

Toplum Kökenli Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus Pnömonisi Ne Kadar Önemli?

What Is the Importance of Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Pneumonia?

Dr. Ümran TORU

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya

ÖZET

Son yıllarda, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un daha virülan ve sıklıkla daha fazla toksin üreten yeni bir formu olan toplum kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, giderek artan oranda saptanmakta ve sağlık bakım risk faktörü bulunmayan, genç sağlıklı bireylerde pnömoni etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle toplum kökenli metisilin dirençli *S. aureus*'un neden olduğu nekrotizan pnömoniler oldukça morbit ve mortal bir klinik gidişe sahiptir. Günümüzde prevalansının her geçen gün artması ve önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesi nedeniyle göğüs hastalıkları uzmanları toplum kökenli metisilin dirençli *S. aureus* pnömonisi için risk faktörlerini, tanı ve tedavi stratejilerini bilmeli aynı zamanda direnç gelişimi sebebiyle antibiyotik kullanımı konusunda dikkatli olmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, metisilin, pnömoni.

SUMMARY

In recent years, community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* which is a more virulent and a more toxin-producing new form of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is being detected increasingly and emerging as the cause of pneumonia in young healthy individuals without health care risk factors. Especially, necrotizing pneumonias due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* have quite morbid and mortal clinical course. Nowadays, because of the increasing prevalence and becoming a major public health problem chest physicians should know risk factors, diagnosis and treatment strategies for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia and also should be careful about the antibiotic usage due to the resistance development.

Key Words: *Staphylococcus aureus*, methicillin, pneumonia.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Ümran TORU
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya
e-posta: umran_toru_81@hotmail.com

GİRİŞ

Beta-laktamaz enzimine dayanıklı, yarı sentetik bir penisilin olan metisilin'in 1959 yılında klinik kullanıma girmesinden sonra, 1961'de İngiltere'de Colindale Hastanesi'nde ilk metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) izolatu tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda tüm dünyada hastane kökenli MRSA (HK-MRSA) suşları görülmeye başlanmış ve 1990'lı yıllardan sonra toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) suşları ortaya çıkmıştır⁽¹⁾.

Geçmiş yüzyıllar boyunca değişen epidemiyolojisine rağmen, MRSA halen tüm dünyada çok çeşitli klinik sendromlara neden olmaya devam etmektedir. Günümüzde sık görülen ve ciddi bir problem haline gelen TK-MRSA enfeksiyonları, nozokomiyal MRSA enfeksiyonlarında olduğu gibi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir⁽²⁻⁴⁾. Fakat TK-MRSA suşları epidemiyolojik, genotipik ve fenotipik olarak orjinal hastane kökenli suşlardan farklıdır ve antimikrobiallere dirençli olma eğilimindedir⁽⁵⁻⁷⁾. Son yıllarda ise, MRSA enfeksiyonlarının sıklığı toplumsal ortamlarda giderek artış göstermektedir⁽²⁾.

TK-MRSA'nın diğer ülkelere kıyasla daha sık görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri'nde ise, klinik ve epidemiyolojik olarak TK ile HK-MRSA'yı ayırt etmek giderek zorlaşmaktadır. Günümüzde bu ayırım mikrobiyolojik özelliklerin veya moleküler tiplenenin kullanımıyla yapılabilmektedir⁽⁸⁾. Bu konuda giderek artan bir endişe ise, bilinen herhangi bir risk faktörü olmayan hastalarda TK-MRSA enfeksiyonlarının ortaya çıkması ve toplumda MRSA'nın yayılmasının ciddi toplum kökenli enfeksiyonlar için ampirik tedavi yaklaşımını değiştirmesidir^(2,3).

Toplum Kökenli MRSA Epidemiyolojisi

TK-MRSA suşu ilk olarak, Batı Avustralya'nın orjinal sakinleri olan ve daha önce sağlık bakım sistemiyle hiç teması olmayan yerli Avustralyalı hastalardan izole edilmiştir. 1993 yılında TK-MRSA olarak adlandırılan bu yeni MRSA suşlarında fark edilir bir artış ortaya çıkmıştır^(9,10). Son yüzyılda ise farklı ülkeler dahil olmak üzere, dünya'nın hemen her yerinde hastaneden MRSA edinimi için hiçbir risk faktörü olmayan hastalarda TK-MRSA suşlarının yayılımı ve izolasyonu ile ilgili bilgiler ortaya çıkmıştır^(9,10).

