

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Figen KULOĞLU**

**LİNEZOLİD VE VANKOMİSİN ANTİBİYOTERAPİ
ETKİNLİKLERİNİN METİSİLİNE DİRENÇLİ
STAPHYLOCOCCUS AUREUS İLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL UYLUK APSE MODELİNDE
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nuray OLCAYTÜRK

EDİRNE-2006

TEŞEKKÜR

Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat TUĞRUL'a, değerli hocam Prof. Dr. Filiz AKATA'ya, tez yöneticim Doç. Dr. Figen KULOĞLU'na, Doç. Dr. Özlem TANSEL'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndaki yardımları nedeniyle Veteriner Hekim Ziya Çukur'a ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	
HASTANE İNFEKSİYONLARI	3
METİSİLİNE DİRENÇLİ <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	5
BAKTERİ SAYIM YÖNTEMLERİ	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	27
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	43
ÖZET	45
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	49
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CFU	: Colony Forming Unit
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
ESBL	: Extended Spectrum Beta-Lactamase
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
MHB	: Mueller Hinton Broth
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MRSA	: Methicilline Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Methicilline Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance
ORT	: Ortalama
PBP	: Penicillin Binding Protein
SD	: Standart Deviasyon
VISA	: Vancomycin Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	: Vancomycin Resistant Enterococcus
VRSA	: Vancomycin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane infeksiyonları günümüzde alınan tüm kontrol önlemlerine rağmen 19. yüzyıldan beri önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Hastane infeksiyonları, morbidite ve mortalite oranlarıyla birlikte tedavi maliyetlerini de önemli ölçüde arttırmaktadır (1). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonu hızı 2004 yılında %4.86, 2005 yılında ise %3.74 olarak tespit edilmiştir (2).

Staphylococcus aureus gerek toplum, gerekse hastane kökenli infeksiyonların en sık karşılaşılan etkenlerinden biridir (3,4,5). Hastanemizde 2004-2005 yıllarında hastane infeksiyonu etkenleri arasında *S. aureus* (%7) dördüncü sırayı almakta; gram pozitif bakterilerde ise ilk sırayı almaktadır (2).

Staphylococcus aureus, ağır klinik tablolara yol açan önemli infeksiyon etkenlerinden biridir. Hemodiyaliz hastaları, diyabetik hastalar, intravenöz ilaç kullanım alışkanlığı olanlar ve çeşitli cilt hastalığı varlığında, yatış, tanı ve tedavi amaçlı kullanılan yabancı cisimler varlığında *S. aureus* kolonizasyonu ve infeksiyon sıklığı artar (3,4). Bu infeksiyonlardan önemli olan bazıları; deri, mukoza ve yumuşak doku infeksiyonları, bakteriyemi, endokardit, pnömoni, ampiyem, kemik, eklem infeksiyonları, toksinler ile oluşan infeksiyonlar olarak sayılabilir (3-5).

Staphylococcus aureus'un en önemli özelliği, tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme yetenekleri nedeniyle özellikle hastane ortamında oluşturdukları infeksiyonların tedavisinde büyük zorluklarla karşılaşılmasıdır (3-5). Penisilin direncinden sonra metisilin direncinin gelişmesi ile sorun büyük boyutlara ulaşmıştır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) prevalansı son yıllarda artmıştır. Birçok ülkede en sık saptanan bir

nozokomiyal infeksiyon nedeni olmuştur. Avrupa’da *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci %20, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) ise %50 civarındadır (5,6). MRSA hayatı tehdit edici klinik tablolara yol açan, tedavisi güç, uzun süre hastanede yatmayı gerektiren, ilave ciddi mali yük getiren bir infeksiyon etkenidir (3,5).

Metisiline dirençli *S. aureus* kökenlerine etkili antibiyotikler arasında yer alan vankomisin bir glikopeptiddir. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptidlerin terminal D-ala-D-ala dizisine bağlanarak transglikolizasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe eder. Çoğalmakta olan bakterilere bakterisidal etki göstermektedir (7,8).

Linezolid, yeni bir antimikrobiyal sınıf olan oksazolidinonlar içinde yer alan, organik sentez yoluyla elde edilen, gram pozitif bakterilere etkili antibakteriyel bir ajandır. Bakteriyel protein sentezini inhibe eder. Enterokoklara ve stafilokoklara bakteriyostatik, streptokoklara bakterisidal etkilidir (9). Vankomisin MRSA tedavisi için ve diğer dirençli gram pozitif organizmalar için giderek iyi bir seçim olma özelliğini kaybetmektedir. MRSA infeksiyonlarının tedavisinde vankomisinin sık kullanımı vankomisine duyarlılığın azalmasına ve dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5). Son yıllarda gram pozitif bakterilerde ortaya çıkan glikopeptid direnci linezolidin bu dirençli vakalarda kullanımına neden olmaktadır (1,9).

Bu çalışmada MRSA ile oluşan yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak tedavi alternatiflerinden vankomisin ve linezolidin hayvan uyluk apse modelindeki in vivo etkinliklerinin araştırılması ve birbirleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu hayvan modelinin, antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin, konaktan konağa geçebileceğini gösteren deneysel bir örnek olması beklenmiştir. Bu çalışma ile MRSA infeksiyonlarının tedavisinde uygun antibiyotik seçimi için daha ayrıntılı bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HASTANE İNFEKSİYONLARI

Hastane infeksiyonları, hastaneye yatış sırasında infeksiyonun klinik bulguları var olmayan ve infeksiyonun kuluçka dönemi yatış tarihini içine almayan veya taburcu edilen kişilerde, kuluçka dönemi hastanede bulunduğu zamanı içeren infeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (10,11). Gelişmiş ülkelerde hastanede yatarak tedavi gören hastaların %5-10'unda hastane infeksiyonu görülürken, bu sorunun gelişmekte olan ülkelerde %25'e kadar çıktığı bildirilmektedir (1). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonu hızı, 2004 yılında %4.86, 2005 yılında ise %3.74 olarak tespit edilmiştir (2).

Hastane infeksiyonları, çağımızın en önemli sorunlarından biridir. Organ ve doku transplantasyonları, yapay kalp kapakları, eklem ve kemik protezleri gibi cerrahi girişimler bir yandan insan yaşamını uzatır ve yaşam kalitesini yükseltirken, öte yandan bu girişimlerin yol açtığı infeksiyonlar yaşam kalitesini bozmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Tanı amacıyla hastaneye yatırılan hastalara uygulanan endoskopi, kateterizasyon, biyopsi gibi işlemler, mekanik ventilasyon, trakeostomi gibi girişimler hem doku bütünlüğünün ve konak savunmasının bozulmasına, hem de hastanın kendi özgün florası yerine hastane florası ile kolonize olmasına yol açar. Hastane florası genellikle metisiline dirençli stafilokoklar, çoğul dirençli gram-negatif enterik çomaklar gibi tedavisi güç mikroorganizmalardan oluşur. Bu infeksiyonları tedavi etmek için daha geniş spektrumlu ve genellikle daha pahalı antibiyotikler kullanmak gerekir. Hastanın hastanede daha uzun süre yatması, infeksiyonun saptanması için diğer tanı yöntemlerinin kullanılması tedavi maliyetini artırır. Kısacası hastane infeksiyonları, klasik infeksiyon hastalıklarından daha ağır, tedavisi daha güç ve tedavi maliyeti daha yüksek infeksiyonlardır (12). Örneğin Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde

yapılan bir çalışmada hastane infeksiyonu nedeniyle hastaların hastanede yaklaşık 20 gün daha fazla kaldığı ve hasta başına maliyetin 1582 dolar arttığı gösterilmiştir (13). Maliyet, hastanenin büyüklüğüne, onkoloji ve cerrahi yoğun bakım gibi infeksiyon hızının yüksek olduğu servislerin bulunup bulunmamasına ve benzer bazı başka etmenlere göre değişebilir. İki farklı hastaneyi karşılaştıran bir çalışmada Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde vaka başına maliyet 1304 dolar iken, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde 2280 dolar olarak hesaplanmıştır (14). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Diseases Control and Prevention-CDC), ABD'de yılda 2 milyondan fazla insanın hastane infeksiyonuna yakalandığını ve 1992 yılında bunun 4.5 milyar dolardan fazla bir maliyet getirdiğini bildirmektedir (15). Türkiye'de ise ortalama maliyet hasta başına 1500-2200 dolar arasında değişmektedir (12). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, hastanede yatarak tedavi gören yaklaşık her 10 hastadan birinde hastane infeksiyonu ortaya çıkmaktadır (16). Ayrıca DSÖ, gelişmekte olan ülkelerde hijyenik koşulların yetersizliği, hastane infeksiyonlarının ve infeksiyon kontrolünün yeterince önemsenmemesi nedeniyle gelişmiş ülkelere oranla sorunun daha büyük boyutlarda olduğunu vurgulamaktadır (17).

Tanı ve tedavi amacı ile uygulanan çeşitli operasyonlar ile bir yandan insan yaşamı uzamakta ve yaşam kalitesi yükselmekte, diğer yandan bu girişimler nedeniyle dirençli mikroorganizmalarla oluşan hastane infeksiyonları oluşmakta ve yaşamı tehlikeye atmaktadır. İyi uygulanan infeksiyon kontrol programları ile hastane infeksiyonları azalır, hastanede kalış süresi kısalmaya ve hastane harcamaları azalır (1). Dünyada ve ülkemizde hastane infeksiyonu hızları %1.5-10 arasında değişmektedir (11). ABD'de, Ulusal Hastane İnfeksiyonları Surveyans Sistemi (National Nosocomial Infections Surveillance-NNIS) verilerine göre 1997 yılında hastane infeksiyonu hızı 100 hasta yatışına 5-6 hastane infeksiyonu şeklinde bulunmuştur (18).

Hastane infeksiyonlarında mortalite ve morbidite oranları toplum kökenli infeksiyonlara oranla çok daha yüksektir. Ayrıca hastanede kalış süresinde uzama, yaşam kalitesinde bozulma, iş gücü ve üretkenlik kaybı, ekonomik yükte artış gibi pek çok sorunu da beraberinde getirir (18). Hastane infeksiyonlarının bir başka önemli boyutu, antibiyotiklere dirençli nozokomiyal patojenlerin insidansının artmasıdır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve çoğul dirençli gram-negatif çomaklara ek olarak vankomisine dirençli enterokoklar ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (extended spectrum beta-lactamase-ESBL) yapan gram-negatif çomaklar, başta yoğun bakım birimleri olmak üzere, hastane florasına yerleşmiş durumdadırlar (1).

METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)

Mikrobiyoloji

Metisiline dirençli *S. aureus*, *Staphylococcus cinsi* içinde yer alan gram pozitif koktur. Stafilocoklar sporsuz, hareketsiz, 0.5-1.7 µ çapında genellikle üzüm salkımı şeklinde görülen bakterilerdir. Fakültatif anaerop bakterilerdir ve yüksek tuz içeren ortamlarda ve basit besiyerlerinde üreyebilirler. Katı besiyerinde 18-24 saat içinde beyaz altın sarısı pigmentli, 1-3 mm çaplı S koloni oluşturur. Bazı kökenlerin kolonilerinde varolan krem renginden altın sarısına kadar değişebilen pigmentasyon karotenoidlere bağlıdır. Stafilocoklar koyun, insan veya at kanlı agarda beta-hemoliz oluşturabilir ve hemoliz uzun süreli inkübasyonlarda daha belirgin hale gelebilir. Katalaz pozitifdir, oksidaz negatifdir. Lizositafine ve furazolidona duyarlıdır, basitrasine ise dirençlidir. Anaerop ortamda glikozdan ve eritromisin varlığında gliserolden asit oluşturabilir. *S. aureus* ise koagülaz testi pozitif, mannitol fermentasyonu pozitif, deoksiribonükleaz testi pozitif, novobiyosine duyarlı ve anaerop ortamda üreyebilen bir bakteridir (4,19,20).

Staphylococcus aureus'un hücre duvarının %50'si sitokin salınımını uyaran, kompleman aktivasyonuna yol açan peptidoglikan tabakadan oluşmaktadır. Teikoik asit stafilocokların hücre duvarında yer alır ve konağa adherensi sağlar. Birçok *S. aureus* kökeninde bakteriyi fagositozdan koruyan bir mikrokapsül bulunmaktadır. Protein A, elastin, kollajen ve fibronektin bağlayan proteinler ve "clumping" faktör stafilocoksik yüzey proteinleridir. Bu proteinler konak dokulara kolonize olmasında önemli bir faktördür. *S. aureus* konak hücre morfolojisini veya fonksiyonunu etkileyen çok sayıda ekstrasellüler toksin üretebilir. Bunlardan bir kısmı enzimatik aktivite gösterirken, bir kısmı süperantijen özellikleri nedeniyle sitokin salınımını indükler. Ayrıca bu toksinler yoğun inflamatuvar yanıt olan bölgelerde bile üremelerini sağlayabilir. Alfa-toksin, beta-toksin, gama ve delta toksin, lökosidin, epidermolitik (eksfolyatin) toksinler, enterotoksin, toksik şok sendromu toksini *S. aureus*'ta bulunan toksinlerdir. Stafilocoklar lipaz, hyaluronidaz (yayılma faktörü), stafilokinaz, penisilinaz, katalaz, koagülaz ve deoksiribonükleaz gibi birçok enzim salarak komşu dokulara yayılımı kolaylaştırırlar (4,19,20).

Stafilocokların genomu yaklaşık 2800 baz çiftli sirküler bir kromozom ile profajlar, plazmidler ve transpozonlardan oluşur. Bakterilerin virulansından ve antibiyotik direncinden sorumlu olan bu genler kromozomal ve ekstrakromozomal olarak yer alabilirler. Bu genlerin en sık aktarılma yolu transdüksiyondur. Hücre duvarı yüzeyinde bulunan özgül faj reseptörleri

nedeniyle *S. aureus* özgül fajlarla lizise duyarlılıklarına göre gruplara ayrılabilir (19,20).

Epidemiyoloji

Staphylococcus aureus'un doğal konağı insanlardır. İnsanların bu bakteri ile karşılaşması doğumdan hemen sonra gerçekleşmektedir. Yeni doğan döneminde kaynağı insan olan *S. aureus* kökenleri göbek çevresi, perianal bölge, deri, bazen de gastrointestinal sistemde kolonize olur. Yaşamın daha ileri döneminde kolonizasyon bölgesi burundur. Burun taşıyıcılığında kolonize olan mikroorganizma sayısı 10^2 ve 10^3 kadar olabilir. Sağlıklı insanda *S. aureus* kolonizasyon oranı %10-20 ile %30-50 arasında değişmektedir. Sağlıklı olmalarına karşı hastane personeline bu oranın arttığı gözlemiştir (2,21).

Staphylococcus aureus ile ilgili en önemli sorun metisilin direncidir. Bu nedenle hastanelerde metisilin dirençli *S. aureus* kolonizasyonu önem kazanmaktadır. Bu şekilde burun mukozasına veya deride kolonize olan *S. aureus* daha derin dokulara veya kana geçmesine yol açan küçük bir travma sonrası yayılır ve bakterinin virulans faktörleri ve konak savunması arasındaki karşılıklı ilişkiye bağlı olarak infeksiyon ortaya çıkar (21,22).

Metisiline dirençli *S. aureus* kökenleri bir hastaneye önce kolonize hastalar veya sağlık çalışanları ile girmekte ve genellikle sağlık personelinin elleri aracılığıyla hastalar arasında yayılmaktadır. Bu yayılımın klinik önemi, MRSA kökenleri ile kolonize olan kişilerde *S. aureus* infeksiyon riskinin duyarlı kökenlerle oluşan kolonizasyonlara göre daha yüksek olmasıdır. Bu nedenle hastanelerde MRSA kolonizasyonu ve yayılımını önlemek, özellikle risk altındaki hastalarda kolonizasyonu ortadan kaldırmak amacıyla topikal ilaçların kullanılması infeksiyon insidansını azaltmaktadır. Bu amaçla topikal olarak mupirosin kullanılmaktadır. *S. aureus* infeksiyonlarını önlemek için en etkili yol; el yıkama ve infeksiyon kontrol prensiplerine uymaktır (21,22).

Staphylococcus aureus'ta ilk olarak penisilinaz direnci 1944 yılında, metisilin direnci ise 1961 yılında tanımlanmıştır. Her iki suş da ilk olarak hastanede yatan hastalardan izole edilmiştir. 1980 yılından sonra MRSA tüm dünya hastanelerinde yaygın olarak izole edilmeye başlanmıştır. MRSA, hayatı tehdit eden klinik tablolara yolaçan, tedavisi güç, uzun süre hastanede kalmayı gerektiren, mortalite, morbidite ve maliyeti arttıran bir mikroorganizmadır (4). Günümüzde hastane kökenli MRSA suşlarının sıklığı bazı hastanelerde %50'yi geçmekte, toplumdaki sıklığı ise %20'leri bulmaktadır (21).

