

Vankomisin Dirençli Enterokoklar (VRE) ve Tedavisi

Solmaz Çelebi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Yrd.Doç.Dr.

ÖZET

Enterokoklar nozokomiyal enfeksiyonların önde gelen etkenleridir. İnsanlarda gastrointestinal sistemin normal florasında bulunurlar. Enterokoklar, endokardit, yara enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu ile ilişki olup, aynı zamanda nozokomiyal bakteriyemi etkenidir. Vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) önemli bir nozokomiyal patojen olarak izole edilmektedir. Kinopristin-dalfopristin ve linezolid son zamanlarda VRE enfeksiyonlarında kullanılan ajanlardır. Tigesiklin, daptomisin, ve diğer geliştirilmekte olan antimikrobialer ile ilgili yeterli sayıda klinik çalışma mevcut değildir. VRE'nin hastane içinde yayılımının önlenmesi için yapılması gerekenler sırasıyla: vankomisinin akılcı kullanımı, sağlık personelinin eğitilmesi, mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanılması, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun sağlanmasıdır.

Anahtar kelimeler: Vankomisin-dirençli enterokok, enfeksiyon, çocukluk dönemi, tedavi.

SUMMARY

Enterococci have become a leading cause of nosocomial infection. These microorganisms are normal inhabitants of the human gastrointestinal tract. Classically associated with endocarditis, wound and urinary tract infections, increasingly they are a cause of nosocomial bacteremia. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) have emerged as significant nosocomial pathogens. Quinupristin-dalfopristin and linezolid are among the anti-infective agents that have recently become available to treat infection caused by VRE. Preventing and controlling the spread of VRE will require coordinated, concerted efforts from all involved hospital departments and can be achieved only if each of the following elements is addressed: prudent vancomycin use, education of hospital personnel regarding the problem of vancomycin-resistance, effective use of the microbiology laboratory and implementation of infection control measures.

Keywords: Vancomycin-Resistant enterococci, infection, children, treatment

Enterokoklar daha önceleri streptokok cinsi içinde yer alırken, birçok fenotipik özelliklerinin farklı olması ve tedaviye yanıt farklılıkları ile dikkati çekmişlerdir. Onyediden fazla enterokok türü tanımlanmıştır. Enterokoklar tek, çiftler halinde veya kısa zincirler halinde bulunabilen gram pozitif koklardır. Fakültatif anaerob olup %6.5 NaCl varlığında, çoğu 10 ve 45°C üreyebilen, safra varlığında eskülini hidrolize edebilen mikroorganizmalardır. İnsanda enfeksiyonlardan başlıca iki tür sorumludur. Enfeksiyonların %80-90'ından *Enterococcus faecalis*, %5-10'undan ise *Enterococcus faecium* sorumludur (1). Son yıllarda *E. faecium* enfeksiyonlarında artış bildirilmektedir. Enterokoklar insan ve hayvanların normal gastrointestinal bulunan mikroorganizmadır. Zor çevresel koşullarda yaşamlarını sürdürebilirler. Yenidoğanların yaklaşık yarısı 1.haftada enterokok ile kolonize olmaktadır (1). Enterokoklar sıklıkla intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlarda polimikrobiyal floranın parçası olarak izole edilmekte olup bu enfeksiyonlara katkısı tam bilinmemektedir. İlerleyen dönemlerde üriner sistem enfeksiyonu ve endokardite neden olduğu saptanmıştır. Yenidoğan, malignite, transplantasyon, yanık, immunsupresif tedavi alan ve kateterli olgularda invazif enfeksiyon yaptığı bildirilmektedir (1,2).