1997-1999 arasında Amerika'da, ilk ağır TK-MRSA vakaları Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'ne (CDC) bildirilen ve hepsi de TK-MRSA'nın belirli bir suşu ile ilişkili olan 4 fatal pnömoni vakasıyken, bu TK-MRSA suşları Amerika'nın çoğu bölgesinde genel popülasyon arasında hızla yayılmış ve sağlık bakım çevresiyle teması olan ve olmayan hastaları da etkilemiştir^(11,12).

2003-2004 influenza sezonu boyunca MRSA, Amerika'da 15 influenza ilişkili toplum kökenli pnömoni (TKP) vakasının nedeni olarak dikkat çekmiş ve tümü hospitalize edilen bu hastalardan 4'ünde ölüm gerçekleşmiştir. 2004-2005 ve 2005-2006 influenza sezonları boyunca birkaç vaka CDC'ye bildirilmiştir. Aralık 2006-Ocak 2007 boyunca, Amerika'da 2 eyaletten önceki sağlıklı olan çocuk ve erişkinlerde 6 ölümü de içeren 10 ağır TK-MRSA pnömoni vakası CDC'ye bildirilmiş ve bu 2 aylık periyot için 10 vakanın beklenenden daha yüksek bir sayı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir⁽¹³⁻¹⁵⁾.

2009 H1N1 influenza A virüs pandemisi boyunca, influenza toplum kökenli pnömonisi (TKP) hospitalize hastaların yaklaşık %30'unda TKP'nin kombine viral ve bakteriyel etiyojisi saptanmış, özellikle fulminan seyrinin influenza ve TK-MRSA'nın kombinasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^(16,17).

2009 yılında, influenza A virüsünün dünya çapındaki pandemisi sırasında yayınlanan çeşitli serilerde daha önceden sağlıklı insanlarda influenzayı komplike eden MRSA pnömonisi vakaları ve pandemik grip ile kabul edilenlerde TK-MRSA ile koenfeksiyon bildirilmiştir. Dolayısıyla, influenza virüs enfeksiyonlu hastaları yöneten klinisyenlerin TK-MRSA gibi virülen, antimikrobiyal dirençli bakteriyel patojenler ile süperenfeksiyon veya koenfeksiyon ihtimalinin farkında olmaları gerektiği savunulmaktadır⁽¹⁸⁾.

Toplum Kökenli MRSA Patogenezi

S. aureus, çok çeşitli mekanizmalarla metisiline direnç geliştirmiştir. MRSA için karakteristik olan mekanizma, koagülaz-negatif staflokoklardan stafilokokal kaset kromozomu mec (SCCmec) olarak bilinen ve günümüzde 11 farklı tipi tanımlanmış olan, muhtemelen mobil bir genetik eleman üzerinden mecA geninin kalıtımıdır^(6,19-21). MRSA'nın ayırt edici özelliği olan mecA geni, β -laktam antibiyotikler için düşük afiniteli bir varyant penisilin bağlayan protein (PBP) olan PBP2a'yı kodlar ve böylece β -laktam antibiyotiklerin aktivitesini etkin bir şekilde azaltır. Metisilinle bloke edilemeyen ve böylece metisilin varlığında *S. aureus*'un hayatta kalmasını sağlayan PBP2a adlı bu yeni protein sayesinde MRSA sadece metisiline karşı değil sentetik penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemleri içeren tüm β -laktam antibiyotiklere ve ayrıca florokinolonlar, tetrasiklinler, makrolidler, linkozamidler ve aminoglikozidler gibi farklı antibiyotik sınıflarına karşı çoklu ilaç direncine sahiptir^(3,22-25).

Genotipik çalışmalar, TK ve HK-MRSA suşları arasında önemli farklar (genetik köken, metisilin dirençli genetik elemanların yapısı) ortaya koymuştur. Böylece TK-MRSA suşlarının, HK-MRSA suşlarından değil daha ziyade toplumda klonal olarak ilişkili metisilin

duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarının yayılımından ortaya çıkışına dair güçlü kanıtlar sağlanmıştır⁽²⁶⁾.