Birçok hastanede endemik hale gelmiş olan MRSA esas olarak temas yoluyla yayılmaktadır. Kaynak, sıklıkla MRSA ile kolonize veya infekte hastalar ve MRSA taşıyıcısı

sağlık çalışanlarıdır. MRSA burunda, koltukaltında, kronik yara ve dekubit ülserinde, perinede, gastrostomi veya trakeostomi alanı çevresinde, balgam ve idrarda kolonize olabilir. Hem hastalarda hem de sağlık çalışanlarında kolonizasyonun en sık görüldüğü bölge burundur. Pansuman malzemesi gibi kritik tıbbi araç gereç, yanık ünitesi gibi riskli bölümlerdeki duş, sedye gibi malzemelerin MRSA salgınlarının kaynağı olduğu bildirilmektedir (21). Ankara’da yapılan bir çalışmada toplum ve hastane çalışanları arasında burunda MRSA taşıyıcılığı toplumdan gelenlerde %2.6, hastane çalışanlarında ise %6 bulunmuştur (23).

Metisiline dirençli *S. aureus* dünya çapında hastane infeksiyonu etkenleri içinde ilk sıralarda yer almaktadır ve sıklığı giderek artmaktadır. 1997-1999 yılları arasında yapılan bir çalışmada *S. aureus* suşları arasında metisilin direnç oranı ABD’de %34 iken, Avrupa’da %26.3 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada veriler ABD, Kanada, Latin Amerika, Avrupa ve Batı Pasifik bölgelerinden toplanmıştır. İzole edilen *S. aureus* suşlarının %39.2’si deri ve yumuşak doku infeksiyonları, %23.2’si alt solunum yolu infeksiyonları, %22’si dolaşım sistemi infeksiyonları, %15.6’sının diğer infeksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir (24). Avrupa’da 1999-2002 yılları arasında MRSA insidansı %1-40 arası bulunmuştur (5,6). Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak MRSA, cerrahi alan infeksiyonu ve pnömونيye yol açmaktadır. Seftazidim gibi bazı antibiyotiklerin kullanımı MRSA kolonizasyonunu arttırmaktadır (12). ABD’de 1996-2000 yıllarında yoğun bakımdaki MRSA oranının %46.5 olduğu gösterilmiştir (5). Başta yoğun bakım olmak üzere bazı bölümler MRSA infeksiyonu ve kolonizasyonu açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *S. aureus* suşlarında MRSA sıklığı %53’ten %100 kadar değişmektedir (25-27). Hastanemizde yapılan bir çalışmada bu oran 1995’de %48 olarak bulunmuştur (28).

Toplum kaynaklı MRSA sıklığı son yıllarda artış göstermektedir (5,7,10). Sağlık kuruluşları ile doğrudan veya dolaylı teması kesinlikle olmayan ve MRSA izole edilen kişiler toplum kökenli rezervuar olarak kabul edilir. Toplum kökenli bir MRSA infeksiyonu saptandığında, genellikle olgunun son 12 ay içinde hastanede yatma veya hastanede yatan biri ile yakın teması olması, son 3 ay içinde antibiyotik tedavisi alması, uzun dönem bakım ünitelerinde kalması veya kronik hastalık öyküsü olması gibi diğer risk faktörlerinden biri bulunduğu tespit edilmiştir (5). Toplumdan kazanılmış MRSA infeksiyonları, özellikle sağlıklı çocuklar ve adölesanlar arasında önemli bir problem teşkil etmektedir. Özellikle son on yılda Amerika’da ve diğer ülkelerden bildirilen toplum kaynaklı MRSA sayısında önemli bir artışın olduğu gözlenmektedir. Toplum kaynaklı MRSA infeksiyonlarında insandan insana geçiş önemli bir bulaş yoludur. Bu nedenle toplumda MRSA daha çok askerlerde, kreşlerde,

bakım ünitelerinde, sporcularda, toplu halde yaşayan kişiler arasında salgınlara yol açmaktadır. Toplumdan kazanılmış MRSA infeksiyonları en sık deri ve yumuşak doku infeksiyonları (sıklıkla fronkül, apse, follükülit, impetigo, sellülit), pnömoni, osteomyelit, sepsis gibi formlarla karşımıza çıkmaktadır (29).

İnvaziv stafilokok infeksiyonları için bazı hasta grupları daha fazla risk altındadır: periton diyaliz hastaları, HIV (Human Immunodeficiency Virus) ile infekte hastalar, iv. ilaç kullanıcıları, diyabetli hastalar ve alkol bağımlılarıdır (4).

Patogenez

Staphylococcus aureus burun mukozasına teikoik asit komponentleri aracılığıyla bağlanır. Bu bağlantıda nazofarengeal mukozadaki müsin de önemli bir role sahiptir. *S. aureus* travmatize ve bütünlüğü bozulmuş deriye, yabancı cisimlere ve endoteliyal hücelere adhezyonunda ise bakterinin mikrobiyal yüzey proteinlerini tanıyan yapışkan matriks molekülleri ile konak dokularındaki fibrinojen, fibronektin, laminin, trombospondin, vitronektin, elastin, kemik sialoproteinleri, kollajen ve laminin yapıları arasındaki ilişki rol oynamaktadır. Adhezyon sonrası konak dokularının invazyonu ise bakterilerin epiteliyal veya mukozal yüzeylere penetrasyonu ile başlar. *S. aureus* mukozalara veya epiteliyal tabakaya penetre olduğu zaman polimorfonükleer lökositler ve monosit-makrofaj sistemi tarafından fagosite edilerek öldürülmeye çalışılır. Bu hücelerin bakterinin vücuda girdiği ve çoğaldığı yere hareketleri ise mikroorganizma tarafından üretilen sinyaller aracılığıyla gerçekleşir. Bu sinyallerin en önemlileri peptidoglikan tabaka, teikoik asit ve protein A gibi *S. aureus*'un hücre duvar komponentleri ve ekstrasellüler ürünleridir. Konağa ait en önemli uyarıcılar ise yine bakteriyel komponentler tarafından tetiklenen kompleman sisteminin aktivasyonudur (4,19,30).

Staphylococcus aureus'un, vücutta çoğalmaya başladığı bölgeye göç eden hüceler tarafından fagositozu için öncelikle bu hüceler tarafından tanınması gerekmektedir. Bu tanıma IgG antikorlarının Fc parçası ve başta C3b olmak üzere kompleman reseptörleri ve kemoreseptörlerinin opsonizasyonu ile gerçekleşir. Bu opsonizasyonda genellikle her iki molekül de (Fc parçası ve C3b) görev almaktadır. Opsonizasyon ardından fagosite edilen stafilokoklar fagositer vakuoller içinde hızla öldürülür. Bu öldürme işleminde hidrojen peroksit, süperoksit ve diğer reaktif radikaller ile fagositler içindeki düşük pH, laktoferrin ve granüler katyonik proteinler görev alır. Ancak bazı durumlarda *S. aureus* fagositer hüceler içinde de yaşamını sürdürebilir. Konağa ait savunma mekanizmalarında bozukluklar ya da yetersizlikler nedeniyle sık tekrarlayan, invaziv *S. aureus* infeksiyonları oluşabilir. İnvaziv *S.*

aureus infeksiyonları için predispozan faktörler; lökosit kemotaksis bozukluğu (Diyabetes Mellitus, Romatoid Artrit, Down Sendromu, Job Sendromu), opsonizasyon bozuklukları (hipogamaglobulinemi), fagositoz sonrası bakterilerin intrasellüler olarak öldürülmesindeki yetersizlikler (kronik granülamatöz hastalıklar), deri bütünlüğünde bozulmalar (yanık, cerrahi girişim, ekzema), yabancı cisimler (sütürler, intravenöz kataterler, protezler), özellikle virüsler olmak üzere diğer mikroorganizma infeksiyonları (influenza), altta yatan kronik hastalar (maligniteler, alkolizm, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları), antimikrobiyal kullanımı sayılabilir. İnfeksiyon gelişiminde bakteriyel virulans faktörlerinin etkisi de önemlidir. *S. aureus*'un etken olduğu infeksiyonlar klinik bulgularının farklılığına göre toksine bağlı olarak ortaya çıkan veya direkt invazyon yolu ile gelişenler olmak üzere iki ayrı grupta incelenebilir. Ancak infeksiyonun seyri sırasında bu farklı mekanizmalar içiçe bulunmaktadır (4,30).

Staphylococcus aureus' un Neden Olduğu İnfeksiyonlar

Stafilokoklar, basit deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından sepsis gibi ağır klinik tablolara uzanan çok geniş bir hastalık grubuna neden olan bakterilerdir (4,30,31).

Deri bütünlüğü bozan travma ya da ekzama gibi bir hastalığa sekonder olarak deri ve yumuşak doku infeksiyonu gelişebilir. Nazal *S. aureus* taşıyan kişilerde tekrarlayan deri infeksiyonu görülebilir. Kıl folikülü ve apokrin bölgeyi içine alan, iyi seyirli pyodermilere folikülit denir. Ortası endüre etrafı kızarıklık ve ağrılı lezyonlardır. Sistemik semptom bulunmaz, tedavi lokal antiseptikler verilir. Folikülitin daha derin inflamatuvar nodüle dönüşümüyle fronkül meydana gelir. Yaygın bir infeksiyondur ve genellikle vücudun kıl dokusundan zengin olan yüz, boyun, koltukaltı ve kalça bölgelerinde oluşur. Ağrılı kırmızı bir nodülle başlar, hızla genişler, endüre olur, daha sonra ortası sarımsı renk alır. Spontane veya cerrahi insizyonla rüptüre olur, sarı krem renkli pürulan materyal ve nekrotik akıntı gelir. Sistemik semptom genellikle yoktur ve direnaja ile tedavi olur. Karbonkül genel olarak kıl foliküllerinden köken alan ancak daha derin yerleşimli genelde boyun bölgesinde görülen ağrılı geniş apse formasyonudur. Genellikle sistemik semptomlar ve bakteremi birlikte seyreder. İmpetigo ise dermisi tutan, en sık yaz aylarında ve çocuklarda görülen yüzeysel deri infeksiyonudur. Bülloz impetigo *S. aureus* faj tip 2 tarafından oluşturulur. Yüz ve bacaklarda genelde görülür ve bulaşıcıdır. Direkt temasla ve ortak havuz kullanımıyla bulaşabilir. Kırmızı bir makülle başlar, eritemli veziküle dönüşür, vezikül yırtılarak etrafı eritemli deriden 1 cm kabarık sarı ıslak kurut ortaya çıkar. Sistemik semptom yoktur. Tedavide mupirosin, fusidik asit veya povidon iyot kullanılır (3,4,30).

Aksiller, perineal ya da genital bölgede ter bezlerinin çok sayıda pyojenik infeksiyonu hidradenitis süpurativa olarak adlandırılır. Spontan direne olur. Doğumdan sonra 2. ve 3. haftada memede gelişen *S. aureus* infeksiyonu ise ağırlı, eritemli, kanaliküler apse mastittir. Topikal tedavi, sistemik ve cerrahi tedavi uygulanabilir (3,4,30).

Temiz cerrahi girişimlerden sonra *S. aureus* %15-20 oranında yara infeksiyonuna neden olabilir. Yaş, diyabet, steroid kullanımı, şişmanlık, malnütrisyon, operasyon odasında kalış süresinin uzun olması ve vücudun diğer kısımlarında infeksiyon olması *S. aureus* bağlı yara infeksiyon sıklığını arttırmaktadır (3,4,32).

Lokalize stafilokok infeksiyonları selülit, lenfanjit, lenfadenit ya da nekrotizan fasiit ile sonuçlanabilir (3,4,32).

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları beta laktamaz dirençli bir penisilin (kloksasilin, dikloksasilin), eritromisin veya azitromisin ile tedavi edilebilir. MRSA izole edildiğinde infeksiyon kontrol önlemleri alınarak glikopeptid kullanılmalıdır. Apsel formasyonu oluştuğunda sistemik antibiyotikle birlikte cerrahi direnaja uygulanmalıdır (3,32).

Stafilokok bakteremileri hem toplum kökenli hem hastane kökenli olarak karşımıza çıkabilmektedir. Damar içi ilaç kullananlarda, hemodiyaliz hastalarında, diyabetlilerde *S. aureus* bakteremisi daha sık görülmektedir. *S. aureus* bakteremilerinde sıklıkla lokal bir infeksiyon odağı olup, bakteri buradan kan akımına karışmaktadır. Başlangıç odağı ekstrasvasküler (selülit, ülser, yanık, osteomyelit ve pnömoni) olabileceği gibi intravasküler (damar içi araç, uyuşturucu kullanımı) de olabilir. Septik şok ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi komplikasyonlar ve endokardit, osteomyelit, septik artrit, menenjit ve tüm organlarda metastatik infeksiyonlar şeklinde süpuratif komplikasyonlar görülebilir. *S. aureus*'un neden olduğu endokardit akut başlar ve hızlı ilerler. En çok mitral kapağı daha az sıklıkla aort kapağını tutar. Yüksek ateş, kalpte yeni üfürümler veya üfürümde değişme, yaygın metastatik infeksiyonlar ve emboliler, miyokardiyal apse, perikardit, bilinç değişiklikleri ve akut bakteriyel menenjit gelişebilir. Hasta hızla kalp yetmezliğine girebilir. Tedavide penisilinaza dirençli penisilinler parenteral kullanılmalıdır. Etken MRSA düşünüldüğünde ise vankomisin tercih edilmelidir (30).

Toplumdan kazanılmış bakteriyel menenjitlerin %2.4'ü *S. aureus*'a bağlıdır. Mortalitesi %43'tür ve bu olguların %57'sinde endokardit mevcuttur. Travma ve göğüs cerrahisi sonrası veya hematogen yayılım sonucu ise perikardit gelişebilir. Ölümle sonuçlanan perikardit vakalarının %22'sinden etken *S. aureus*'tur. Septisemi, ani göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi, kontrol edilemeyen kalp yetmezliği ile perikarditten şüphelenmeli, ekokardiyografi yapılmalıdır. Tedavisi cerrahi direnaja ve parenteral antibiyotik tedavisidir

(30,31).

Toplumdan kazanılmış *S. aureus* pnömonisi en sık viral alt solunum yolu infeksiyonlarından sonra görülür. İnfluenza epidemileri sırasında sıklığı artar. Hastane kökenli *S. aureus* pnömonisi entübasyon veya aspirasyonla ilişkilidir. %10 oranında ampiyem gelişir. İnfekte trombotik emboli ya da triküspitteki vejetasyonlarda septik yayılım sonucu hematojen yolla *S. aureus* pnömonisi gelişebilir. Plevra ampiyeminin en sık nedeni *S. aureus*'tur. *S. aureus* pnömonisi ya da absesine sekonder meydana gelebilir (30,31).

Akut osteomyelitinin en sık nedeni *S. aureus*'tur. En sık 12 yaş altı çocuklarda görülür, fakat erişkinde de görülebilir. Genelde uzun kemiklerin metafizini tutar. Yenidoğanda hematojen yayılım sonucu gelişebilir. Hastanelerde ise ortopedik cerrahiye ya da travmaya sekonder olarak *S. aureus* osteomyeliti gelişebilir. Etken izolasyonuna göre akut osteomyelitler beta-laktamazlara dirençli semisentetik penisilin ya da MRSA varlığında glikopeptid ile dört hafta, kronik osteomyelitler ise aylarca tedavi edilmelidir. Puberte öncesi gelişen septik artritlerin en sık nedeni yine *S. aureus*'tur. Erişkinde septisemi komplikasyonu olarak ya da romatoid artrite sekonder gelişir (3,4,30,31).

Stafilokokkal haşlanmış deri sendromu (Ritter Hastalığı) eksofoliyatif toksin salgılayan *S. aureus* tarafından oluşturulur. Büyük büller ve epidermiste geniş katlar halinde ayrılmalarıyla karakterizedir. Stafilokokkal haşlanmış deri sendromunun geniş bir klinik spektrumu bulunmaktadır. Bullöz impetigo en sık rastlanan klinik şeklidir. Ateş, deride hassasiyet, kızıla benzer döküntü, peroral ve fleksör yüzlerde solukluk ile karakterizedir. Bir iki gün içinde yumuşak büller ve erozyon meydana gelir, sağlam görünen deri hafif travmayla buruşur (Nikolski belirtisi). Hipovolemi, sepsis ve %1-10 oranında ölüm görülür. Tedavi parenteral antibiyotik ve destek tedavisidir (3,4,30-32).

Toksik şok sendromu *S. aureus*'un faj grup 1 ile ilişkili yüksek ateş, hipotansiyon, bol sulu ishal, eritroderma, mental konfüzyon ve renal yetmezlik ile seyreden ağır bir tablodur. Menstruasyon dönemindeki kadınlarda yüksek emicilik özelliği olan tampon kullanımı, rahim içi araç kullanımı, doğum, abortus, postpartum dönemlerde görülebilmektedir. Hastaların %75'inde izole edilen stafilokokklar Toksik Şok Sendromu Toksini 1 (TŞST-1) salgılamakta, diğer suşlar ise enterotoksin B ve enterotoksin C salgılamaktadır. Menstruasyon ile ilişkili tabloda mortalite %3 civarındadır. Menstruasyon ile ilişkisi olmayan tablonun tanısı güç, mortalitesi daha yüksektir. Sinuzit, yanık, stafilokokkal deri-yumuşak doku infeksiyonları, periodontal infeksiyon ile birlikte bu tablo ortaya çıkabilmektedir. Tedavide destek tedavi ile birlikte parenteral beta-laktamazlara dayanıklı bir penisilin verilmeli, gerektiğinde cerrahi debridman yapılmalıdır (3,4,30-32).

