektedir. Bununla birlikte yapılan mevcut çalışmalar, ciddi TK-MRSA enfeksiyonlarında kullanılabilirliklerini göstermektedir.³ TK-MRSA'nın neden olduğu bazı enfeksiyonlarda birbirlerine göre tercih nedeni olabilmektedirler. Örneğin; linezolid, toksin üretimini engellediği için nekrotizan fasiit gibi ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında tercih edilmektedir.²⁰ Aynı amaçla klindamisin ve vankomisin kombinasyonu da kullanılabilirliktedir. Linezolidin HK-MRSA'ya bağlı ve ventilatör ilişkili pnömonilerde, vankomisin kadar ve hatta daha etkin olabildiği bilinmekle birlikte, TK-MRSA pnömonilerinde kullanımını destekleyen yayınlanmış bir veri bulunmamaktadır.³⁴ Daptomisin, pulmoner surfaktanlar tarafından inaktive edilmektedir ve TK-MRSA pnömonilerinde kullanılmamalıdır.³⁵

Florokinolonların, MRSA enfeksiyonlarında kullanımı konusunda; MRSA seleksiyonuna neden olabilmesi ve hızlı florokinolon dirençli MRSA gelişimine neden olması gibi nedenlerle çok dikkatli davranmak gerekmektedir. Yeni florokinolonların, özellikle penisiline allerjisi olan hastalarda, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanımları uygun olabilir. Ancak bunların, daha çok sayıda kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.³⁶

Kinupristin/dalfopristin (Q/D) komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında onay almış yeni bir ilaç olup, hasta tarafından iyi tolere edilememesi, *S. aureus*'da indüklenebilir veya yapısal MLSB direnci olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.³⁷

TK-MRSA tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

SONUÇ

TK-MRSA enfeksiyonlarının oranı, dünya genelinde hızla bir artış eğilimi göstermekte olup, kişi ve toplum sağlığı açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır. Bundan dolayıdır ki; TK-MRSA enfeksiyonlarının doğru tanı ve tedavileri oldukça önem kazanmaktadır. Ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde, görüldüğü gibi birtakım parenteral seçenekler olmakla birlikte, bunların arasında yalnızca daptomisin, tigesiklin ve linezolidin başarısını destekleyen ileriye dönük, kontrollü klinik çalışmalar bulunmaktadır. Diğer antimikrobiyallerle olan tedaviler, büyük ölçüde bu konudaki mevcut deneyimlere dayanmaktadır. Dolayısıyla TK-MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bu ajanların etkinliğini kanıtlayacak olan kontrollü, geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

TABLO 1: TK-MRSA tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İlaç	Uygulama yolu	Doz	Dezavantajları
Vankomisin	i.v	1 gr/12 saatte bir	Giderek artan direnç sorunu
Daptomisin	i.v	4 mg/kg/24 saatte bir	MRSA enfeksiyonları tedavisinde kısıtlı bilgi
Linezolid	i.v	600 mg/12 saatte bir	Oral formunun yaygın kullanımından
	p.o	400-600 mg/12 saatte bir	dolaylı direnç gelişme tehlikesi
Tigesiklin	i.v	100 mg ilk doz, sonrasında	MRSA enfeksiyonları tedavisinde
		50 mg/12 saatte bir	
Kinupristin/dalfopristin	i.v	7.5 mg/kg/12 saatte bir	Tolerans sorunu, indüklenebilir MLSB direnci açısından dikkat!
Trimetoprim-sulfametaksazol	p.o	160/800 mg/12 saatte bir	Sulfonamid allerjisi sorunu
Doksisisiklin	p.o	100 mg/12 saatte bir	MRSA enfeksiyonları tedavisinde kısıtlı bilgi
Minosiklin	p.o	100 mg/12 saatte bir	MRSA enfeksiyonları tedavisinde kısıtlı bilgi
Rifampisin	p.o	600 mg/24 saatte bir	Tek başına kullanımı önerilmemekte
Klindamisin	p.o	300-600 mg/6-8 saatte bir	İndüklenebilir MLSB direnci açısından dikkat!
Fusidik asit	p.o	500 mg/8 saatte bir	Pahalı oluşu

i.v: intravenöz, p.o: peroral

MLSB: Makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci, MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*.

KAYNAKLAR

1. Halem M, Trent J, Green J, Kerdel F. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin infection. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:68-71.
2. Cohen PR, Kurzrock R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: an emerging clinical problem. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:277-80.
3. Moellering RC Jr. Current treatment options for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:1032-7.
4. Al-Tawfiq JA, Aldaabil RA. Community-acquired MRSA bacteremic necrotizing pneumonia in a patient with scrotal ulceration. *J Infect* 2005;51:e241-3.
5. Frazee BW, Salz TO, Lambert L, Perdreau-Remington F. Fatal community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in an immunocompetent young adult. *Ann Emerg Med* 2005;46:401-4.
6. Bukharie HA, Abdelhadi MS, Saeed IA, Rubaish AM, Larbi EB. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:1-4.
7. 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* 2003;290:2976-84.
8. Erdenizmenli M, Yapar N, Senger SS, Ozdemir S, Yuce A. Investigation of colonization with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:172-5.
9. Cesur S, Cokça F. [Determination of nasal carriage rates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in hospital personnel and in the community] *Mikrobiyol Bul* 2002;36:247-52.
10. 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;355:666-74.
11. Rajendran PM, Young D, Maurer T, Chambers H, Perdreau-Remington F, Ro P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4044-8.
12. 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;44:785-7.
13. Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007;357:380-90.
14. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992;117:390-8.
15. Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, Mayer KH. Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an ambulatory clinic. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:423-8.
16. Cenizal MJ, Skiest D, Lubner S, Bedimo R, Davis P, Fox P, et al. Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2628-30.
17. Frank AL, Marcinek JF, Mangat PD, Tjho JT, Kelkar S, Schreckenberger PC, et al. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:530-4.
18. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 2003;41:4740-4.
19. Rybak MJ, LaPlante KL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review. *Pharmacotherapy* 2005;25:74-85.
20. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007;195:202-11.
21. Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3298-303.
22. Ruhe JJ, Monson T, Bradsher RW, Menon A. Use of long-acting tetracyclines for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005;40:1429-34.
23. 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;45:1350-2.
24. Kaka AS, Rueda AM, Shelburne SA 3rd, Hulsten K, Hamill RJ, Musher DM. Bactericidal activity of orally available agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:680-3.
25. Faden H, Ferguson S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and intrafamily spread of pustular disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:554-5.
26. Wootton M, Howe RA, Hillman R, Walsh TR, Bennett PM, MacGowan AP. A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:399-403.
27. Fowler VG Jr, 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;355:653-65.
28. Pillai SK, Gold HS, Sakoulas G, Wennersten C, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Daptomycin nonsusceptibility in *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility is independent of alterations in MprF. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2223-5.
29. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004;188:760-6.
30. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.
31. Kollef MH, Micek ST. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new community-acquired pathogen? *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:161-8.
32. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* 2006;43:518-24.
33. Breedts J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4658-66.
34. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
35. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005 Jun 15;191:2149-52.
36. Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth IK. Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1991;163:1279-85.
37. Rubinstein E, Prokocimer P, Talbot GH. Safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin: administration guidelines. *J Antimicrob Chemother* 1999;44 Suppl A:37-46.