Mikrobiyolojik açıdan ise TK-MRSA, HK-MRSA'dan birtakım özellikleriyle farklılık göstermektedir. TK-MRSA genellikle çoğu non- β -laktam antibiyotiğe duyarlıdır ve Tip 4, 5 veya 7 SCCmec elemanını içerir^(14, 15). Aksine, HK-MRSA tipik olarak çoklu ilaç dirençlidir ve Tip 1, 2 veya 3 SCCmec elemanını içerir^(26, 27). Düşük oranlarda (< %5) olmak üzere Tip 1, 2 ve 3 SCCmec taşıyan TK-MRSA suşları ve nadir olsa da Tip 4 SCCmec taşıyan HK-MRSA suşları saptanmıştır. Dolayısıyla Tip 4 SCCmec saptanması, TK-MRSA için spesifik değildir^(12, 28, 29). Ayrıca, çoğu TK-MRSA suşu faj tarafından kodlanan ve insan polimorfonükleer lökositleri (PMNL) için yüksek spesifitesi nedeniyle lökositlerin lizisine, epitelial hücre ve doku nekrozuna yol açan sitolitik bir toksin olan Panton-Valentin lökosidini (PVL) taşımaktadır^(26, 27). PVL'nin yüksek konsantrasyonları enflamatuvar medyatörlerin üretimiyle lökosit nekrozuna yol açarken, düşük konsantrasyonları kaspazların salınımıyla apoptotik mekanizmayı indükler. Bu nedenle, solunum yolu enfeksiyonlarında solunum epitelinin ve nekrotizan pnömoninin yaygın nekrozu genellikle PVL'ye atfedilir^(30,31).

S. aureus suşlarının %5'inden daha azı tarafından üretilen ve por oluşturan zararlı bir sitotoksin olan PVL, özellikle toplum kökenli nekrotizan pnömoni ve sepsis gibi ağır enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Önemli bir virülans faktörü olan PVL, *S. aureus*'ün immün sistemden kaçışı için kritik role sahiptir. Yüksek mortalite oranlı en yeni TK-MRSA suşları, PVL üretimi yapan genler taşımakta ve PVL sıklıkla letal nekrotizan pnömoniyle ilişkili suşlar tarafından salgılanmaktadır. Fakat, nekrotizan pnömoniyeye neden olan suşların sadece küçük bir kısmı PVL'yi kodlayan genler içerir. Nekrotizan pnömonilerde saptanan nötropeni ise, PVL'nin PMNL üzerine sitolitik etkilerini açıklamaktadır^(30, 32-39).

Aslında *S. aureus* enfeksiyonlarının patogenezinde PVL'nin oynadığı rol halen tartışmalıdır. Labandeira ve arkadaşları pulmoner hastalıkta PVL'nin rolünü araştırmak amacıyla fare akut pnömoni modelinde yaptıkları bir çalışmada, saflaştırılmış PVL kadar izojenik PVL-negatif ve PVL-pozitif *S. aureus* suşlarında patojeniteyi araştırmışlardır⁽³⁶⁾. PVL'nin pnömoniyeye neden olmak için yeterli olduğunu ve bu lökotosinin ekspresyonunun akciğer enflamatuvar faktör stafilokokal protein A'yı (Spa) içeren, sekrete edilen ve hücre duvarına sabitlenmiş stafilokokal proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonel seviyelerinde global değişiklikleri indüklediğini göstermişlerdir^(36, 40). Lina ve arkadaşları⁽³²⁾ tarafından yapılan bir çalışmada ise, 172 *S. aureus* suşu polimeraz zincir reaksiyon (PCR) amplifikasyonu ile PVL genleri için taranmış ve tümü toplum kökenli olan ağır nekrotik hemora-

jik pnömoni ile ilişkili suşların %85'inde saptanmış, fakat hastane kökenli pnömoniden sorumlu suşlarda saptanmamıştır.

Ayrıca yapılan çalışmalarda TK-MRSA izolatlarının tümünde değil, sadece %40-90'ında PVL geni bulunduğu gösterilmiştir^(12, 28, 41, 42). Fakat, PVL pozitif *S. aureus* suşlarına bağlı enfeksiyonların klinik seyrinin daha şiddetli olduğu saptanmış ve PVL pozitif suşlarla ilişkili pnömonilerde sepsis, yüksek ateş, lökopeni, hemoptizi, plevral efüzyon ve ölümün daha sık görülmesi bu durumla ilişkilendirilmiştir^(30, 38).