Besin zehirlenmeleri *S. aureus* ile kontamine gıdalarda bakteri tarafından salgılanan enterotoksin B ve diğer enterotoksinlere bağlı olarak ortaya çıkar. Besin zehirlenmelerinin en sık rastlanılan nedenlerindendir. Sütü tatlılar, konserve, etli yiyecekler, patates salataları ve dondurma en sık rastlanılan sorumlu besinlerdir. İnkübasyonu 2-6 saattir. Bulantı, kusma ile başlar, karın ağrısı ve ishale devam eder. Ateş yoktur. Semptomatik tedavi ile iyileşme sağlanır, antibiyotiğe gerek yoktur (3,4,30).

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonu için yenidoğan ünitesinde yatan bebekler, büyük hastanelerde yatan yaşlı ve immunsupressif hastalar, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, yanık hastaları, cerrahi yarası olan kişiler, damar içi kateteri olan hastalar yüksek riskli olarak sayılırlar (2,3). MRSA, en sık deri ve yumuşak doku infeksiyonları, kemik, eklem infeksiyonları, kateter infeksiyonları, doğal kapak endokarditi, prostetik kapak endokarditi, santral sinir sisteminde şant infeksiyonları, menenjit, beyin apsesi gibi infeksiyonlarda, daha az sıklıkla deri, yumuşak doku apseleri, batıncı apseler, perinefritik apse, pelvik apse, akciğer apseleri, ventilatorle ilişkili pnömoni gibi infeksiyonlara neden olmaktadır (31).

Antibiyotik Direnci

Staphylococcus aureus'un en iyi bilinen özelliklerinden birisi klinik kullanıma yeni giren antibiyotiklere kısa sürede etkin direnç mekanizmaları geliştirebilmesidir. İlk olarak sülfanomidlere direnç göstermiştir, en son olarak da glikopeptidlere direnç gelişimi gözlenmiştir (33).

1930'lu yıllarda klinik kullanıma giren sülfanomidlere bir süre sonra direnç gelişmiştir. 1940'larda stafilokoklara karşı çok etkili olan benzilpenisilinler, penisilnaz üreten bakterilerin selektif seçilmesi üzerine etkinliğini kaybetmiştir. 1961 yılında ise 1959 yılında kullanıma giren metisiline dirençli ilk *S. aureus* suşları bildirilmiştir. 1970'lerde yaygın kullanılan klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolidler, rifampin, aminoglikozidler ve trimetoprim-sulfametaksazole direnç gelişirken, 1980'lerde kinolon direnci saptanmıştır (33-35).

Beta-laktam antibiyotikler, peptidoglikan sentezini, spesifik olarak karboksipeptidaz ve özellikle de transpeptidazları inhibe ederek durdururlar. Bu enzimlere penisilin bağlayan protein (PBP) adı verilir, çünkü inhibisyon beta-laktam antibiyotiklerin bu enzimlere fikse olması sonucu gelişir. *S. aureus*'un dört tane PBP'si vardır; PBP1, PBP2, PBP3 ve PBP 4 (4,33).

1- Penisilin direnci: İlk kez Kirby ve arkadaşları tarafından 1944 yılında *S. aureus*'ta beta-laktamaz olan penisilinaz enzimi yapımına bağlı penisilin direnci bildirilmiştir. Günümüzde penisilinaz üreten *S. aureus* suşları %80-90 düzeyindedir. Beta-laktamaz geni büyük bir plasmid içinde bulunan aktarılabilen elementin bir parçasıdır. Bu elementin içinde gentamisin ve eritromisin gibi başka antimikrobiyal direnç genleri de taşınabilir (33,36).

Beta-laktamazlar öncül olarak sitoplazmada yapılan ve sitoplazmik membrandan geçiş sırasında sinyal peptidlerin ayrılması sonucu matür beta-laktamazlara dönüşen enzimlerdir. Gram pozitif bakterilerde dış membran olmadığından beta-laktamazlar dış ortama diffüzyon ile çıkarlar (4,33).

Beta-laktam antibiyotigin beta-laktamaz enzimi ile parçalanması bir enzim-substrat kompleksi olan Michaelis kompleksinin oluşmasıyla başlar. Beta-laktam halkasındaki karbon atomunun, serindeki hidroksil grubunun nükleofilik etkisiyle değişmesi sonucu tetrahedrik bir yapı oluşur, enzim serbest kalır ve beta-laktam halka parçalanır (33,37).

Plazmid aracılı stafilokokkal beta-laktamaz enzimini kodlayan gen *blaZ*'dir. *blaZ* geninin ekspresyonunun regülasyonundan sorumlu iki gen *blaRI* ve *blaI*'dir. *blaZ* ve bu iki gen arasında operatör bölge bulunmaktadır. DNA bağlayan bir protein olan *blaI* bir homodimer olarak operatör bölgeye bağlanıp hem *blaZ* hem de *blaRI-blaI*'dan RNA transkripsiyonunu baskılayarak beta laktamazın düşük seviyelerde yapılmasına neden olur. Sitoplazmik membranda bulunan *blaRI* hücre dışında bulunan penisilin bağlayıcı bölgesi aracılığıyla dış ortamda beta-laktam antibiyotik varsa tanıyarak, hücre içinde bulunan çinko metaloproteaz sinyal bölgesi aracılığıyla sinyal gönderir. Beta-laktam antibiyotigin *blaRI*'e bağlanması sonucu, *blaRI*'de bulunan çinko metaloproteinaz bölge inaktif proenzimden aktif proteaza dönüşür. Aktif hale geçen *blaRI*, *blaI*'yı küçük parçalara ayırarak DNA'ya bağlanmasını ve dimerler yapmasını engeller. Operatör bölgede bağlanma olmaması sonucu *blaZ* ve *blaRI-blaI* transkripsiyonu birlikte olur ve artış miktarlardaki beta-laktamaz sentezi sonucu beta-laktam direnci gelişir (33,38,39).

2- Metisilin direnci: 1961 yılında ilk metisilin dirençli suş bildirilmiştir. Oksasilinin minimal inhibitör konsantrasyonunun (MİK) ≥ 4 $\mu\text{gr/mL}$ olması halinde metisilin direncinden söz edilir (40,41)

Metisilin direncinden sorumlu mekanizmalar; a) *mecA* geni varlığına bağlı PBP2a yapımı, böylece PBP'lerin beta-laktam antibiyotiklere afinitelerinde azalma b)beta-laktamazların aşırı yapımıdır (42).

Tüm MRSA suşlarında bulunan *mecA* geni mobil bir genetik elemanın parçasıdır. Katayama ve arkadaşları *mecA* geninin "staphylococcal cassette chromosome *mec*" (SCC*mec*)

olarak tanımlanan bir genomik adacığın parçası olduğunu göstermişlerdir (37,43). Günümüzde tanımlanmış dört farklı SCC*mec* elemanı vardır: Tip I, II, III ve IV. SCC*mec* tip II ve III MRSA suşlarının özelliği çoklu ilaç direncine neden olmaları ve özellikle hastane ortamında bulunmalarıdır. Dünyada MRSA epidemilerine neden olan klon çeşidi sınırlı sayıdadır. Bu da *mec* elemanının geçişinin horizontal olduğunu düşündürmektedir. Toplumdan kazanılmış MRSA infeksiyonlarının analizi sonucu suşların hepsinde SCC*mec* elemanı tip IV saptanmıştır (44).

PBP2a diğer PBP'lerden beta-laktam antibiyotiklere ileri derecede azalmış afiniteleriyle ayrılırlar. PBP2a varlığında metisilin, nafsilin ve oksasilin gibi semisentetik penisilinazlara dirençli beta-laktamlara ve tüm sefalosporinlere direnç kazanılır. *mecA* geninin ürünü olan PBP2a hücre membranına bağlı transpeptidasyon reaksiyonunu katalize eden bir enzimdir. Beta-laktam antibiyotiklerin varlığında diğer PBP'ler inhibe olurken, PBP2a fonksiyon görmeye devam ederek bakterinin yaşamını idame ettirir (4,33).

PBP2a sentezi *mecI* ve *mecR1* proteinleri ve varsa *blaZ* sisteminin regülatör-sinyal verici proteinleri aracılığıyla düzenlenir. Metisilin direncinin düzenlenmesinden sorumlu diğer gen serisi *fem* (factors essential for resistance to methicillin-metisilin direnci için gerekli olan faktörler) genleridir. Homojen fenotipteki metisilin direncinin *chr* olarak adlandırılan genetik lokustaki mutasyonlara bağlıdır (4,33).

PBP2a'nın fonksiyon görebilmesi için bazı subsratlara ihtiyacı vardır:

a- Belirli uzunluktaki glikan zincirleri: PBP2a, PBP2'nin transglikozilaz aktivitesine bağımlıdır. Transglikozilaz enziminin inaktivasyonu daha kısa olan glikan zincirlerinin sayısında artışa ve metisilin direncinde belirgin azalmaya neden olur.

b- Normal peptid konfigürasyonu: Ortama glisin konulduğunda, peptidoglikan zincirinin sonunda normal koşullarda olması gereken iki alanin rezidüsünün yerini, iki glisin rezidüsünün almasının metisilin direncinde azalmaya ve homojen fenotipin heterojen fenotipe dönüşmesine neden olduğu bilinmektedir. UDP-N-asetil-muramil tripeptid sentetazı kodlayan gen olan *murE* (*femF*)'in inaktivasyonu sonucunda da metisilin direncinde azalma olur.

c- Pentaglisin çapraz-köprüsü: Glikan zincirlerini birbirine bağlayan penta-glisin çapraz-köprünün yapımından *femA*, *femB*, ve *femX* sorumludur. *femA* veya *femB* genlerinin herhangi birinin inaktivasyonu bakteri için letaldir. *femA* ve *femB*'nin inhibisyonu virulans faktörlerinin salınımlarını da etkilemektedir.

d- Metisilin direncini etkileyen dış faktörler: Tuz konsantrasyonu, pH, ortamda bulunan maddeler, ozmolarite ve ortamın sıcaklığıdır (33).

3- Vankomisin direnci: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI-Clinical

and Laboratory Standarts Institute) vankomisin duyarlılığını $\leq 4 \mu\text{g/mL}$, direncini $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlemiştir (40,41).

İlk kez 1997 yılında Japonya'dan, vankomisine ve teikoplanine orta düzeyde dirençli *S. aureus* (VISA-Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*) suşu bildirilmiştir (43). CLSI VISA için vankomisin MİK değerlerini 8-16 mg/L olarak tanımlamıştır (41). Daha sonra tüm dünyadan birçok VISA suşu bildirimleri yapılmıştır (44). Şu ana kadar Avrupa'dan, Asya'dan ve ABD'den yaklaşık 100 VISA suşu bildirilmiştir (5). VISA suşları standart disk diffüzyon methoduyla ve otomatize sistemlerle tespit edilememektedir. CLSI broth mikrodilüsyon, agar dilüsyon ve E-test ile VISA suşlarının tespit edilebileceğini kabul etmektedir.

Detroit'te 2002 yılında *vanA* geni içeren ilk vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA-Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*) suşu izole edilmiştir (44,45). Şu ana kadar dünyada dört VRSA izolatu bildirilmiştir. Bu vakaların hepsinde ileri yaş, Diyabetes Mellitus, kronik böbrek yetmezliği, periferik damar hastalığı gibi altta yatan bir hastalık saptanmıştır (5). ABD'den 2002 yılında bildirilen iki VRSA suşu, hem tam vankomisin direnci taşıması (vankomisin MİK değeri $\geq 32 \mu\text{g /mL}$) hem de farklı yayılım mekanizması nedeniyle VISA'dan farklıdır. VISA suşlarındaki kromozomal dirençten farklı olarak, VRSA suşlarında direnç, vankomisine dirençli *Enterococcus faecalis* izolatlarında bulunan *vanA* operonun konjugal transferi sonucu gelişmiştir (44,45).

Staphylococcus aureus günümüzde bilinen iki vankomisin direnç mekanizması vardır: a-Peptidoglikan biyosentezindeki değişiklik, b- *vanA* operonunun konjugal transferi (41).

a- Peptidoglikan biyosentezindeki değişiklik: VISA suşlarında görülen bu direnç mekanizması ile orta düzeyde (vankomisin için MİK değeri 8-16 $\mu\text{g /mL}$) vankomisin direnci gelişir. Orta düzeydeki vankomisin direncinin nedeni peptidoglikan biyosentezindeki değişikliktir. Bu suşlardaki hücre duvarı daha kalın ve irregülerdir. Peptidoglikan peptidoglikan çapraz bağ sayısı daha az olduğundan serbest D-ala-D-ala rezidülerinin sayısı daha fazladır. Çapraz bağ sayısının azalmasının nedeni pentapeptid köprüdeki D-glutamatın amidasyonu için gerekli L-glutamin miktarındaki azalmadır. Sonuç olarak vankomisini yakalayıp ona bağlanabilecek daha fazla D-ala-D-ala rezidüsü olduğundan vankomisine orta düzeyde direnç oluşur. Rezidülere bağlanan vankomisin, diğer vankomisin moleküllerinin sitoplazmik membrandaki hedeflerine ulaşmalarını engelleyerek direnç artırır (33,41).

b- *vanA* operonunun konjugal transferi: Bu VRSA izolatlarındaki vankomisin MİK değeri $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ 'dir. Bu izolatlardaki direncin nedeni terminal peptiddeki D-ala-D-ala'nın yerini D-ala-D-Lac'ın alması ve vankomisinin bu rezidülere bağlanamamasıdır (33,41).

4- Kinolon direnci: Kinolon direncinden sorumlu mekanizmalar kinolonların hedefi olan topoizomeraz IV veya DNA girazdaki spontan kromozomal mutasyonlar veya çoklu-ilaç effluks pompasının (*norA*) indüksiyonudur (33,46).

a) Kinolonun etkilediği kromozomlarda oluşan mutasyonlar: Yüksek bakteri yoğunluğu, dirençli subpopulasyon varlığı ve infeksiyon bölgesindeki suboptimal kinolon konsantrasyonunun, kinolon dirençli mutantların seçilmesi için uygun bir ortam yarattığı gösterilmiştir (33,46).

Kinolonların hedefi DNA giraz ve topoizomeraz IV'tür. Enzim-DNA kompleksinin QRDR (quinolone resistance-determining region- kinolon direncini belirleyen bölge) kritik bölgelerindeki aminoasit değişiklikleri kinolonların bu hedeflere afinitesini düşürür. Topoizomeraz IV'teki *GrlA* alt ünitesi ile girazdaki *GyrA* alt ünitesi direnç mutasyonunun en sık görüldüğü bölgelerdir. Stafilokokların primer hedefi topoizomeraz IV olduğundan bu bölgedeki mutasyonlar daha önemlidir (33,46).

b) Çoklu ilaç effluks pompasının indüksiyonu: *S. aureus*'taki bir diğer kinolon direnç mekanizması *NorA* çoklu ilaç effluks pompasının indüksiyonudur. Bu pompasının artmış ekspresyonu sonucu düşük düzeyde kinolon direnci gelişir. Moksifloksasin gibi yeni kinolonların siprofloksasin dirençli stafilokoklara in vitro etkinliğinin yeterli olduğu ve dirençli suşları seçme oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir (33,46).

5- Makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci: Bu gruptaki antibiyotikler bakteri ribozomuna bağlanarak, protein sentezini bloke ederler. Bu antibiyotiklere direnç üç mekanizmayla oluşur; bakteri ilaç hedefinin modifikasyonu, ilacın kendisinin modifikasyonu-inaktivasyonu ve ilacın intrasellüler birikiminin azalması (33).

Ribozom modifikasyonu ve ilaç effluks pompasının indüksiyonu en sık görülen direnç mekanizmalarıdır. Ribozom modifikasyonu *erm* geniyle ilişkilidir; ilacın afinitesinde azalmaya yol açar (33). *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) *msrA* genine sahiptir; bu makrolid ve streptogramin B direncinden sorumludur (33).

Stafilokoklara Etkili Antibiyotikler

1- Sefalosporinler: Bu gruptaki antibiyotikler etki spektrumları ve kronolojik özellikleri dikkate alınarak dört kuşak altında toplanırlar. Etki mekanizmalarını bakteri hücre duvarı sentezinde rol oynayan PBP'lere bağlanarak inhibisyon yoluyla gösterirler. Ayrıca doza bağımlı olmaksızın hücre duvarı sentezini bozarak bakterisidal etki gösterirler.

Sefalosporinler stafilokokların beta-laktamazından etkilenmezler. Sefalosporin direnci sıklıkla MRSA'da olduğu gibi PBP'lerde değişik sonucu gelişir. MRSA'lar sefalosporinler de

dahil tüm beta-laktamlara dirençlidirler (4,8).

Seftobiprol anti-MRSA sefalosporin sınıfının ilk üyesidir ve PBP'ye yüksek afinite gösterir. Stafilocoklara, pnömokoklara ve diğer gram negatif ve gram pozitif bakterilere etkilidir. MRSA üzerine bakterisidal etkinliği dikkat çekicidir. Bu yeni sınıf sefalosporin ile ilgili faz 3 çalışmaları devam etmektedir (5).

2- Fosfomisin: Beta-laktamlardan daha erken dönemde hücre duvar sentezini inhibe eder ve beta-laktamlarla çapraz direnç yoktur. Tedavi sırasında direnç geliştiği için stafilocokların tedavisinde tek başına kullanılmazlar. Direnç fosfomisinin bakterilere penetrasyonunu sağlayan ve glikoz-6-fosfatla indüklenen transport sisteminin kapanması ile ortaya çıkar (47).

3- Aminoglikozidler: Aminoglikozidler bakteri ribozomunun 30 S subunitine bağlanarak protein sentezini bozarlar. Yaygın klinik kullanım alanı bulan aminoglikozidlere direnç genellikle antibiyotiğin enzimatik yolla inaktivasyonuna bağlıdır. Stafilocoklarda, küçük plazmid ve transpozonlarda bulunan genler aracılığıyla aminoglikozid modifiye edici enzim sentez edilir. En yaygın direnç geni *aac(6')-aph(2'')* genidir. Genellikle aminoglikozidlerle monoterapi sırasında gelişen ve antibiyotiğin bakteri hücre duvarından transportunun engellenmesiyle ortaya çıkan direnç önemlidir (47).

4- Rifampisin: DNA'ya bağlı RNA polimerazın beta subunitini bloke ederek transkripsiyonu inhibe eden, semi-sentetik bakterisidal bir antibiyotiktir. İn vitro olarak 0.03 µg/L ve altında MİK değeriyle en güçlü antistafilocokal ilaçlardan biridir. Rifampisine direnç RNA polimerazın beta subunitini kodlayan *rpoB* genindeki kromozomal mutasyonla oluşur ve ilaca azalmış afiniteye neden olur. Rifampisin stafilocoklarda diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılır (47).

5- Tetrasiklin: Tetrasiklinler ribozomun 30S subunitine bağlanarak aminoasit-tRNA'yı bloke ederek protein sentezini inhibe ederler. Stafilocoklar için bakteriyostatik ilaçlardır. Stafilocoklarda *tet(K)*, *tet(L)*, *tet(M)* olmak üzere üç direnç geni bulunmaktadır. *tet(M)* geni minosiklin ve doksisisikline kromozomal direnci kodladığı için klinik açıdan önemlidir. Direnç gelişimini azaltmak için stafilocok infeksiyonlarında tek başına kullanılmamalıdır. Günümüzde minosiklin Japonya'da ağır MRSA infeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (47).

6- Florokinolonlar: Nalidiksik asit derivativesi olan florokinolonlar özellikle DNA girazı ve topoizomeraz IV'ü hedefler. Gram pozitif bakterilerde topoizomeraz IV florokinolonların öncelikli hedefidir. Florokinolonlara direnç DNA giraz ve topoizomeraz IV subunit A ve subunit B'nin kodladığı genlerdeki bir dizi mutasyon sonucu gelişir (47).

7- Streptogramin: Makrolid-linkozamid-streptogramin antibiyotik grubunun bir üyesidir. Streptograminler moleküler yapılarına göre A ve B olmak üzere başlıca iki gruba ayrılırlar. Dalfopristin A grubunda, kinupristin B grubunda yer alır. Bu iki suda çözünen streptogramin %30 kinupristin- %70 dalfopristin şeklinde IV preparatları mevcuttur. Bakteriyel ribozomun 50S subünitesine bağlanarak protein sentezini sinerjistik olarak inhibe eder. Kinupristin-dalfopristin gram pozitif mikroorganizmalara etkilidir. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*, MRSA, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA-methicilline sensitive *Staphylococcus aureus*) KNS, A grubu beta hemolitik streptokoklar, viridans grubu streptokoklar, *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium jeikeium*, penisiline dirençli pnömokoklar, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Chlamydia pneumoniae* ve anaerob mikroorganizmaların birçoğuna kinupristin-dalfopristin etkilidir. *E. faecalis*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* ise dirençlidir. Kimyasal olarak birbirinden farklı olup aynı etki mekanizmasına sahiptirler. Bu antibiyotikler ribozomun 50S subunitinin 23S birimine bağlanan ve peptidil transferazı bloke eden protein sentez inhibitörleridir (7,8).

8- Oksazolidinonlar: Eperezolid ve linezolid olmak üzere iki tür antibiyotik bu gruptadır. *S. aureus*, KNS'ler (metisiline dirençli suşlar dahil), *S. pneumoniae* (penisilin dirençli suşlar dahil), *S. pyogenes*, viridans streptokoklar, *E. faecalis*, *E. faecium*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes* etki spektrumu içinde yer alır (9,48,49). Stafilokoklar için duyarlılık sınır değeri $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 'dir. İn vitro olarak *Neisseria meningitidis* ve *Neisseria gonorrhoeae*'ya etkilidir. *Haemophilus influenzae*'ye etkisi sınırlıdır. *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas spp.*'ye etkisizdir. Gram negatif basiller effluks pompası yoluyla linezolide intrensek olarak dirençlidirler. Atipik mikroorganizmalara karşı in vitro etkilidir. *Bacteroides fragilis*'e karşı bakterisidal etkilidir. *M. tuberculosis* ve atipik mikobakterilerin çoğuna in vitro etkilidir (9).

Oksazolidinonlar protein sentez inhibitörleridir. Ribozomlarda 50S alt birimine bağlanarak 70S başlangıç kompleksinin oluşmasını önlerler. Etki mekanizmalarının farklı olması nedeniyle diğer antibiyotiklerle çapraz direnç göstermezler. Diğer protein sentezi inhibitörleri gibi bakteriyostatik etkilidir (48,49). Ciddi infeksiyonların tedavisinde önerilen standart doz 12 saatte bir 600 mg'dır. Komplike olmayan deri ve yumusak doku infeksiyonlarının tedavisinde ise 12 saatte bir 400 mg oral doz önerilmektedir. Biyoyararlanımı %100 olması nedeniyle hem oral hem de parenteral kullanılabilme özelliğine sahiptir. Hepatik ve renal yetmezlikte doz ayarlamasına gerek yoktur (48,49). Oral ve intravenöz linezolidin birçok ciddi infeksiyonlarda tedavide kullanıldığı klinik çalışmalarda

kanıtlanmıştır. Bu infeksiyonlar nozokomiyal pnömoni, toplum kaynaklı pnömoni, doku ve yumuşak doku infeksiyonları, bakteremi, intraabdominal infeksiyonlar, endokardit olarak sayılabilir (49,50).

9- Glikopeptidler: Hem vankomisin ve hem teikoplanin bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptidlerin terminal D-ala-D-ala dizisine bağlanarak transglikozilasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe eder. Çoğalmakta olan bakteriler üzerine bakterisidal etkilidir. Gram negatif bakterilerin lipid membranından penetre olamadıkları için bu mikroorganizmalar üzerinde etkili değildirler, sadece gram pozitif bakterilere etkilidirler (7). Glikopeptidler primer olarak metisiline duyarlı ve dirençli tüm stafilokoklara, streptokoklara, enterokoklara, pnömokoklara in vitro olarak çok etkilidir. *Corynebacterium jeikeium* dahil difteroid basillere, *Listeria monocytogenes*'e, Clostridium türlerine, anaerob gram pozitif koklara in vitro olarak etkili olmakla birlikte *C. difficile* dışında kullanımı ile ilgili yeterli klinik deneyim yoktur. Teikoplaninin *S. aureus*'a karşı etkinliği vankomisine göre daha fazladır. Glikopeptidler *Leuconostoc*, *Pediococcus* türlerine, laktobasillere etkili değildir (7,8).

Glikopeptidler gastrointestinal sistemden emilemezler. Bu nedenle oral formları yoktur. Ancak her iki molekül de *C. difficile*'ye bağlı psödomembranöz enterokolit tedavisinde oral yoldan kullanılabilir. Standart dozlarda akciğer, karaciğer, safra, kalp, böbrekler, sinoviyal sıvı, eklemler, kemik, periton sıvısında terapötik düzeylere ulaşırlar. Her ikisinin beyin omurilik sıvısına geçisi iyi değildir. Her iki ilaç da böbreklerden atılır ve doz ayarlaması gereklidir (7,8).

En önemli kullanım alanı metisilin dirençli stafilokokların etken olduğu ciddi infeksiyonlardır. Beta-laktam allerjisi olan hastalarda görülen gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Ortopedik ve kardiyak implant cerrahisi stafilokok infeksiyonlarının sık görüldüğü girişimler olduğu için bu olgularda gelişen infeksiyonların ampirik tedavisinde yer alır. Glikopeptidler metisiline direnç oranlarının yüksek olduğu hastanelerde ortopedik ve kardiyak implant olgularında profilaktik olarak, yine kateter infeksiyonları, febril nötrojeni ve psödomembranöz enterokolit olgularının tedavisinde kullanılır (7,8)

10- Daptomisin: MRSA'ya ve MSSA'ya karşı hızlı bakterisidal etkisi olan yeni bir lipopeptittir. Özellikle komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında etkili olduğu görülmüştür. 4 mg/kg dozunda günde bir kez IV uygulanır. Myopati etkisi olduğundan serum kreatin fosfokinaz seviyeleri tedavi sırasında izlenmelidir. Daptomisin pnömonide endike değildir çünkü pulmoner sulfaktanlar tarafından aktivitesi inhibe edilir.(29). Daptomisin

bakteremi, endokardit gibi diğer tedavilere yanıt vermeyen vakalarda başarıyla kullanılmaktadır (31).

BAKTERİ SAYIM YÖNTEMLERİ

Bir sıvı içerisinde homojen bir süspansiyon şeklinde bulunan bakterilerin sayısı bir ml'deki bakteri sayısı olarak belirlenir. Bu sayım yöntemleri dört grupta toplanabilir: 1- Doğrudan bakteri sayım yöntemleri, 2-Dolaylı sayım yöntemleri, 3-Canlı bakteri sayım yöntemleri, 4-Koloni sayımına dayalı yöntemler.

Doğrudan Bakteri Sayım Yöntemleri

Bu grup yöntemler içinde, sayma kamerası ile sayım, kan alyuvarları ile karşılaştırmalı sayım ve elektronik sayıcı ile bakteri sayımı yer almaktadır (51).

Kamara ile sayım yönteminde bakteri süspansiyonu kamara içine damlatılarak mikroskopta x400 büyütmede sayılır. Bulunan bakteri sayısı yüz bin ile çarpıldığında bir ml'deki bakteri sayısı bulunmuş olur. Ancak bakteri sayılamayacak kadar çok ise süspansiyon 10 veya 100 kez sulandırılarak hazırlanır. Bu kez hesaplamada sulandırım oranları da dikkate alınır (51).

Kan alyuvarları ile karşılaştırmalı sayımda ise parmak ucundan alınmış bir damla kan ile bir öze dolusu alınan bakteri süspansiyonu lam üzerinde karıştırılarak yayma hazırlanır. Giemsa boyası ile boyanan yayma mikroskopta incelenerek, kaç eritrosit karşılığında kaç bakteri bulunduğu saptanır. Amaç 1000 eritrosite denk gelen bakteri sayısını bulmaktır. Aynı anda parmak ucundan alınan bir damla kan da kamarada sayılarak 1 mm³ kandaki eritrosit sayısı tespit edilir. Yayımda 1000 eritrosite denk gelen bakteri sayısı ile 1 mm³ kandaki eritrosit sayısının çarpımı bir ml bakteri süspansiyonundaki bakteri sayısını verir (51).

Elektronik sayıcı ile bakteri sayımında özel cihazlar kullanılır. Sayılacak bakteri süspansiyonu cihaz içinde elektrik akımı verilen bir açıklıktan geçer. Bakteriler elektrik akımını geçirmediği için bu açıklıktan geçerken voltaj değişikliklerine yol açarlar. Bu değişiklikler amplifiye edilerek süspansiyondaki bakteriler sayılmış olur (51).

Dolaylı Sayım Yöntemleri

Süspansiyon halindeki bakterilerin bulanıklığının, standart bulanıklık tüpleri olan McFarland tüpleri ile karşılaştırılmasına dayalı yöntemlerdir (51).

Bulanıklık, bir sıvıdan ışığın geçmesi sırasında, o sıvının içindeki parçacıkların ışığı dağıtması ile oluşur. Bu nedenle bulanıklık, sıvı içindeki parçacıkların sayısı ve onların

büyüklüğüne bağlıdır. Dolaylı olarak McFarland tüplerindeki bulanıklık her bir bakteri için farklıdır ve aynı sayıya denk gelmez. Aynı bulanıklıktaki biri büyük, diğeri küçük iki bakteriden küçük olanında, büyük olana göre ml’de daha çok sayıda bakteri olacağı doğaldır (51). Bu nedenle değişik bakteriler için bulanıklık tüplerinin karşılığı olan bir ml’deki bakteri sayılarını gösteren çizelgelerden yararlanılmalıdır.

Bulanıklık ölçme temeline dayalı dolaylı sayım yöntemlerinde, canlı ve ölü bakterilerin bir arada sayılması ve bulanıklığa tüp ve sulandırıcılardaki diğeri partiküllerin de neden olması söz konusudur (51).

Canlı Bakteri Sayım Yöntemleri

Bu yöntemler sıvı bir ortamda bulunan yalnız canlı bakterilerin sayımının araştırılmasına dayalı yöntemlerdir. Özellikle su ve süt gibi sıvıların içerdikleri bakteri sayılarının araştırılmasında halen kullanılmaktadır (51).

Genel ilke olarak bu yöntemlerde, sayım yapılacak sıvıdan on katlı ardışık sulandırmalar ve her sulandırmadan beş tüp hazırlanır. Sulandırım tüpleri de sıvı besiyeri içerir. Her sulandırmadan kaç tüpte üreme olduğu saptanır. Buna göre daha önce hazırlanmış standart çizelgelere bakılarak, sonucun karşılığı olan en olası sayı bulunur. Ayrıca besiyerlerine çeşitli ayıraçlar konularak ya da özel besiyerleri kullanılarak yalnız belirli karakterdeki bakterilerin sayıları ortaya konulabilir (51).

Koloni Sayımına Dayalı Yöntemler

Bu yöntemlerin dayandığı temel, yeteri kadar sulandırılmış ve seyreltilmiş olan süspansiyondaki bakterilerin, katı besiyerlerine ekildiklerinde oluşturdukları kolonilerin sayılması ve bu sayıdan incelenen süspansiyondaki bakteri sayılarının hesaplanmasıdır. Doğal olarak burada da yalnız canlı bakteriler sayılmış olur (51).

En yaygın kullanılan ve bilinen şekli plak yüzeyine damlatma ve yayma yöntemi ile bakteri sayımıdır. Bu yöntemde, incelenen örnek, belirli sulandırmalardan sonra, her bir sulandırmadan 0.01 veya 0.001 ml sıvı almaya ölçülü özelerle ya da pipetlerle plak besiyerine damlatılarak yayılır. Plak besiyerleri 33-37 C°’de 24-48 saat inkübe edilir. İnkübasyon süresi sonunda bu plak besiyerlerinde 50-300 arası koloni oluşmuş olanlar sayılır. Bu sayının üzerindeki ve altındaki koloni sayılarına sahip plaklar, bakteri sayımı için uygun değildir. İncelenen örneğin 1 ml’indeki bakteri sayısını bulmak için, plaktaki koloni sayısı, sulandırım oranı ve öze ya da pipetin aldığı hacim birbiri ile çarpılır (51).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deneyley Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Bakteriyel Kökenler ve Duyarlılık Testleri

Çalışmamızın Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olduğuna, Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurulu'nun 9.3.2006 tarihli oturumunun 08 numaralı kararı ile onay verilmiştir (Ek-1).

Çalışmada kullanılan MRSA kökeni, 2006 Şubat ayında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yatan ve CDC kriterlerine göre hastane infeksiyonu tanısı alan bir hastanın kan kültüründen izole edilmiştir.

MRSA kökeninin antibiyotik duyarlılık sonuçları, otomatize sistem VITEK 2 (BİOMEREUX, USA) ile çalışıldı.

Kökenler çalışmaya alınincaya kadar skim-milk (yağsız süt tozu, Pınar) içinde, derin dondurucuda (-70°C 'de) saklandı. Derin dondurucudan çıkarılan kökenler çalışılmadan önce hazır dökülmüş kanlı agar besiyerine iki kez pasajlandı. Bir gece boyunca inkübe edilen kökenlerden, MHB (Mueller Hinton Broth) besiyerinde 0.5 McFarland (8 Log₁₀ CFU/ml) (Colony forming unit) bulanıklığında olmak üzere 1 ml'lik iki süspansiyon elde edildi.

Apse modeli için, sıçan uyluğuna implante edilmek üzere standart kurutma kağıtlarından diskler hazırlandı. Bu diskler her birinin çapı 6 mm olacak şekilde düzenlendi. Verilen mikroorganizma miktarını tamamen emmesi ve buldukları petriye sızdırmaması

için tek bir diskin dört kat kurutma kağıdından (Macherey-Nagel, Almanya) oluşmasına dikkat edildi.

Süspansiyonlardan otomatik pipet yardımıyla 10 µl alınarak özel hazırlanan disklere emdirildi. Böylece her bir diskin 6 Log₁₀ CFU mikroorganizma içermesi sağlandı. Hazırlanan mikroorganizma süspansiyonunun disklerle damlatılması işlemi, Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndaki cerrahi işlem sırasında gerçekleştirildi.