Toplum Kökenli MRSA Pnömonisi Risk Grupları ve Vaka Tanımları

TK-MRSA pnömonisinin klinik belirleyicileri; TK-MRSA ile kolonize olduğu bilinen bir hastada gelişen pnömoni, erken kavitasyon veya hızlı ilerleyen klinik bir seyirdir⁽⁴³⁾. TKP etkeni olarak, MRSA'nın tipik olarak influenza virüs enfeksiyonu veya influenza benzeri hastalık ile ilişkilendirilmesi nedeniyle, sağlık bakım çalışanlarının özellikle influenza sezonu boyunca MRSA'nın neden olabileceği ağır TKP vakaları açısından dikkatli olmaları gerektiği literatürde bildirilmiştir⁽⁴⁴⁾.

TK-MRSA kolonizasyonu için yüksek risk grupları; <2 yaş çocuklar, atletler (özellikle temaslı sporlar), intravenöz uyuşturucu kullananlar, eşcinseller, askeri personel, cezaevlerindeki mahkumlar, bakımevleri ve sığınaklarda yaşayanlar, veterinerler, domuz çiftçileri ve kolonize hayvanlar ile temasta bulunanlar olarak tanımlanmıştır⁽⁴⁵⁾.

CDC'nin yaptığı vaka tanımına göre; hastanede yatmayan hastalarda veya hastaneye yatıştan sonra 48 saatten daha erken MRSA suşu elde edilen hastanede yatan hastalarda ortaya çıkan tüm enfeksiyonlar TK-MRSA olarak düşünülmelidir. Bu kriterlerden herhangi birini karşılayan enfeksiyonlar, TK-MRSA enfeksiyonları olarak adlandırılır⁽¹²⁾.

Ağır TK-MRSA pnömoni vakası ise; hospitalizasyon gerektiren, acil servise başvuru veya hastaneye yatıştan 48 saatten daha az sürede alındığı zaman, MRSA'yı ortaya koyan bir örneğin (örn; steril bölge veya balgam örneği) elde edildiği hastanın ölümüyle sonuçlanan pnömoni olarak tanımlanır⁽⁴⁴⁾.

Toplum Kökenli MRSA Pnömonisinde Klinik ve Radyolojik Bulgular

Toplum kökenli MSSA ve TK-MRSA pnömonisinin klinik prezentasyonu ayırt edilemeyebilir. Fakat daha önceden sağlıklı, genç erişkin bir hasta TKP ile acil servise veya yoğun bakım ünitesine kabul edildiği zaman TK-MRSA'dan şüphelenilmelidir ve hastaların

$\frac{3}{4}$ 'ünde daha önce grip benzeri hastalık öyküsü mevcuttur^(13, 30, 45, 46).

TKP'de TK-MRSA'dan şüphelendirecek klinik bulgular; influenza benzeri dönem, akut respiratuar distres sendromu gelişen hızlı ilerleyen pnömoni ile birlikte ciddi solunumsal semptomlar, $>39^{\circ}\text{C}$ ateş, hemoptizi, hipotansiyon, lökopeni, kaviteleşmiş multilober infiltratları gösteren göğüs radyogramı, TK-MRSA ile kolonize olduğu veya Kuzey Amerika gibi endemik bir bölgeye yeni seyahat ettiği ve TK-MRSA ile yeni temas ettiği bilinenler, TK-MRSA ile kolonizasyon oranları yüksek bir gruba dahil olanlar (bakınız TK-MRSA risk grupları), daha önceden rekürren fronkül veya deri absesi (geçen 6 ayda 2 veya daha fazla) öyküsü veya aile öyküsü olanları içerir⁽⁴⁵⁾.

TK-MRSA pnömonili hastalarda hızlı bir şekilde hemoptizi, hipotansiyon ve yüksek ateşi içeren ağır solunumsal semptomlar gelişir. Karakteristik olarak, lökopeni ortaya çıkar ve C-reaktif protein artmıştır ($>350 \text{ g.L}^{-1}$). Multilober kaviter alveoler infiltrasyonun radyografik bulguları, TK-MRSA pnömonisi ile uyumludur fakat bu özellikler TK-MRSA'ya spesifik değildir, daha çok PVL üreten *S. aureus* ile ilişkilidir^(13,30,47-49). Daha önceden sağlıklı bir bireyde yüksek CRP ve sistemik sepsis varlığında hemoptizi, yüksek solunum hızı ve lökopeniyi içeren klinik bulgular PVL ilişkili stafilocokal hastalığın spesifik göstergesidir⁽⁴⁵⁾.