Hayvan Deneyi ve Apse Modeli

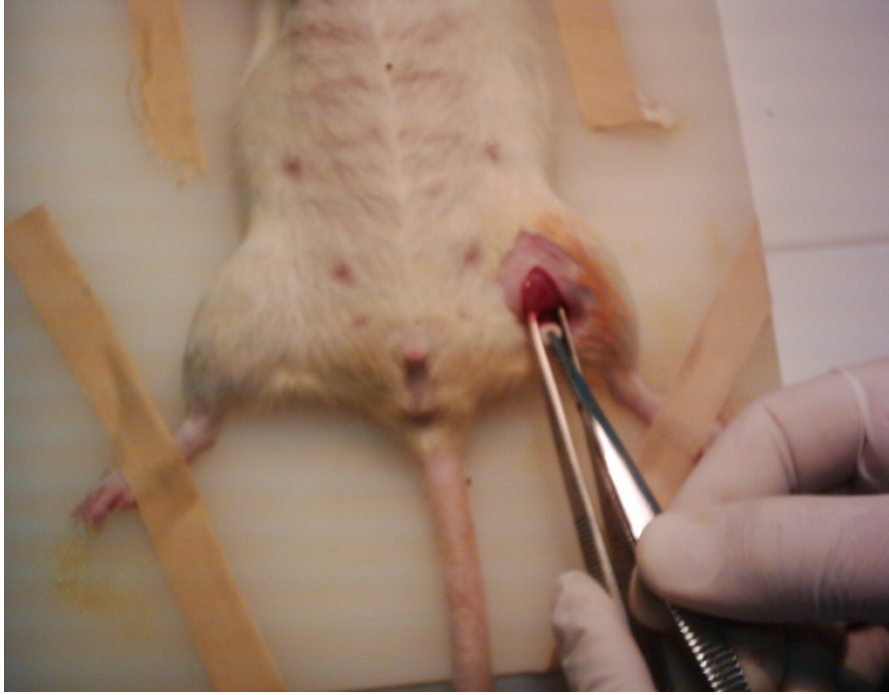
Çalışmada ortalama ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen, toplam 21 adet *Wistar-albino* cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi ve randomize olarak 7 adetlik üç gruba ayrıldı. Çalışma sonuna kadar gruplar halinde ayrı kafeslerde, 21±1 C° sıcaklıkta, % 50-60 nemli ortamda, 12 saatlik gece ve 12 saatlik gündüz ışık periyodu altında barındırılarak standart rat yemi ile beslendiler. Hepsinin günlük temizlikleri düzenli olarak yapıldı.

Apse modeli oluşturmak üzere cerrahi insizyon öncesi her bir ratın anestezisi, xylazin 5-10 mg/kg (Ketalar, Eczacıbaşı) ve ketamin HCL 50-70 mg/kg (Rompun, Bayer) dozundaki genel anestezipler ile sağlandı. Genel anestezipler kas içine uygulandı.

Xylazin ve ketamin ilaçları ile anesteziyi takiben her bir ratın uyluk medial kısmına yaklaşık bir cm'lik insizyon açıldı. Cilt altı dokular ve fasya ayrılarak kas tabakası içine önceden hazırlanan ve insizyondan hemen sonra mikroorganizma süspansiyonu emdirilen özel diskler yerleştirildi (52) (Şekil 1).

MRSA içeren disklerin her bir ratta sol uyluğa yerleştirilmesine dikkat edildi. Disklerin yerleştirilmesinden sonra kas ve cilt altı dokular cerrahi olarak dikildi (52).

Apse modeli oluşturmak için ratların uyluk kasları içine disklerin yerleştirilmesi sırasında, yerleştirilmesinden hemen sonra veya antibiyotik tedavisi sırasında karşılaşılan ölümlerde, bu ratlar çalışmadan çıkarıldı ve yeni bir rat ile devam edildi.



Şekil 1: Uyluk medial kısma açılmış bir cm boyutunda insizyon ve bakteri süspansiyonu içeren diskin yerleştirilmesi

Çalışmanın ilk deneyinde bakteri olarak ESBL üreten *Escherichia coli* suşu kullanılmıştır. Bakteri süspansiyonları MHB besiyerinde 0.5, 3, 5, 10 McFarland olarak hazırlandı ve süspansiyonlara emdirilmiş diskler tek olarak ratların uyluğuna yerleştirildi. Deneyler dördüncü günde sonlandırıldı fakat hiçbir ratta apse oluşumu gözlenmedi. Apsenin oluşması için yeterli süre olmayabileceği düşünülerek deney süresi uzatıldı, aynı yoğunlukta hazırlanan bakteri süspansiyonlarına emdirilmiş diskler ratların uyluğuna yerleştirildi. Yedinci günde deneyler sonlandırıldı fakat apse oluşumu gözlenmedi. Daha sonra çalışmada kullanılan bakterinin değiştirilmesine karar verildi. ESBL üreten *Klebsiella pneumoniae* suşuyla, MHB besiyerinde 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyon hazırlandı, bu süspansiyona emdirilmiş diskler ratın uyluğuna yerleştirildi. Dördüncü gün deney sonlandırıldı fakat apse oluşumu gözlenmedi. Bakteri yoğunluğunu arttırmak amacıyla MHB besiyerinde ESBL üreten *Klebsiella pneumoniae* içeren süspansiyon 5 ve 10 McFarland'a göre ayarlandı. Süspansiyon emdirilmiş diskler ratın sağ ve sol uyluğuna yerleştirildi. Bakteri yoğunluğunun artırılmasına rağmen dördüncü gün deney sonlandırıldığında her iki bölgede de apse formasyonu gözlenmedi. Diğer bir deneyde MHB besiyerinde 10 McFarland bulanıklığında ESBL üreten *K. pneumoniae* suşu ile süspansiyon hazırlandı. İçine 0.1 ml bakteri içeren süspansiyon konmuş jelatin kapsüllerden ilki ratın sol uyluğuna, ikincisi intraabdominal olarak yerleştirildi. Ayrıca sağ üst ekstremiteye intramüsküler olarak 0.1 ml

enjeksiyon yapıldı, ratın ense bölgesine de 0,1 ml subkutan enjeksiyon yapıldı. Deney dördüncü gün sonlandırıldı, uygulanan hiçbir bölgede apse oluşumu gözlenmedi. Diğer bir deneyde MHB besiyerinde *Enterococcus faecium* içeren 0.5 McFarland'a ayarlanmış süspansiyonlar emdirilmiş disk ratın uyluğuna yerleştirildi, dördüncü günde sonlandırılan deneyde apse oluşumu gözlenmedi. MHB besiyerinde MRSA içeren süspansiyon 0.5 McFarland'a göre ayarlandı, içine 0.1 ml süspansiyon konmuş jelatin kapsül intraabdominal olarak rata yerleştirildi, rat deneyin üçüncü gününde öldüğü gözlemlendi, ratın incelemesinde peritonunda nekroz olduğu tespit edildi, peritonite bağlı ölüm olduğu düşünüldü. Bir başka deneyde MRSA ile hazırlanan aynı yoğunluktaki süspansiyonlara emdirilmiş disk uyluğa yerleştirildi, dördüncü gün deney sonlandırıldığında uyluk bölgesinde apse formasyonunun olduğu gözlemlendi ve deneylere MRSA ile devam edilmesine karar verildi.

Antibiyotik Tedavisi ve Koloni Sayımı

Ratlar her bir grupta yedi adet olacak şekilde üç gruba ayrıldı. İlk grup kontrol grubu olarak seçildi ve herhangi bir antibiyotik verilmedi. Diğer iki grup ise apseyi tedavi etmek üzere iki farklı antibiyotik aldı.

Antibiyotiklerin piyasada bulunan hazır ticari şekilleri kullanıldı.

Apse modeli üzerindeki etkinliklerini ölçmek amacı ile ikinci gruba linezolid (Zyvoxid, Pfizer, USA) 25 mg/kg/gün (sekiz saatte bir) ve üçüncü gruba vankomisin (Vancomycin, Magne Pharma Plc, UK) 25 mg/kg/gün (sekiz saatte bir) dozlarında antibiyotikler verildi (53). Antibiyotiklerin ilk dozlarının verilmesine, mikroorganizma süspansiyonu emdirilmiş disklerin rat uyluğuna yerleştirilmesinden dört saat sonra başlandı. Daha sonra antibiyotiklere sekiz saatte bir devam edildi. (52) Antibiyotikler her iki grupta da, IV (intravenöz) yola göre daha kolay olması nedeniyle intraperitoneal olarak verildi.

Tedavinin dördüncü gününde ve son antibiyotik dozunun verilmesinden sekiz saat sonra ratlar ötenazi ile kesildi. Her bir grupta oluşturulan uyluk apselerinin, kapsülleri ve pürülan içerikleri aseptik koşullarda cerrahi olarak çıkarıldı. Apsenin çıkarılması sırasında, yerleştirilen disklerin ve diğer cilt, cilt altı doku ve çevre kasların alınmamasına dikkat edildi. Çıkarılan tüm kapsül ve pürülan içerik, içinde bir ml'lik MHB sıvı besiyeri bulunan ve ağırlıkları önceden ölçülmüş steril U tüplere konup tartıldı.

Tartım işleminden hemen sonra, çıkarılan apse kapsülleri U tüpler içinde cam baget yardımı ile iyice ezildi ve homojen süspansiyonlar elde edildi. Her bir süspansiyon, içerdiği canlı bakteri sayısı tespit edilmek üzere koloni sayım işlemine tabi tutuldu (52).

Elde edilen apse süspansiyonları, antibiyotik almamış kontrol grubunda sırasıyla 1/100, 1/500, 1/1000, 1/2000, 1/4000 oranlarındaki dilüsyonlar hazırlanarak seyreltildi. Antibiyotik alan diğer iki grupta ise, verilen antibiyotiklerin apsede bulunan mikroorganizma sayısını azaltacağı düşünülerek dilüsyon oranları 1/10, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400 ve 1/800 olmak üzere daha az oranda tutuldu. Seri olarak seyreltilen tüm apse süspansiyonlarından ve apsenin hiç seyreltilmemiş süspansiyonundan, otomatik pipet yardımıyla 10 µl (0.01ml) alınarak kanlı agar plak besiyerlerine ekim yapıldı. Her bir plağa damlatılan apse süspansiyonu, steril yavru tüp yardımıyla besiyerinin tüm yüzeyine dağıtıldı.

Dilüsyonlardan ekim yapılan tüm kanlı agar besiyeri plakları, 37 C°'lik etüvde 18-24 saat inkübe edildi ve bu süre sonunda plaklarda oluşmuş koloniler sayıldı. Koloni sayımı yapılırken 50-300 arasında koloniye sahip plaklar dikkate alındı. Bu sayıların üzerindeki ve altındaki koloni sayılarına sahip plaklar dikkate alınmadı.

Bir ml'lik apse süspansiyonunda bulunan canlı bakteri sayısı ise, plakta bulunan koloni sayısının, o plağa ait dilüsyon oranı (1/100, 1/2000 vs) ve 100 (her bir plağa 10 µl, yani 0.01 ml süspansiyon damlatıldığı için) ile çarpımı sonucunda hesaplandı. Böylece apse kapsülü içindeki bakteri sayısı CFU/ml (Colony Forming Unit) cinsinden tespit edildi.

Daha sonra her bir grup için gram başına düşen mikroorganizma sayısı yine CFU cinsinden hesaplanarak elde edilen verilerle istatistik hesaplamalar yapıldı.

İstatistik Yöntemleri

Oluşturulan apse modellerinde, her iki antibiyotiğin etkinliğinin saptanması ve birbiri ile karşılaştırılması için gereken istatistiksel çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Her bir rat grubunun sol uyluk apse ağırlıklarının (L-GR), her bir gram başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 değerlerinin (L-LOG CFU-GR), ortalama (ORT) ve standart sapma (SD) ve aralık (min. ve maks.) değerleri saptandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Üç grup arasında anlamlı farklılık olup olmadığının araştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı ve $p < 0.05$ olması durumunda karşılaştırma anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık çıktığı için, bu farklılığın hangi grup ve gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için Tukey HSD testi kullanıldı. Sol uyluk apse ağırlıkları için 3 grup arasında anlamlı fark saptandı. Oluşturulan apse kapsüllerindeki bakteri sayıları altı basamaktan fazla olduğu için, istatistik veriler hesaplanırken, bu sayıların logaritma 10 üzerinden değerleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada, 2006 Şubat ayında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan ve CDC kriterlerine göre (10) hastane infeksiyonu tanısı alan bir hastanın kan kültüründen, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda üretilen MRSA kökeni kullanılmıştır. Çalışmaya alınan MRSA kökeninin VITEK 2 (BIOMEREUX, USA) otomatize sistemiyle yapılan antibiyogram sonucu ve antibiyotik duyarlılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ayrıca MRSA kökenlerine karşı in vitro etkinliği değerlendirmek için linezolid ve vankomisin antibiyotiklerinin VITEK 2 otomatize sistemi ile saptanan MİK ($\mu\text{g/ml}$) değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Daha sonra MRSA ile sıçan uyluk apse modeli oluşturulmuştur. Antibiyotik verilmeyen kontrol grubu ile linezolid ve vankomisin tedavisi alan gruplarda saptanan apse ağırlıkları ve her bir gram apse başına düşen koloni sayıları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1. MRSA kökeninin VITEK 2 ile saptanan antibiyogram sonuçları

Antibiyotikler	MRSA
Oksasilin	R
Eritromisin	R
Gentamisin	R
Klindamisin	I
Siprofloksasin	R
Trimetoprim-sulfametaksazol	S
Rifampisin	R
Vankomisin	S
Teikoplanin	S
Linezolid	S

R: dirençli; I: orta duyarlı; S: duyarlı.

Tablo 2. VITEK 2 sistemi ile saptanan MİK ($\mu\text{g/ml}$) değerleri

Antibiyotikler	MRSA
Linezolid	2
Vankomisin	≤ 1

Tablo 3. Gruplara göre apselerin ağırlıkları, her bir gram apse başına düşen koloni sayıları ve gram başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 değerleri

GRUP	L-GR	L- CFU/GR	L-LOG CFU/GR
Kontrol	0,35	7971429	6,90
Kontrol	0,32	7593750	6,88
Kontrol	0,34	8000000	6,90
Kontrol	0,32	7406250	6,87
Kontrol	0,33	7818181	6,89
Kontrol	0,30	7466666	6,87
Kontrol	0,32	7468750	6,87
Linezolid	0,15	4466667	6,65
Linezolid	0,13	4615385	6,66
Linezolid	0,17	4352941	6,64
Linezolid	0,14	4500000	6,65
Linezolid	0,15	4333333	6,64
Linezolid	0,16	4375000	6,64
Linezolid	0,16	4437500	6,65
Vankomisin	0,22	5636364	6,75
Vankomisin	0,22	5318182	6,73
Vankomisin	0,24	5583333	6,75
Vankomisin	0,24	5625000	6,75
Vankomisin	0,25	5440000	6,74
Vankomisin	0,26	5500000	6,74
Vankomisin	0,23	5434783	6,74

L-GR: Sol uyluk apse ağırlığı (gr); L-CFU/GR: Sol uyluk apsesi gram başına düşen koloni sayısı (CFU); L-LOG CFU/GR: Sol uyluk apsesi gram başına düşen koloni sayısının Logaritma 10 değeri.

Kontrol grubundaki sol uyluk apselerinin ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayısı Logaritma 10 değerlerinin ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Kontrol grubunun apse ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 değerlerinin ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerleri

	ORT \pm SD	MİNİMUM	MAKSİMUM
L-GR	0,32 \pm 0,016	0,30	0,35
L-LOG CFU/GR	6,88 \pm 0,014	6,87	6,90

Linezolid grubundaki apselerin ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayısı Logaritma 10 değerlerinin ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Linezolid grubunun apse ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 değerlerinin ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerleri

	ORT \pm SD	MİNİMUM	MAKSİMUM
L-GR	0,15 \pm 0,013	0,13	0,17
L-LOG CFU/GR	6,64 \pm 0,009	6,64	6,66

Vankomisin grubundaki apse ağırlıkları ve her bir gram apse başına düşen koloni sayısı Logaritma 10 değerlerine ait ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ise Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Vankomisin grubunun apse ağırlık ve her bir gram apse başına düşen koloni sayılarının logaritma 10 değerlerinin ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerleri

	ORT \pm SD	MİNİMUM	MAKSİMUM
L-GR	0,23 \pm 0,014	0,22	0,26
L-LOG CFU/GR	6,74 \pm 0,009	6,73	6,75

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. L-GR, CFU/GR ve LOG değerlerinin normal dağılıma uygun olduğu tespit edildi. Bu nedenle 3 grup arasında anlamlı farklılık olup olmadığının araştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık çıktığı için, bu farklılığın hangi grup ve gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için Tukey HSD testi kullanıldı. L-GR için 3 grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). CFU/GR için yine tüm gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). LOG CFU/GR için tüm gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,01$).

Antibiyotik verilmeyen kontrol grubu ile linezolid ve vankomisin grupları arasında, her bir gruba ait apse ağırlıkları ve her bir gram apse başına düşen koloni sayıları parametreleri için tek yönlü varyans analizi kullanılarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Buna göre her üç grupta, MRSA ile oluşturulan uyluk apse ağırlıkları anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Yine her grupta her bir gram apse başına düşen koloni sayıları için $p<0,001$ ile anlamlı bulunmuştur.

Üçlü karşılaştırmada anlamlı olan parametrelerin hangi gruplar arasında anlamlı olduğunun tespiti için Tukey HSD testi uygulanmıştır:

Buna göre kontrol ve linezolid grupları arasında oluşturulan uyluk apseleri ağırlıkları anlamlı fark göstermiştir ($p<0,001$). Hiçbir antibiyotik verilmeyen kontrol grubundaki uyluk apseleri ağırlıkları, linezolid antibiyotiği verilen gruptaki uyluk apse ağırlıklarından yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla ortalama $0,32\pm0,016$ gr, $0,15\pm0,013$ gr) (Şekil 2).



Şekil 2: Kontrol grubuna ait büyük boyutlu apse örneği

Linezolid grubundaki oluşturulan apselerin ağırlıklarının ve makroskobik görünümlerinin kontrol grubuna göre daha az ve küçük olduğu izlenmiştir (Şekil 3).

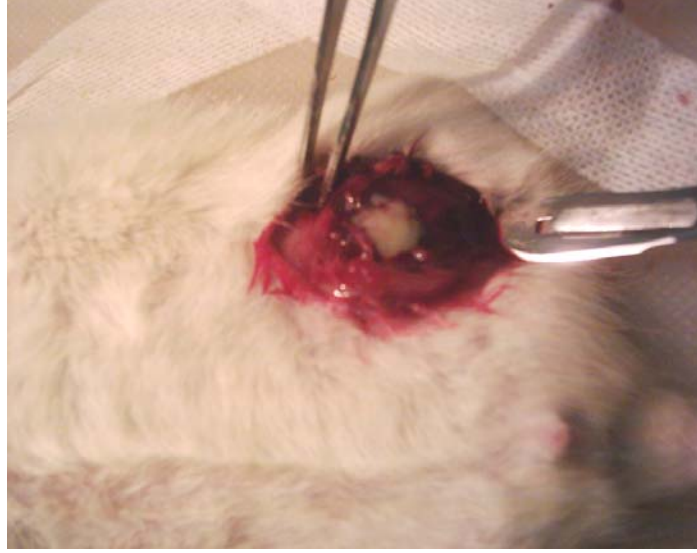


Şekil 3: Linezolid grubuna ait daha küçük boyutlu apse örneği

Kontrol grubunda oluşturulan apselerin, her bir gram başına düşen koloni sayısı ile linezolid grubunda oluşturulan apselerin her bir gram başına düşen koloni sayıları arasında da anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Hiçbir antibiyotik almayan kontrol grubunda gram başına düşen koloni sayıları, linezolid grubundakilerine göre yüksek izlenmiştir (ortalama 6.88 Log 10). Linezolid grubunda, hiçbir antibiyotiğin verilmediği kontrol grubuna göre oluşturulan apselerde gram başına düşen koloni sayılarının azaldığı gözlenmiştir (ortalama 6.64 Log 10).

İkinci olarak Tukey HSD testi ile kontrol ve vankomisin grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır. Buna göre kontrol grubu ile vankomisin grubunda, MRSA ile oluşturulan uyluk apseleri ağırlıkları arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla ortalama 0.32 ± 0.016 gr, 0.23 ± 0.014 gr, $p < 0.001$). Ayrıca vankomisin grubunda oluşturulan apselerin her bir gram apse başına düşen koloni sayıları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p < 0.001$)(sırasıyla ortalama 6.74 Log 10, 6.88 Log 10). Hiçbir antibiyotik verilmeyen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vankomisin apse ağırlıklarını azalttığı ve her bir gram apse başına düşen koloni sayılarını düşürdüğü izlenmiştir. Ancak bu düşüş linezolid grubundaki kadar belirgin değildir (ortalama 6.74 Log 10). Vankomisin grubunda

apselerin makroskopik görünümüleri kontrol grubundan küçük, linezolid grubundan büyük olduğu gözlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4: Vankomisin grubuna ait, kontrol grubundan küçük, linezolid grubundan büyük boyutlu apse örneği

Üçüncü olarak linezolid ve vankomisin grupları Tukey HSD testine tabii tutulmuştur. MRSA ile oluşturulan uyluk apseleri için linezolid ve vankomisin grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (sırasıyla 0.15 ± 0.013 gr, 0.23 ± 0.014 gr, $p < 0.001$). Linezolid ile oluşturulan apselerin her bir gram apse başına düşen koloni sayıları, vankomisine göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Yine vankomisin ile karşılaştırıldığında linezolidin apse ağırlıklarını daha çok azalttığı ve her bir gram apse başına düşen koloni sayılarını daha çok düşürdüğü izlenmiştir.

Sonuç olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem linezolid hem de vankomisin MRSA kökenine karşı etkili bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında vankomisin ve linezolid, oluşturulan apselerin ağırlıklarını ve gram başına düşen koloni sayılarını azalttığı gözlenmiştir. Linezolid ile vankomisin karşılaştırıldığında ise, apse ağırlıklarının ve gram başına düşen koloni sayılarının azalmasında linezolidin vankomisine göre daha etkili olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Hastane infeksiyonları, hastaneye yatış sırasında infeksiyonun klinik bulguları var olmayan ve infeksiyonun kuluçka dönemi yatış tarihini içine almayan veya taburcu edilen kişilerde, kuluçka dönemi hastanede bulunduğu zamanı içeren infeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (10,11).

Hastane kaynaklı infeksiyonların en önemli etkenlerinden biri *S. aureus*'tur. *S. aureus* infeksiyonlarında en önemli problem metisilin direncidir. Son on yılda metisiline dirençli *S. aureus* prevalansı tüm dünyada artmış ve birçok ülkede nozokomiyal infeksiyonların önemli bir nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Avrupa'da metisilin direnci *S. aureus* izolatlarının %20'sinde, Amerika'da ise %50'den fazlasında olduğu görülmektedir (54). Son birkaç yıldır MRSA hayatı tehdit eden toplum kaynaklı infeksiyon nedeni olarak da ortaya çıkmıştır (29).

Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (The European Antimicrobial Resistance Surveillance System) 1999-2002 yılları arasında 26 ülkeden toplanan izolatlarda MRSA prevalansının %1 ile %40 arasında değişmekte olduğunu ortaya koymuştur (6). Amerika'da Styers ve ark. (55), 1998-2005 yılları arasında 200 hastaneden, hastanede yatan ve ayaktan tedavi gören hastalardan izole edilen suşlarda *S. aureus* oranının %18.7 ve %14.7 ile ilk sırada yer aldığı göstermişlerdir. Direnç oranları incelendiğinde 1998 yılından 2005 yılına kadar kontrol önlemlerine rağmen MRSA oranının hala yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Bu çalışmada özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda MRSA oranındaki artış dikkati çekmektedir. Tüm hastalarda MRSA en sık alt solunum yolu örneklerinden, deri ve yumuşak dokudan ve kandan izole edilmiştir. Bu suşların antibiyotik duyarlılığına bakıldığında; hastanede yatan hastalarda linezolid duyarlılığı %99.9, hastane dışındakiler için %100, vankomisin duyarlılığı her iki grup için de %100 olduğu gözlenmiştir. MRSA oranlarının hem

toplumda hem de hastanelerde görülme sıklığının artışı ve bu suşların birçok antibiyotiğe dirençli olması dikkat çekicidir (55). Graffunder ve Venezia (56) nozokomiyal MRSA infeksiyonlarıyla ilişkili risk faktörlerini irdelemişlerdir. Bu çalışmaya göre daha önce levofloksasin ve makrolid kullanımı, daha önce hastanede yatmış olmak, enteral beslenme, operasyon öyküsünün olması ve yatış süresinin MRSA infeksiyonları için risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada MRSA ile infekte hastaların MSSA ile infekte olan hastalarla karşılaştırıldığında hastanede daha uzun yatış sürelerinin olduğu tespit edilmiştir.

Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde 2005 yılında yoğun bakımda yapılan bir çalışmada *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci %85 olarak bulunmuştur (57). Trakya Üniversitesi Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi 2004 verilerine göre gram pozitif infeksiyon etkenleri arasında *S. aureus* ilk sırada yer almaktadır (2) ve bu suşlarda metisilin direnci %30 olarak saptanmıştır. İnfeksiyon Kontrol Komitesi 2005 verilerine göre *S. aureus* gram pozitif infeksiyon etkenleri arasında ilk sıradadır (2), metisilin direnci %20 olarak saptanmıştır. Ülkemizde tüm hastane infeksiyonları içinde *S. aureus* prevalansı ve metisilin direncinin değerlendirildiği, çeşitli merkezlere ait çalışmalar bulunmaktadır. Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde 1995 yılında izole edilen *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci %48 olarak tespit edilmiştir (28). Willke ve ark. (25) 1992-1998 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada *S. aureus* prevalansı %21-15 arasında bulunmuş, metisilin direncinin %35-75 arasında değiştiği gözlemiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2001 yılında *S. aureus* prevalansı %22.1, metisilin direnci ise %57.2 olarak tespit edilmiştir (26). Görenek ve ark (27) tarafından 2005 yılında GATA Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde hastane infeksiyonu etkeni olarak tespit edilen gram pozitif kokların direnç durumları incelenmiştir. Metisilin direnci *S. aureus* izolatlarında %84 olarak belirlenmiş, vankomisin, teikoplanin veya linezolid direnci tespit edilmemiştir. Tüm bu çalışmalar incelendiğinde Türkiye'de hastane kökenli *S. aureus* suşlarında metisilin direncinin %50'yi geçtiği ve direnç oranlarının da yıllar içinde arttığı ortaya çıkmaktadır (21). Başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere hastanelerin bazı bölümleri, stafilokok ve MRSA infeksiyonları açısından daha yüksek risk oluşturmaktadır. Ülkemizde çeşitli merkezlerin çalışmaları incelendiğinde, yoğun bakım ünitelerinde *S. aureus* sıklığının hastane geneliyle benzer olduğu, MRSA oranlarının %50-%100 arasında değiştiği görülmektedir (58-60).

ABD'de Detroit'te 2002 yılında *vanA* geni içeren ilk VRSA suşu izole edilmiştir. Şu ana kadar dünyada dört VRSA suşu izole edilmiştir. Bu suşlardan ilkinin vankomisin MİK'i 1024 mg/L iken, diğerlerinde 32-64 mg/L arasında tespit edilmiştir. Tüm VRSA izolatlarının *vanA* geni taşıdığı görülmüştür (44,45). Ciddi infeksiyonlarda vankomisinin sık kullanımı

vankomisine duyarlılığın azalmasına ve dirençli kökenlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Sonuçta *S. aureus*'un direnç paterninin hızla değişmesi, dirençli *S. aureus* infeksiyonları için vankomisine alternatif tedavi seçeneklerinin ortaya konmasını gerektirmektedir. Artan dirençten dolayı yeni antibiyotiklere ihtiyaç bulunmaktadır. Vankomisin MRSA ve diğer dirençli gram pozitif organizmaların tedavisi için giderek iyi bir seçim olma özelliğini kaybetmektedir. Özellikle toplum kaynaklı MRSA infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin yaygın kullanımı, VISA suşlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5).

Çalışmamızda bir glikopeptid olan vankomisin ve bir oksazolidinon olan linezolid antibiyotikleri kullanarak MRSA ile oluşturulan deneysel uyluk apse modelinde tedavi başarıları değerlendirilmiştir. Böylece her iki antibiyotiğin in vitro ve in vivo etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Vankomisin ve linezolidin etkinliğinin MRSA'ya karşı birebir araştırıldığı ve karşılaştırıldığı deneysel apse çalışması bulunmamaktadır. Ancak MRSA kökenleri üzerinde vankomisin, linezolid veya birden fazla antibiyotiğin etkinliğini in vitro, in vivo veya hem in vitro, hem in vivo araştıran değişik çalışmalar bulunmaktadır. Yine her iki antibiyotiğin etkinliğini klinik örnekler üzerinde inceleyen değişik çalışmalar yapılmıştır.

Yanagihara ve ark. (61) MRSA veya VISA'ya karşı linezolid, vankomisin, teikoplanin etkinliklerini bir hematogen pulmoner infeksiyon modelinde karşılaştırmışlardır. MRSA için linezolid, vankomisin ve teikoplanin MİK değerleri sırasıyla 2, 1, 0.5 µg/ml, VISA suşu için 1, 8 ve 8 µg/ml idi. Bakteri süspansiyonları $2-4 \times 10^7$ CFU/ml olarak hazırlanmıştır. Toplam 120 rat dört gruba ayrılarak, kuyruk venlerinden 0.20-0.25 ml hazırlanan süspansiyonlardan enjekte edilmiştir. 40 rata MRSA suşu, 80 rata VISA suşu enjekte edilmiştir. Dört gruba ayrılan ratlara vankomisin (100 mg/kg/gün), linezolid (100 mg/kg/gün), teikoplanin (100 mg/kg/gün) ve tuzlu su enjekte edilmiştir. Tüm antibiyotikler bakteri enjeksiyonundan 24 saat sonra intraperitoneal olarak MRSA için 7 gün, VISA için 10 gün süresince uygulanmıştır. Ratlar tedavi sonrası 0.5, 1, 2, 4. ve 6. saatlerde servikal dislokasyon yöntemiyle öldürülmüş. Serum ve akciğer örnekleri alınmıştır. Linezolid konsantrasyonları için kromatografi yöntemi, vankomisin ve teikoplanin konsantrasyonları için ise "fluoresan polarizasyon immunoassay" yöntemi kullanılmıştır. Serum ve akciğer örneklerinde konsantrasyonların aritmetik ortalamalarından farmakokinetik parametreler hesaplanmıştır. Tedavi almamış grup ile linezolid tedavisi almış grupta 7.75 ± 0.37 ve 6.39 ± 0.48 log CFU/ml MRSA izole edilmiştir. Linezolidin yaşayan bakteri sayısında anlamlı düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir. Yine vankomisin (7.25 ± 0.88 log CFU/ml) ile karşılaştırıldığında linezolidin bakteri sayısını anlamlı olarak daha fazla düşürdüğü tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada VISA suşlarıyla

immunkomprime ratlarda oluşturulan modelde, mikroskopik incelemede akciğerde oluşan apse odaklarının vankomisin ve teikoplanin tedavisi verilen grupta tedavi almayan kontrol grubuna göre benzer olduğu, linezolid uygulanan grupta ise apselerin daha az olduğu ve inflamatuvar yanıtın daha az olduğu gözlenmiştir.

Patel ve ark. (53) vankomisine dirençli *E. faecium* ile oluşturulan deneysel endokardit modelinde linezolid ve vankomisin etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Endokardit oluşturan *E. faecium* suşunun linezolid MİK'i 2 µg/ml, vankomisin MİK'i 128 µg/ml idi. Sağ karotid arterden aort kapağına polietilen kateter yerleştirildikten 24 saat sonra, 5×10^6 CFU vankomisine dirençli *E. faecium* içeren tuzlu su içeriğinden 0.2 ml alınarak kateter içine enjekte edilmiş. Ratlar üç gün boyunca linezolid ile günde üç kez 25 mg/kg ve vankomisin ile günde üç kez 25 mg/kg intraperitoneal yoldan tedavi edilmiştir, kontrol grubu herhangi bir tedavi almamıştır. Üç günlük tedavi sonrası deney sonlandırılmış, ratların aort kapakları steril olarak çıkarılmış, tartılmış ve homojenize edilerek seri dilüsyonlar hazırlanmıştır. Tüm dilüsyonlar kanlı agar ekilmiş, 48 saat inkübe edilmiş ve sonrasında koloni sayımına tabi tutulmuştur. Böylece gram başına düşen enterokok \log_{10} CFU olarak hesaplanmıştır. Gram başına düşen ortalama \log_{10} CFU değerleri linezolid için 7.9, vankomisin için 10.2, kontrol grubu için 10.1 idi. Yapılan istatistiksel analizde vankomisin ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamış; linezolid, vankomisin ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha etkili bulunmuştur. Sonuçta bu çalışma deneysel *E. faecium* endokarditi modelinde linezolidin in vivo etkinliğini ortaya koymuştur.