Özellikle PVL üreten TK-MRSA'da unilateral konsolidasyon veya seri radyografilerde görülebilen bilateral infiltratlar olabilir. En iyi bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ile doğrulanabilen bu infiltratlar daha fazla kaviteleşme eğilimindedir⁽²³⁾. Ayrıca plevral efüzyon, pnömotoraks ve pnömoseller sık rastlanan radyolojik bulgulardır⁽⁵⁰⁾.

Avustralya'da yapılan ve TK-MRSA'lı 16 vakanın retrospektif analizini içeren bir çalışmada ise, TK-MRSA pnömonisinde daha yüksek yaşlara doğru kayma ve nonkaviter pulmoner manifestasyon oranında yükselme olduğu bildirilmiştir⁽⁴³⁾. Dolayısıyla, nonkaviter bilateral konsolidasyonları içeren çeşitli radyografik görünümlemlerle hızlı değişen pulmoner sendromların geniş bir kısmının da TK-MRSA enfeksiyonuyla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır⁽⁴⁶⁾.

TK-MRSA'nın en ölümcül manifestasyonu ise hemoptizi, lökopeni, yüksek ateş ve kaviter akciğer lezyonlarından oluşan bir sendrom olan ve sıklıkla mekanik ventilasyon gerektiren nekrotizan pnömonidir. Bu sendrom daha önce geçirilen respiratuar viral enfeksiyon, özellikle influenza ile bağlantılıdır^(18, 51). TK-MRSA'nın neden olduğu bu nekrotizan pnömoni tablosu en sık çocuklarda ve genç erişkin hastalarda ortaya çıkar; hızlı ilerleyici fatal bir seyre, yüksek bir morbidite ve %75'lere varan yüksek mortalite oranına sahiptir^(30, 31, 52-54).

Tanı ve Tedavi

TK-MRSA pnömoni ön tanısı olan bir hastada, Gram boyama ve kültür başvuru anında hemen gönderilmelidir⁽⁴⁵⁾. Fakat balgam Gram boyama, stafilocokal pnömoninin zayıf bir belirleyicisidir. Bununla birlikte kan kültürlerinden izole edilen stafilocokların hızlı MRSA PCR testi, sistemik MRSA enfeksiyonunun erken doğrulanmasını sağlayabilir⁽⁴³⁾. İngiliz Toraks Derneği rehberinde, CURB-65 skoru ağırlığı 3 veya daha yüksek olan ciddi TKP'li hastalarda kan kültürlerinin tercihen antibiyotik tedavisinden önce alınması önerilmiştir⁽⁴⁵⁾. İnfluenza ile ilişki ise, ya pozitif bir laboratuvar testi sonucuyla ya da influenza benzeri hastalık tanısıyla belirlenir⁽⁴⁴⁾.

TK-MRSA pnömoni şüphesi olan hastalar mümkün olduğu kadar çabuk bir şekilde yoğun bakıma sevk edilmeli, resüsitasyonun temel prensipleri takip edilmeli ve klinik olarak gerekli ise ventilasyon desteği verilmelidir⁽⁴⁵⁾. Buna ilaveten, pnömonide olumlu bir sonuç elde etmek için ampirik antibiyotik tedavisine erken ve hızlı başlanması kritik öneme sahip olduğundan, günümüzde potansiyel olarak stafilocokların etken olduğu düşünülen ciddi bir pnömoninin kültür sonuçları elde edilene kadar MRSA'ya bağlı olduğu kabul edilmelidir^(3, 14, 17). Ayrıca yapılan çalışmalarda, TK-MRSA pnömonisinde uygun antimikrobiyal tedavinin başlanmasında gecikmenin morbidite ve mortalite artışına yol açtığı gösterilmiş, bu nedenle zamanında başlanacak uygun tedavinin önemi de vurgulanmıştır⁽⁴³⁾. TK-MRSA suşlarının çoğunun β -laktamlara dirençli olması nedeniyle de klinisyenler, stafilocokal orjinli pnömoni düşünülen ağır hastalarda β -laktamlarla tedavinin tek ampirik tedavi olarak güvenilmemesi gerektiğinin farkında olmalıdırlar^(3, 14, 17).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerikan Toraks Derneği (IDSA-ATS) konsensus rehberlerinde, TK-MRSA pnömonisinin tedavisinde vankomisin veya linezolid kullanımı önerilmiştir⁽¹⁷⁾.