Chiang ve ark. (62) MRSA'ya bağlı deneysel endokardit modelinde linezolid ve vankomisin tek başına veya kombine olarak kullanımının etkinliğini araştırmışlardır. Tavşanlarda yapılan bu modelde polietilen kateter karotisten girerek aort kapağına yerleştirilmiş, IV olarak 10^7 CFU içeren 1 ml'lik MRSA süspansiyonları tavşanlara enjekte edilmiştir. Çalışmada kullanılan MRSA suşunun vankomisin MİK'i 1 µg/ml, linezolid MİK'i 2 µg/ml, metisilin MİK'i > 256 µg/ml idi. Kültür için kan örnekleri bakteri enjeksiyonundan 24 saat sonra alınmıştır. Tavşanlar tedavi açısından 5 gruba ayrılmışlardır. Birinci grup tedavi almayan, kontrol grubuydu. İkinci grup 5 gün süresince günde iki kez 30 mg/kg vankomisin almıştı. Üçüncü gruba günde dört kez oral 75 mg/kg dozunda, sonrasında 4 gün boyunca günde iki kez oral 75 mg/kg dozunda linezolid tedavisi uygulanmış. Dördüncü gruba vankomisin ve linezolid aynı dozlarda 5 gün uygulanmış, beşinci gruba beş gün boyunca oral linezolid günde dört kez 75mg/kg dozunda verilmiştir. Beş günlük tedavi sonrası deney sonlandırılmış, kan kültüründe üreme olmayan tavşanlar çalışmadan çıkarılmıştır. Antibiyotik son dozundan 18 saat sonra hayvanlar öldürülmüş. Her tavşanın kalp ve böbrekleri

çıkarılmıştır. Aort kapağı vejetasyonları, böbrek apseleri veya infarktları çıkarılmış, tartılmış ve tuzlu suda homojenize edilerek seri dilusyonları hazırlanmıştır. Mueller-Hinton agara ekilerek inkübe edilmiştir. Dokuların her gram başına log CFU olarak bakteri titreleri hesaplanmıştır. Her grup için aort vejetasyonu ve böbrek absesinde gram başına düşen bakteri sayısı varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda aort kapağındaki vejetasyon bakteri sayısı $10.24 \pm 0.68 \log_{10}$ CFU/mg bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tüm tedavilerin anlamlı olarak aort kapak vejetasyonunda bakteri sayısını azalttığı tespit edilmiştir. Gruplar arasında en iyi etkinlik gösteren tedavinin; ortalama aort kapağı vejetasyonu bakteri sayısını en çok azaltan ($3.31 \pm 3.00 \log_{10}$ CFU/gr) tedavinin vankomisin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca vankomisin tedavisi almış sekiz tavşandan üçünde aort kapak vejetasyonunun steril olduğu, buna rağmen linezolid tedavisi alanların hiçbirinin aort kapağının steril olmadığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada böbrek doku kültürleri incelenmiş, tedavi alan grupların hepsinin tedavi almamış grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak böbrekte ortalama bakteri sayısını daha fazla azalttığı tespit edilmiştir. Fakat tedaviler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuçta bu çalışmadaki MRSA kaynaklı deneysel endokardit modelinde tek başına vankomisin tedavisinin, tek başına linezolid tedavisinden veya linezolid-vankomisin kombinasyonundan daha etkili olduğu ve linezolid ve vankomisin arasında in vivo antagonizm bu modelde ortaya konmuştur. Bu antagonizma linezolid gibi bakteriyostatik bir ajanın bakterisidal bir ajanla kombine edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuçta bu çalışma linezolidin vankomisinle birlikte kullanılmaması gerektiğini gösteren bir deneysel model ortaya koymuştur.

Miyazaki ve ark. (63) vankomisin duyarlı ve dirençli enterokoklara karşı vankomisin ve linezolidin in vitro ve in vivo antibakteriyel özelliklerini ortaya koyan bir çalışma sunmuşlardır. Çalışmada kullanılan vankomisin duyarlı *E. faecalis*'in MIK_{90} değerleri linezolid, kinopristin-dalfopristin, vankomisin, teikoplanin ve minosiklin için sırasıyla 2 mg/l, 2 mg/L, 2 mg/L, 0.25 mg/L ve 32 mg/L iken, aynı antibiyotikler için vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) için bu değerler sırasıyla 2 mg/L, 2 mg/L, >128 mg/L, >128 mg/L ve 32 mg/L bulunmuştur. Vankomisin duyarlı *E. faecalis* veya vankomisin dirençli *E. faecalis* organizmaların oral inokulasyonundan önce üç gün boyunca intraperitoneal olarak 250 mg/kg siklofosfamid uygulanması ile ratlarda lökopeni oluşturulmuştur. Normal intestinal florayı azaltmak için metranidazol, kanamisin ve vankomisin 3 gün süresince 100 mg/kg olarak verilmiştir. Antimikrobiyal ajan ve siklofosfamid tedavisinden bir gün sonra $3-5 \times 10^9$ organizma içeren solüsyon oral olarak farelere verilmiştir. Organizmaların oral verilmesinden altı saat sonra her fareye 25 mg/kg dozunda subkutan vankomisin, linezolid ve tuzlu su

(kontrol) günde iki kez üç gün boyunca uygulanmış ve mikroorganizmayla infekte edilen fareler 14 gün boyunca monitorize edilmiştir. Linezolid ve vankomisin tedavisi alan farelerde kanda yaşayan organizma seviyesinde azalmayı anlayabilmek için diğer bir deney yapılmıştır. Fareler vankomisin dirençli *E. faecalis* (0.5 ml) veya $1-2 \times 10^6$ vankomisin duyarlı *E. faecalis* intraperitoneal uygulanarak infekte edilmiş, ardından 25 mg/kg vankomisin, linezolid veya tuzlu su subkutan enjekte edilmiştir. Farelerden ilaç uygulamalarından 1, 2, 4 ve 6 saat sonra kan örnekleri alınmış ve seri dilüsyonlar hazırlanarak kanlı agar plaklarına ekilmiş ve yaşayan mikroorganizma sayısı hesaplanmıştır. Oral vankomisin duyarlı *E. faecalis* ile enfekte farelerde mortalite oranı, tedavi almamış grupta linezolid ve vankomisin tedavisi almış gruplar karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Oral olarak vankomisin dirençli *E. faecalis* ile enfekte edilmiş farelerde ise mortalite oranı anlamlı olarak linezolid grubunda, vankomisin alan ve tedavi almayan farelere göre daha düşük tespit edilmiştir. Vankomisin ve linezolid subkutan uygulamasında, intraperitoneal oluşturulan vankomisin dirençli *E. faecalis* infeksiyonunda her iki antibiyotiğin tedavi almayan gruba göre daha etkili olduğu gözlenmiş, ayrıca uygulamadan sonraki 4. ve 6. saatte vankomisin ve tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında linezolid alan grupta kanda yaşayan bakteri sayısını daha az düşürdüğü gözlenmiştir. Bu deneysel modelin oluşturulmasının nedeni baktereminin önemli bir klinik problem olması, VRE infeksiyonları arasında baktereminin en sık karşılaşılan formu olması, VRE infeksiyonlarının çoğu vakasının oral yoldan bakterinin alınması ile olmasıdır. Sonuçta VRE infeksiyonlarında linezolidin ve vankomisin VRE'ye karşı in vivo ve in vitro aktiviteleri bu ilaçların etkinliğini etkilemektedir. Bu çalışma linezolid ve vankomisin VRE ve vankomisin duyarlı *E. faecalis* bakteremilerinin tedavisinde uygun seçenekler olduğunu ortaya koymuştur.

Dailey ve ark. (64) oral linezolid ile IV vankomisin tedavi etkinliklerini tavşanlarda MRSA'ya bağlı aort kapağı endokarditinde karşılaştırmışlardır. Aort kapağına polietilen kataterin yerleştirilmesinden 24 saat sonra kulak venlerinden 2.25×10^6 CFU MRSA içeren 1 ml'lik tuzlu su enjekte edilmiş. Bakteri enjeksiyonundan 18 saat sonra tavşanlardan kan kültürü için kan alınmış ve tedaviye başlanmıştır. Tavşanlar üç gruba ayrılmış, ilk gruba herhangi bir tedavi verilmemiş, ikinci gruptakilere üç farklı dozda linezolid tedavisi (25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg günde üç kez oral olarak) verilmiş, diğer gruba vankomisin (günde iki kez 25 mg/kg IV) tedavisi verilmiştir. Beş günlük tedaviden sonra son dozdan 8-10 saat sonra tavşanlar öldürülmüş, kan örnekleri alınmış, aort kapağı vejetasyon dokuları ve böbrekleri çıkarılarak tartılmış, homojenize edilmiş, seri dilüsyonlar hazırlanarak, plaklara ekilmiş ve inkübe edilmiştir. Böylece her dokunun gram başına veya kanda mililitre başına

düşen CFU bakteri sayısı hesaplanmıştır. Plazmadaki antibiyotik konsantrasyonlarını tespit etmek için tavşanlardan dört farklı zamanda kan örnekleri alınmış, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC:high-pressure liquid chromatography) /kütle spektrometrisi yöntemi ile ölçülmüştür. MRSA'nın in vitro testlerinde linezolid MİK'i $>2 \mu\text{g/ml}$ ve vankomisin için $1 \mu\text{g/ml}$ bulunmuştur. 25 mg/kg dozunda linezolid alan grup yüksek mortalite oranına sahip bulunmuş, kapak vejetasyonundaki bakteri sayısının tedavi almayan kontrol grubuna benzer olduğu gözlenmiştir. 50 ve 75 mg/kg oral linezolid ile IV vankomisin tedavisinin tedavi almamış grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak bakteri sayısını azalttığı tespit edilmiştir. Linezolidin 75 mg/kg dozunda verilmesiyle, azalmış bakteri sayılarında ve kültür negatif kapak oranlarında vankomisinle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Linezolidin plazmadaki konsantrasyonları doz uygulamasında değişik noktalarda hesaplanmıştır. Bu sonuçlar bu modelde linezolidin etkinliğinin, ilacın plazma seviyesinin bu mikroorganizmanın MİK seviyesinin üzerinde olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Linezolidin etkili olmayan dozunda (25 mg/kg) konsantrasyonu MİK değerinin 0,045 katıyken, 50 ve 75 mg/kg dozunda plazma seviyesinin MİK düzeyinin 2 ile 5 katı olduğu görülmüştür. Bu deneysel modelde linezolidin diğer antimikrobiyal ajanlara dirençli stafilokokkal infeksiyonların tedavisinde etkili olduğu ve etkinliğinin plazmadaki MİK değerlerinin üzerinde olması ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Betriu ve ark. (65) MRSA ve teikoplanine orta duyarlı koagülaz negatif stafilokoklara karşı linezolid ve diğer ajanların in vitro etkinliğini karşılaştırmışlardır. Linezolidin 225 MRSA ve 20 teikoplanine duyarlılığı azalmış metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoka karşı aktivitesi hesaplanmış ve kinupristin-dalfopristin, trovafloksasin, moksifloksasin, levofloksasin ve telitromisin, eritromisin, klindamisin, gentamisin, vankomisin, teikoplanin ve rifampisinle karşılaştırılmıştır. Linezolidin in vitro aktivitesi vankomisine benzer bulunmuştur. Linezolid 0.1 ve 2 mg/L arasında tüm MRSA suşlarını ve 0.2 ve 0.5 mg/L arasındaki tüm koagülaz negatif stafilokok suşlarını inhibe etmiştir. Bu sonuçlar linezolidin bu suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Oramas-Shirey ve ark. (66) MSSA ile oluşturulan bir tavşan endokardit modelinde oral linezolid ve IV vankomisin etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Aort kapağına kateter yerleştirildikten 24 saat sonra tavşanlar 3.5×10^6 CFU *S. aureus* ile infekte edilmiştir. Kontrol grubu iki gün sonra öldürülmüş, linezolid grubu 5 gün boyunca günde üç kez 25, 50 veya 75 mg/kg dozlarında, vankomisin ise günde iki kez 25 mg/kg dozunda verilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında linezolidin 75 ve 50 mg/kg dozlarında aort kapağındaki vejetasyonda *S. aureus*'u anlamlı azalttığı, oral 25 mg/kg linezolidin etkili olmadığı

görülmüştür. 75 ve 50 mg/kg linezolidin etkinliği, plasma ilaç seviyelerinin linezolid MİK'ine yakın veya üstünde olması ile ilişkilendirilmiştir.

Schülin ve ark. (67) *Enterococcus faecalis* veya vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*'a bağlı ratlarda oluşturdukları deneysel intraabdominal apse modelinde oksazolidinon grubundan olan linezolid ve eperezolidin aktiviteleri karşılaştırılmışlardır. Her iki ilacın MİK değerleri 2 µg/ml bulunmuştur. 25 mg/kg günde iki kez oral ve İV uygulanan linezolid tedavisi *E. faecalis* apsesindeki bakteri sayısında anlamlı azalmaya neden olmuştur. Eperezolidin bu dozda etkili olmadığı görülmüştür. 100 mg/kg/gün dozunda linezolid tedavisinin apse gram başına yaklaşık 100 kat mikroorganizma sayısını azalttığı görülmüştür. *E. faecium* infeksiyonlarına karşı IV eperezolid ve oral linezolidin etkili olduğu, apse yoğunluğunda 2 log₁₀ CFU/gr azalma olduğu gözlemiştir. Sonuçta bu modelde her iki oksazolidinonun enterokoklara karşı etkin olduğu, fakat sonucun doza bağımlı değiştiği gösterilmiştir.

Linezolid ve vankomisin tedavi etkinliklerinin karşılaştırıldığı klinik çalışmalar da mevcuttur. Wunderink ve ark. (68) MRSA'ya bağlı hastane kökenli pnömonisini değerlendirilmesi için yaptığı çift kör çalışma analizinde, 7-21 gün boyunca uygulanan linezolid ve vankomisin tedavisi karşılaştırılmıştır. Retrospektif analizde MRSA'ya bağlı hastane kaynaklı pnömonisi olan olgularda linezolid ile başlangıç tedavisinin, yaşama oranları ve klinik iyileşme oranları açısından vankomisinle karşılaştırıldığında anlamlı üstünlük gösterdiği belirlenmiştir. Kollef ve ark. (69) ventilatorle ilişkili pnömonide klinik iyileşme ve yaşama oranlarının linezolid ve vankomisin ile karşılaştırıldığı çift-kör çalışmanın retrospektif incelenmesinde hastalara 7-21 gün boyunca aztreonam ile birlikte linezolid veya vankomisin tedavisi verilmiştir. MRSA'ya bağlı ventilatorle ilişkili pnömoni olan olgularda linezolid tedavisiyle, vankomisin tedavisine göre anlamlı olarak daha iyi klinik şifa ve sağkalım oranları sağlanmıştır.

Doku ve yumuşak doku infeksiyonları toplumda ve hastanede yatan hastalarda önemli bir morbidite nedenidir. Eğer infeksiyon derin yumuşak dokulara yayıldıysa, cerrahi girişim gerektiriyorsa, altta yatan hastalık varsa komplike hale gelir. Weigelt ve ark (70) metisilin dirençli gram pozitif koklardan kaynaklandığı düşünülen komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında linezolid ve vankomisin tedavileri karşılaştırılmıştır. Çalışma selülit, apseler, infekte ülserler ve yanıklar gibi geniş deri veya derin yumuşak doku infeksiyonlarını içermektedir. Hastalara randomize olarak (1/1) linezolid her oniki saatte IV veya oral 600 mg veya vankomisin her on iki saatte 1 gr dozunda kullanılmıştır. Linezolid tedavisi alan hastalarda klinik iyileşme %88.6 bulunurken, vankomisin tedavisi alan hastalarda %66.9

bulunmuştur ve MRSA infeksiyonlarının tedavisinde linezolid vankomisinle karşılaştırıldığında daha üstün olduğu gözlenmiştir (p<0.001). Bu çalışmanın sonucunda linezolid tedavisinin iyi tolere edilebildiği, MRSA'ya bağlı komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında vankomisinden üstün olduğu görülmüştür.

Tüm bu klinik ve deneysel çalışmalarda linezolid ve vankomisin etkinlikleri karşılaştırılmış, her iki ilacın dirençli gram pozitif kok infeksiyonlarında, özellikle MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabileceği ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda da MRSA infeksiyonu ile oluşturulan uyluk apse modelinde vankomisin ve linezolid tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda apse modeli oluşturulan MRSA kökeninin, linezolid ve vankomisin antibiyotiklerinin VITEK 2 otomatize sistemi ile saptanan MİK değerleri sırasıyla 2 ve ≤ 1 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Tedavi almamış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, linezolid tedavisi ve vankomisin tedavisinin MRSA kökenine karşı etkili olduğu bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında vankomisin ve linezolid tedavisi uygulanan gruplarda, apse ağırlıklarının ve gram başına düşen koloni sayılarının azaldığı gözlenmiştir. Linezolid ile vankomisin tedavi grupları karşılaştırıldığında ise, linezolid tedavisi verilen grubun apse ağırlıklarının ve gram başına düşen koloni sayılarının daha düşük olduğu, böylece linezolidin vankomisine göre daha etkili olduğu görülmüştür.

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları sık görülen ve tedavisinde sorunlar yaşanan hastane infeksiyonlarıdır. MRSA infeksiyonlarının tedavisi için yeni antibiyotik arayışları sürmektedir. Linezolid oksazolidinon grubunda yer alan yeni bir antimikrobiyal ilaçtır. Linezolid MRSA, KNS'ler (metisilin direnli suşlar dahil), *S. pneumoniae* (penisilin dirençli suşlar dahil), *S. pyogenes*, viridans streptokoklar, VRE, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*'e karşı etkilidir. Tamamıyla sentetik olması nedeniyle mikroorganizmalarda linezolide karşı doğal direnç yoktur ve biyoyararlanımının %100 olması nedeniyle hem oral hem de parenteral kullanılabilme avantajına sahiptir. Oral kullanılabilmesi hastanede yatış süresini kısaltmakta, böylece tedavi maliyetlerini de azaltmaktadır. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları, alt solunum yolu infeksiyonları, vankomisine dirençli *E. faecium* infeksiyonlarında kullanımı onaylanmıştır. Bu çalışmada yeni bir antimikrobiyal sınıf olan oksazolidinonlardan linezolidin glikopeptid yapısındaki antibiyotiklere iyi bir alternatif olabileceği ortaya konmuştur.

SONUÇLAR

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2006 yılı içinde hastane infeksiyonu tanısı alan klinik bir olgunun kan kültüründen izole edilen MRSA kökeni kullanılarak deneysel uyluk apse modeli oluşturulmuştur. Tedavi almayan kontrol grubu, linezolid tedavi grubu ve vankomisin tedavi grubu olmak üzere üç grup planlanmıştır. Linezolid ve vankomisin tedavi gruplarının çalışılan MRSA kökeni ile oluşturulan deneysel apse modellerine karşı in vivo ve in vitro etkinlikleri araştırılmıştır. Her iki antibiyotiğin in vivo etkinliğini karşılaştırmada apselerin gram cinsinden ağırlığı ve her bir gram apse başına düşen koloni sayısının logaritma 10 üzerinden değeri, in vitro etkinliğini karşılaştırmada ise MİK değeri parametreleri kullanılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1- Antibiyotik almayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, linezolid ve vankomisin oluşturulan uyluk apselerinin tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, vankomisin ve linezolid tedavisinin oluşturulan apselerin ağırlıklarını ve gram başına düşen koloni sayılarını azalttığı gözlenmiştir. MİK değerlerine bakıldığında her iki antibiyotiğin de MRSA kökenine etkili olduğu tespit edilmiştir.

2- Linezolid grubunda uyluk apselerinin makroskobik görünümünün, kontrol ve vankomisin gruplarına göre daha küçük olduğu izlenmiştir. Yine linezolid grubunda, apse ağırlıkları ve her bir gram apse başına düşen koloni sayılarında vankomisine göre belirgin azalma saptanmıştır.

3- MRSA infeksiyonlarının tedavisinde linezolid ve vankomisin tedavileri etkilidir. Ciddi MRSA infeksiyonlarında vankomisine alternatif olarak linezolid kullanılabilir, özellikle linezolidin oral biyoyararlanımı yüksek olduğundan, hastanede yatış süresini kısaltabilir.

4- MRSA infeksiyonlarında glikopeptid direncinin görülmeye başlanması önümüzdeki dönemlerde problemin daha da büyüerek karşımıza çıkacağını göstermektedir. Glikopeptidlerin kontrollü kullanımı, gram pozitif bakterilerde vankomisine direnç gelişme riskini azaltacağından giderek önem kazanmaktadır. MRSA infeksiyonlarının kontrolü ve yayılımının önlenmesi sağlık kuruluşlarının önemli bir görevidir. El yıkama, MRSA izole edilen hastaların izolasyonu, MRSA taşıyıcılarının tedavisi, sürveyans çalışması, personel, hasta ve hasta yakınlarının eğitimi, antibiyotiklerin uygun kullanımı gibi temel prensipler tüm hastanelerin kontrol programlarında olmalıdır.

ÖZET

Hastane infeksiyonları morbidite ve mortalitesinin yüksek olması, hastanede kalış süresini uzatması ve yüksek tedavi maliyeti nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. *Staphylococcus aureus* hastane kökenli infeksiyonların en sık karşılaşılan etkenlerinden biridir.

Staphylococcus aureus'un en önemli özelliği, birçok antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme yetenekleri nedeniyle özellikle hastane ortamında oluşturdukları infeksiyonların tedavisinde büyük zorluklarla karşılaşılmasıdır. Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* prevelansı son yıllarda artmıştır ve birçok ülkede önemli bir nozokomiyal infeksiyon nedeni olmuştur. Bir glikopeptid olan vankomisin ve oksazolidinon grubunda yeralan linezolid metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarının tedavisinde alternatif antibiyotiklerdir.

Bu çalışmada, 2006 şubat ayında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan ve hastane infeksiyonu tanısı alan bir hastanın kan kültüründen izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kökeni kullanılarak uyluk apse modeli oluşturulmuş ve vankomisin ile linezolidin bu kökene karşı etkinliği araştırılmıştır.

Ratlar antibiyotik almayan, vankomisin ve linezolid tedavisi alan olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Her bir grupta yedi rat olmak üzere toplam 21 ratta uyluk apse modeli çalışılmıştır. Buna göre her bir gram apse başına düşen koloni sayıları Log 10 CFU cinsinden, kontrol grubunda 6.88 ± 0.014 , linezolid grubunda 6.64 ± 0.009 , vankomisin grubunda ise 6.74 ± 0.009 olarak bulunmuştur. Yine apse ağırlıkları gram cinsinden, kontrol grubunda 0.32 ± 0.016 , linezolid grubunda 0.15 ± 0.013 , vankomisin grubunda 0.23 ± 0.014 olarak saptanmıştır.

Bu veriler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında linezolid ve vankomisinine metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kökenine karşı etkili olduğunu ($p<0.05$), linezolidin vankomisinle karşılaştırıldığında ise apse boyutlarında daha fazla küçülmeye neden olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının birçok antibiyotiğe karşı direnç prevalansının artması ve klinik kullanıma yeni giren antibiyotiklere kısa sürede direnç geliştirebilmesi nedeniyle tedavi seçenekleri sınırlanmaktadır. Yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesiyle beraber, geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz ve uygunsuz kullanımının kısıtlanması, sürveyans programlarının ve hastane infeksiyon kontrol programlarının hazırlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Linezolid, Vankomisin, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, Deneysel Apse.

ASSESSMENT OF LINEZOLID VERSUS VANCOMYCIN THERAPY IN RATS WITH EXPERIMENTAL THIGH ABSCESS MODEL DUE TO METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

SUMMARY

Hospital infections are important health care problems all over the world, because of their high morbidity and mortality, prolonging the time of hospitalization and increasing the cost of treatment. *Staphylococcus aureus* is one of the most frequently isolated pathogen in both hospital and community infections.

The most important character of *Staphylococcus aureus* is having difficulties in treatment especially in hospitals because of the ability of developing resistance to many antimicrobial drugs. Especially the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has increased in recent times and in many countries it has been a major cause of nosocomial infections. Vancomycin, which is a glycopeptide and linezolid which is an oxazolidinone are effective antimicrobial drugs in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections.

In this experimental model, the antibacterial efficacies of linezolid and vancomycin were investigated against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in the blood culture of a patient with nosocomial infection in Trakya University Hospital.

Totally 21 rats were randomly grouped for linezolid therapy group, vancomycin therapy group and a control group receiving no antibiotics.

Abscesses were provoked on thighs of each rat with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The colony counts from the abscesses in log 10 CFU per gram of control group were 6.88 ± 0.014 , of linezolid group were 6.64 ± 0.009 , of vancomycin group were 6.74 ± 0.009 . The weights of the abscesses material as gram were 0.32 ± 0.016 in the control group, 0.15 ± 0.013 in the linezolid group, 0.23 ± 0.014 in the vancomycin group.

These data show that both linezolid and vancomycin were effective against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, however linezolid was more effective than vancomycin.

As a result of the high prevalence of resistance to some agents and the emergence of resistance to newer agents, treatment options for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are limited. Discovery of new agents for treatment, the appropriate use of antimicrobial combinations, the surveillance and control programs of hospital infections must be developed.

Key Words: Linezolid, Vancomycin, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*, Experimental abscess.

KAYNAKLAR

1. Çalangu S. Hastane infeksiyonlarının önemi. Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Lelebicioğlu H (Editörler). Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları'nda. 1. baskı. Samsun: Kaya Basım;2002.s.189-94.
2. Akata F, Otkun M, Kuloğlu F, Erkan T, Keskin S, Tuğrul M. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde nozokomiyal infeksiyon oranlarının değerlendirilmesi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2006;10 ek 1:38.
3. Usluer G. *Stapylococcus aureus*'un neden olduğu infeksiyonlar. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram pozitif bakteri infeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. s.39-53.
4. Moreillon P, Que Y, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (including Staphylococcal Toxic Shock). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). Principles and Practise of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p.2321-51.
5. Appelbaum PC. MRSA-the tip of the iceberg. Clin Microbiol Infect 2006;12 (Suppl. 2):3-10.
6. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999–2002. Emerg Infect Dis 2004;10:1627–34.
7. Murray BE, Nannini EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinopristin-dalfopristin) and lipopeptides (daptomycin). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). Principles and Practise of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.417-35.
8. Ulusoy S, Gram-pozitif etkinliği olan antibiyotikler. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram pozitif bakteri infeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.353-66.
9. Usluer G, Ünal S. Linezolid. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 2005;10 ek 4:1-15.
10. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988;128-40.

11. Leblebiciođlu H. Sık görülen hastane infeksiyonu türleri ve etkenleri. Klimik Dergisi 1993;6:106-10.
12. Yalçın AN. İnfeksiyon kontrolünde maliyet analizi. Doğanay M, nal S (Editörler). Hastane infeksiyonları'nda. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayinevi; 2003.s.125-34.
13. Yalçın AN, Hayran M, nal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish University Hospital. J Chemother 1997;9(6):36-9.
14. Yalçın AN, Bakır M, Hayran M, Dener F, nal S. İki farklı niversite hastanesinde hastane infeksiyonlarının ekonomik yönden karşılaştırılması. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998;2:46-9.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Public health focus: Surveillance, prevention and control of nosocomial infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1992;41:783-7.
16. Mayon-White RT, Ducei G, Kereselidze T, Tikomirov E. An international survey of the prevalence hospital acquired infection. J Hosp Infect 1988; 11(supp A):43-8.
17. Kereselidze T, Mangay MA, Glacas A. Nosocomial infections-what WHO is doing? J Hosp Infect 1984;5(supp A):7-11.
18. Weinstein RA. Nosocomial infection update. Emerg Infect Dis 1998;4:416-20.
19. Tünger A. *S. aureus*: mikrobiyoloji, patogenez ve epidemiyoloji. Ulusoy S, Usluer G, nal S (Editörler). nemli ve sorunlu gram pozitif bakteri infeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayinevi; 2004.s.9-22.
20. Cengiz AT. *Staphylococcus*. Ustaçelebi ř (Editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji'de. İstanbul: Güneř Kitabevi; 1999.s.339-49.
21. Dokuzođuz B. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Ulusoy S, Usluer G, nal S (Editörler). nemli ve sorunlu gram pozitif bakteri infeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayinevi; 2004;55-71.
22. şardan YÇ. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000;4:205-17.
23. Cesur S, Çokca F. Determination of nasal carriage rates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in hospital personnel and in the community. Mikrobiyol Bul 2002 ;36(3-4):247-52.
24. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ. Survey of infections due to isolates collected in the United States, Canada, Latin America , Europe and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001;32(Supp 2):114-32.
25. Willke A, Başkan S, Palabıyıkğlu İ, Erdem B, Köse T. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi'nde 1992-1998 yıllarında gözlenen hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001;5:31-7.
26. Erol S, zkurt Z, Altoparlak , Parlak M. Atatürk niversitesi hastaneleri'nde 2001 yılında görülen hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2003;7:153-6.
27. Görenek L, Beřirbelliođlu AB, Erdem H, Güney M, zarıan A, şenses Z. GATA Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde hastane infeksiyon etkeni olarak tespit edilen gram

- pozitif bakteri izolatlarının 2005 yılı antibiyotik direnç paternlerinin irdelenmesi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2006;10 ek 1:74.
28. Otkun M, Akata F, Teker B ve ark. Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları: 1995 yılı sonuçları. İnfeksiyon Dergisi 1997;11:23-7.
 29. Maltezou HC, Giamarellou H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Int J Antimicrob Agents 2006;27:87-96.
 30. Dündar V, Dündar DÖ. Stafilokoklar. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. s.1507-16.
 31. Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect 2005;11 (Suppl 4):33-42.
 32. Nichols RL, Florman S. Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 2):84-93.
 33. Ünal S. *Staphyococcus aureus*: Direnç mekanizmaları. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram pozitif bakteri infeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.23-38.
 34. Ulusoy S. Çoğul Dirençli Gram Pozitif Bakteriler. Doğanay M, Ünal S (Editörler). Hastane İnfeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.247-69.
 35. Maranan MC, Moreira B, Vavra SB, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Infect Dis Clin North Am 1997;11:813-49.
 36. Chambers HF. Penicillins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). Principles and Practise of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p.281-94.
 37. Ghuysen JM. Molecular structures of penicillin-binding proteins and beta-lactamases. Trends Microbiol 1994;2(10):372-80.
 38. Gregory PD, Lewis RA, Curnock SP. Studies of the repressor (blaI) of beta-lactamase synthesis in *Staphylococcus aureus*. Mol Microbiol 1997;24:1025-37.
 39. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997;10(4):781-91.
 40. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (Çeviri: G. Söyletir, B. Sümerkan, A. Başustaoglu, İ. Köksal, M.A. Özinel) Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onbeşinci Bilgi Eki. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2005:44-52
 41. Brown DFJ, Edwards DI, Hawkey PM, Morrison D, Ridgway GL, Towner KJ et al. Guidelinel for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). J Antimicrob Chemother 2005;56(6):1000-18.
 42. 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.
 43. 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: 135-46.

44. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. N Eng J Med 2003;348:1342-7.
45. Centers for disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-USA 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:565-7.
46. Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among gram-positive cocci Lancet Infect Dis 2002;2:530-8.
47. Yıldız O, Aygen B. Stafilokokların antibiyotik duyarlılığı ve direnç sorunu. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi 2002;5(3):128-36.
48. Ford C, Hamel J, Stapert D, Moerman J, Hutchinson H, Barbachyn M, Zurenko G. Oxazolidinones: a new class of antimicrobials. Infect Med 1999;16:435-45.
49. Moelering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. Ann Intern Med 2003; 138:135-42.
50. Marchese A, Schito GC. The Oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent Clin Microbiol Infect 2001;7 (Supp 4):66-74.
51. Bilgehan H. Bakteri sayma yöntemleri. Bilgehan H (Editör). Klinik mikrobiyolojik tanı'da. 2. Baskı. İzmir: Barış Yayınları; 1995. s.133-46.
52. Karadenizli A, Mutlu B, Okay E, Kolaylı F, Vahaboğlu H. Piperacillin with and without tazobactam against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a rat thigh abscess model. Chemother 2001;47:292-6.
53. Patel R, Rouse MS, Piper KE, Steckeberg JM. Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(2):621-3.
54. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004 Am J Infect Control 2004;32:470-85.
55. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006;5:1-9.
56. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. J Antimicrob Chemother 2002;49:999-1005.
57. Özer B. Trakya Üniversitesi Hastanesi Merkez Yoğun Bakım Ünitesi Hastane İnfeksiyon Sürveyansı ve İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Kökenlerinin Antimikrobiyal Duyarlılıkları ve Serotiplendirilmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2005.
58. Aslan H, Gürdoğan K. Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999;3:165-9.
59. Yosunkaya A, Tuncer S, Reisli R, Uzun S, Ökeşli S. Reanimasyon ünitemizde 1999-2000 yılları arasında gözlenen hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2002;6:92-7.

60. Çetin ÇB, Yalçın AN, Turgut H, Kaleli İ, Orhan N. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde nozokomiyal infeksiyonlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2002;6:98-101.
61. Yanagihara K, Kaneko Y, Sawai T, Miyazaki Y, Tsukamoto K, Hirakata Y et al. Efficacy of linezolid against methicillin-resistant or vancomycin-insensitive *Staphylococcus aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(10):3288-91.
62. Chiang FY, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(9):3002-4.
63. Miyazaki S, Fujikawa T, Kobayashi I, Matsumoto T, Tateda K, Yamaguchi K. The in vitro and in vivo antibacterial characterization of vancomycin and linezolid against vancomycin-susceptible and -resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:971-4.
64. Dailey CF, Dileto-Fang CL, Buchanan LV, Oramas-Shirey MP, Batts DH, Ford CW et al. Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(8):2304-8.
65. Betriu C, Redondo M, Boloix A, Gomez M, Culebras E, Picazo J. Comparative activity of linezolid and other new agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and teikoplanin intermediate coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2001;4:911-3.
66. Oramas-Shirey M, Buchanan L, Dileto-Fang CL, Dailey C, Ford C, Batts DH et al. Efficacy of linezolid in staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:349-52.
67. Schülin T, Thauvin-Eliopoulos C, Moellering RC, Eliopoulos GM. Activities of the oxazolidinones linezolid and eperezolid in experimental intra-abdominal abscess due to *Enterococcus faecalis* or vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;13(12):2873-6.
68. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef M.H. Linezolid versus vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
69. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Cross-Dabrera RV, Wunderink RG, Clinical cure and survival in gram-positive ventilator associated pneumoniae. Retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30:388-94.
70. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2260-6.

EKLER

EK 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 03

Karar Tarihi: 09.03.06

8-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 09.03.2006 "Linezolid ve Vankomisin Antibiyoterapi Etkinliklerinin Metisiline Dirençli S.aureus (MRSA) ile Oluşturulan Deneysel Uyluk Abse Modelinde Karşılaştırılması" adlı TÜTFEK-2006/037 protokol no.lu Araş.Gör.Nuray DEMİRCİ'nin tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN ve Yrd.Doç.Dr.Ufuk USTA izinli olmaları nedeniyle katılmadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı, Yrd.Doç.Dr.Figen KULOĞLU'nun yürütücüsü olduğu Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E *	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52