Vankomisin, TK-MRSA prevalansının yüksek olduğu toplumlarda hayatı tehdit eden pnömonisi olan hastalar için ampirik tedavi olarak düşünülmelidir. TK-MRSA pnömonisinin ampirik tedavisinde önerilen vankomisin dozu her 12 saatte bir intravenöz 1 gr'dır. Ayrıca kanıtlanmış TK-MRSA pnömonisi de, duyarlılık testlerine dayanarak benzer şekilde tedavi edilmelidir⁽⁵⁵⁾. Genellikle iyi tolere edilmesine ve yan etkileri az olmasına rağmen vankomisin akciğer dokusuna zayıf penetre olması, PVL (+) TK-MRSA kaynaklı nekrotizan pnömoni vakalarında tedavi başarısızlığının bildirilmesi ve orta derecede dirençli suşların giderek artması gibi dezavantajları mevcuttur^(54, 56, 57).

Ayrıca TK-MRSA pnömonisinde vankomisin toksin üretimini azaltmaz, fakat klindamisin ve linezolidin

her ikisi de PVL üretimini farkedilir şekilde azaltır ve klindamisini linezolid ile kombine etmenin, her ikisinin de toksin üretimini suprese etmede in vitro sinerjistik etkisi gösterilmiştir⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

Yapılan klinik çalışmalarda, potent ekstrasellüler toksinler üreten MRSA suşlarının tedavisinde linezolid ve klindamisin, vankomisin üzerine açık bir avantaj sağlamıştır^(61, 62). Linezolidi vankomisinle kıyaslayan çalışmalarda, linezolid için yüksek survi oranları bulunmuştur⁽⁶⁰⁾. Bu durum, vankomisinden yaklaşık olarak 6 kat fazla olan bir akciğer doku penetrasyonuna sahip olması ve bu sayede akciğer dokusunda yüksek konsantrasyon seviyelerine ulaşmasıyla açıklanmıştır⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾.

Bu nedenle, TK-MRSA pnömonisinin tedavisinde MRSA'ya karşı etkili ve aynı zamanda ekzotoksin üretimini azaltan klindamisin ve linezolid gibi antibiyotikler tercih edilmektedir⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Ne yazık ki, yapılan çalışmalarda klindamisin direncinin ortaya çıktığı ve uzun süre kullanımda linezolidine karşı da direnç geliştiği, ayrıca daha az duyarlı suşların ortaya çıkması nedeniyle klinik duruma bağlı olarak diğer tedavi seçeneklerinin de düşünülebileceği bildirilmiştir^(4, 60, 65).

Literatürde vankomisin, klindamisin, linezolid, rifampisin ve ko-trimaksazolün çeşitli kombinasyonları PVL (+) TK-MRSA pnömonisi vakalarında farklı dozlarda ve kombinasyonlarda değişen başarı dereceleriyle kullanılmıştır^(30, 54, 66-68). Örneğin Micek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, nekrotizan TK-MRSA pnömonili 4 hastanın 3'ünde klinik olarak başarısız olan vankomisin tedavisi, linezolid ve rifampisin değişikliğine cevap vermiştir⁽⁶⁶⁾.

PVL +/- TK-MRSA pnömonisinin hayatı tehdit eden doğası nedeniyle tipik klinik özelliklere ve solunum sekresyonlarında Gram pozitif kok kümelerine sahip bir hastada, linezolidin (12 saatte bir 600 mg, intravenöz) klindamisinle kombinasyonunun (6 saatte bir 1.2-1.8 g, intravenöz) başlangıçta ampirik tedavi olarak kullanılması önerilmektedir^(45, 69). Bazı uzmanlar eğer PVL-pozitif stafilokokal pnömoniden şüpheleniyorsa, sinerjistik aktiviteye ve stafilokokun intrasellüler temizlenmesine dayanarak linezolid-klindamisin kombinasyonuna rutin olarak rifampisin (12 saatte bir 600 mg, intravenöz) eklenmesini de önermektedirler⁽⁷⁰⁾. Tedavi süresi vankomisin, linezolid ve klindamisin için 7-21 gündür. Ampiyem saptanan vakalarda ise, tedavi göğüs tüpü ile drenajdır⁽⁷¹⁾.

Ciddi nekrotizan PVL ilişkili pnömonide, bir glisiklin olan tigesiklin veya kinupristin-dalfopristinden oluşan streptogramin kombinasyonu gibi yeni ilaç tedavileri enfeksiyon hastalıkları uzmanı rehberliğinde kullanılmaktadır^(45, 55). Daptomisin ise, akciğer surfaktanı tarafından inaktive edildiği için pnömoni tedavisinde kullanılamamaktadır⁽⁷²⁾.

TK-MRSA pnömonisinde, granülosit koloni-stimulan faktör ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu kullanımının büyük ölçüde başarısız olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾.

PVL (+) TK-MRSA'nın tedavisinde intravenöz immünoglobulin (IVIG) kullanılmasının etkili olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur^(73, 74). Bu nedenle IVIG kullanımı, TK-MRSA'ya bağlı olduğu bilinen veya şüphelenilen ciddi sepsis ve nekrotizan pnömonilerde düşünülmelidir. PVL'nin sitopatik etkisini ve por oluşumunu nötralize eden IVIG 2 g/kg dozunda verilmeli ve yeterli iyileşme gözlenmez ise doz tekrarlanmalıdır^(45, 74).

Diğer β -laktam ilaçlardan farklı olarak, MRSA spesifik PBP olan PBP2a'ya yüksek afiniteyle bağlanan iki sefalosporin olan seftobiprol ve seftarolin, anti-MRSA etkinliği olan yeni ajanlar olarak umut vermektedir⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾.

Seftarolin, randomize klinik çalışmalar, temelinde 2010 yılında TKP tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır⁽⁴⁾. *In vitro* ve in vivo bakterisidal etki gösteren seftarolin, TK-MRSA pnömonisinin tedavisi için onaylanan en yeni ajandır^(4, 78, 79).

Yeni anti-MRSA ajanlar ve muhtemel kombinasyonlar ise gelecekte değerlendirilmek için büyük önem taşımaktadır⁽⁴⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Sancak B. MRSA Direnç Mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye'de Epidemiyolojisi. *Ankem Derg* 2012; 26: 38-47.
2. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 344-49.
3. Pantosti A, Venditti M. What is MRSA? *Eur Respir J* 2009; 34: 1190-6.
4. Rivera AM, Boucher HW. Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant pneumococci, and vancomycin-resistant enterococci. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1230-43.
5. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-84.
6. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 562-73.
7. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-44.

8. Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, Diep B, Tan N, Bharadwa K, et al. Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection from methicillin-susceptible S. aureus infection: a prospective investigation. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 471-82.
9. Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Western Australia. *J Hosp Infect* 1993; 25: 97-108.
10. Matouskova I, Janout V. Current knowledge of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008; 152: 191-202.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus-Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 707-10.
12. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 616-87.
13. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB, et al. Severe community-acquired pneumonia due to Staphylococcus aureus, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 894-99.
14. 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: 2976-984.
15. Higuchi W, Takano T, Teng LJ, Yamamoto T. Structure and specific detection of staphylococcal cassette chromosome mec type VII. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377: 752-56.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1071-4.
17. Ramirez JA, Anzueto AR. Changing needs of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 3-9.
18. Murray RJ, Robinson JO, White JN, et al. Community-acquired pneumonia due to pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus and methicillin resistant Staphylococcus aureus co-infection. *PLoS One* 2010; 5: e8705.
19. Low DE. Resistance issues and treatment implications: Pneumococcus, Staphylococcus aureus, and gram-negative rods. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 613-30.
20. Said-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 451-55.
21. Shore AC, Deasy EC, Slickers P, Brennan G, O'Connell B, Monecke S, et al. Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3765-73.
22. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1549-55.
23. Defres S, Marwick C, Nathwani D. MRSA as a cause of lung infection including airway infection, community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 34: 1470-6.
24. Pantosti A, Sanchini A, Monaco M. Mechanisms of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. *Future Microbiol* 2007; 2: 323-34.
25. Hope R, Livermore DM, Brick G, Lillie M, Reynolds R; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 65-74.
26. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007; 87: 3-9.
27. Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, et al. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 594-600.
28. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE, et al. The molecular evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 222-35.
29. Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 227-39.
30. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-59.
31. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Floret D, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by Staphylococcus aureus containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 315-21.
32. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1128-32.
33. Monaco M, Antonucci R, Palange P, Venditti M, Pantosti A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1647-8.

34. Valentini P, Parisi G, Monaco M, Crea F, Spanu T, Ranno O, et al. An uncommon presentation for a severe invasive infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in Italy: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7: 11.
35. Etienne J. Panton-Valentine leukocidin: A marker of severity for *Staphylococcus aureus* infection? *Clin Infect Dis* 2005; 41: 591-3.
36. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315: 1130-3.
37. Löffler B, Hussain M, Grundmeier M, Brück M, Holzinger D, Varga G, et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000715.
38. Prévost G, Mourey L, Colin DA, Menestrina G. Staphylococcal pore-forming toxins. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 257: 53-83.
39. Lopez-Aguilar C, Perez-Roth E, Moreno A, Duran MC, Casanova C, Aguirre-Jaime A, et al. Association between the presence of the Panton-Valentine leukocidin-encoding gene and a lower rate of survival among hospitalized pulmonary patients with staphylococcal disease. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 274-76.
40. Bubeck Wardenburg J, Bae T, Otto M, Deleo FR, Schneewind O, et al. Poring over pores: alpha-hemolysin and Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Nat Med* 2007; 13: 1405-6.
41. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2008; 8: 747-63.
42. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 171-6.
43. Thomas R, Ferguson J, Coombs G, Gibson PG. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a clinical audit. *Respirology* 2011; 16: 926-31.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza-Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 325-9.
45. Nathwani D1, Morgan M, Masterton 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: 976-94.
46. Karampela I, Poulakou G, Dimopoulos G. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: an update for the emergency and intensive care physician. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 930-40.
47. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 100-07.
48. 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.
49. Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, Lamberth LB, Hammerman WA, Mason EO Jr, et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 583-90.
50. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 378-85.
51. Chi CY, Wong WW, Fung CP, Yu KW, Liu CY. Epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 16-23.
52. Vidaur L, Planas K, Sierra R, Dimopoulos G, Ramirez A, Lisboa T, et al. Ventilator-associated pneumonia: impact of organisms on clinical resolution and medical resources utilization. *Chest* 2008; 133: 625-32.
53. Wiersma P, Tobin D'Angelo M, Daley WR, Tuttle J, Arnold KE, Ray SM, et al. Surveillance for severe community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 1674-8.
54. Wargo KA, Eiland EH 3rd. Appropriate antimicrobial therapy for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1376-8.
55. Barton M, Hawkes M, Moore D, Conly J, Nicolle L, Allen U, et al. Guidelines for the prevention and management of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A perspective for Canadian health care practitioners. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006; 17: 4C-24C.
56. Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med* 1998; 104: 7-10.
57. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3040-5.
58. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE, et al. 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.
59. Ohlsen K, Ziebuhr W, Koller KP, Hell W, Wichelhaus TA, Hacker J, et al. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on alpha-toxin (*hla*) gene expression of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2817-23.
60. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG, et al. Clinical cure and survival in

- Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med* 2004; 30: 388-94.
61. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Djabarouti S, Toutain J, Chassard D, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33: 1529-33.
 62. Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 191-5.
 63. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 865-9.
 64. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1431-44.
 65. Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Venkataraman L, DeGirolami 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: 311-7.
 66. Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005; 128: 2732-8.
 67. van Langevelde P, van Dissel JT, Meurs CJ, Renz J, Groeneveld PH, et al. Combination of flucloxacillin and gentamicin inhibits toxic shock syndrome toxin 1 production by Staphylococcus aureus in both logarithmic and stationary phases of growth. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1682-5.
 68. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME, et al. Effect of antibiotics on Staphylococcus aureus producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1515-9.
 69. Morgan MS. Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 289-96.
 70. Yamaoka T. The bactericidal effects of anti-MRSA agents with rifampicin and sulfamethoxazole-trimethoprim against intracellular phagocytized MRSA. *J Infect Chemother* 2007; 13: 141-6.
 71. Jung YJ, Koh Y, Hong SB, Chung JW, Ho Choi S, Kim NJ, et al. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Crit Care Med* 2010; 38: 175-80.
 72. 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; 191: 2149-52.
 73. 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.
 74. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eyssade N, Peyrol S, et al. Neutralization of Staphylococcus aureus Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 2004; 189: 346-53.
 75. 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: 2709-17.
 76. Cohen PR, Kurzrock R. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin infection: an emerging clinical problem. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 277-80.
 77. Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, et al. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Drugs* 2009; 69: 809-31.
 78. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miègeville AF, Hamel A, Bugnon D, et al. In vivo efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in a rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3397-400.
 79. Ge Y, Biek D, Talbot GH, Sahn DF. In vitro profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3398-407.