Enterokok enfeksiyonları yenidoğan dönemi dışında çocuklarda erişkinlerden daha az görülür. Nozokomiyal enfeksiyonların 2. ya da 3. sıklıkta etken patojeni olduğu bildirilmektedir (1). Enterokoklar düşük virulansı olan mikroorganizmalardır. Hastanede yatan olgularda izole edilen enterokokların tamamının endojen barsak flora kaynaklı olduğu düşünülmekteydi, ancak çoklu ilaç direnci gösteren enterokokların artışı sonucu yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu organizmaların nozokomiyal yayıldığını göstermektedir. Vankomisin dirençli enterokok (VRE) ve diğer enterokoklar uzun süre çevrede bulunmakta ve direkt hastadan hastaya bulaş, kolonize sağlık personelinin el teması sonucu ya da kontamine tıbbi cihazlar ile yayılım olmaktadır (3,4). VRE kolonizasyon ve enfeksiyonu için alta yatan hastalığın ciddiyeti, transplantasyon, uzun süre hastanede yatış, kardiyotorasik ya da abdominal operasyon, santral venöz kateter, üriner kateter kullanımı, vankomisin, 3.kuşak sefalosporin ve anti-anaerobik antibiyotik kullanımı risk faktörleridir (1,3,4). Yapılan çalışmada *C. difficile* enfeksiyonunda oral vankomisin kullanımının VRE enfeksiyonlarında artışa neden olduğu bildirilmiştir (5). Avrupa'da erişkinlerin %28'inde VRE kolonizasyonu bildirilmekte, Avrupa'da VRE suşlarının yaygınlaşmasının, hayvanların beslenmesinde kullanılan glikopeptid olan avoparsinle ilişkili olduğu gözlenmiştir (6-8). VRE'lerin %98'ini *E. faecium* oluşturmaktadır (9). Enterokoklardaki vankomisin direnci streptokok ve stafilokoklara aktarılabilir (10). VRE kolonizasyonu olan olguların %10'unda VRE enfeksiyonu gelişebilmektedir, bu oran hematolojik malignitesi olan olgularda %32-71'e kadar artış göstere bilmektedir (11). Erişkinlerde enterokokkal bakteriyemi yüksek mortalite ve morbidite riski taşır.

Üriner Sistem Enfeksiyonu

Çocuklarda enterokoklara bağlı üriner sistem enfeksiyonu çoğunlukla nozokomiyal kaynaklıdır (12,13). Üriner kateter, yapısal üriner sistem anomalisi, cerrahi girişim ve antibiyotik kullanımı enterokokal üriner sistem enfeksiyonu gelişimi için risk oluşturur (14). Çocuklarda enterokokkal üriner sistem enfeksiyonunda yapısal anomali, gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu üriner sistem enfeksiyonundan daha sıktır (15,16). Üriner patojenlerin %10.3'ünde enterokoklar saptanmaktadır (17). VRE, toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonunda problem oluşturmamakta ancak nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonunda nadiren VRE izole edilmektedir.

Endokardit

Enterokoklar, streptokok ve stafilokoklardan sonra üçüncü sıklıkta endokardit nedenidir (18). Enterokoklar doğal ve prostetik kapak endokarditine yol açmaktadır. En sık etken *E. faecalis* suşu enfeksiyona neden olur. Çocuklarda endokarditli olguların %5'den azında enterokoklar etken patojen olarak izole edilmektedir (19). Streptokoklar gibi subakut seyir gösterir. VRE endokardit'in klinik bulguları duyarlı enterokokkal enfeksiyonla benzer. Nadiren bakteriyemi komplikasyonu gelişebilmektedir (1).

Kan Akımı Enfeksiyonu

Enterokoklar, Avrupa'da kan akımı enfeksiyonlarında 4. sıklıkta, ABD'de 3. sıklıkta izole edilmekte, yaklaşık epizodların %10'unu oluşturmaktadır (20). Enterokokkal bakteriyeminin çoğu nozokomiyal kaynaklıdır. Nozokomiyal enterokokkal bakteriyemi sıklıkla polimikrobiyal bakteriyeminin bir komponenti olarak karşılaşılmaktadır, enterokokkal bakteriyeminin %21-45'inde polimikrobiyal üreme saptanır (1,21). Çocuklarda nozokomiyal enterokokkal bakteriyemi erişkinlere göre daha düşük oranda mortalite riski taşır, mortalite oranı %7.5-12 oranında bildirilmektedir (21,22). Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda görülen kan akımı enfeksiyonlarının %6.2'sine enterokokların neden olduğu bildirilmektedir (17). Bakteriyemi ve sepsis sıklıkla alta yatan ciddi hastalığı (yenidoğan, hematoloji, onkoloji, immun yetmezlik gibi) olan çocuklarda görülür (23). Erişkinlerde üriner enfeksiyon bakteriyemi odağı iken çocuklarda sıklıkla odak saptanamaz. Olguların çoğunda gastrointestinal ya da solunum yolu hastalığı vardır (1). Santral venöz kateter ilişkili bakteriyemi oranı %22-28 olarak bildirilmektedir (21). Kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonlarının en sık nedenlerinden biri enterokoklar olup, olguların %5'inde VRE etken patojendir (20).

Abdominal Enfeksiyonlar

Enterokokların abdominal kaynaklı sepsiste patojenik rolü tartışmalıdır (24). Sıklıkla diğer enterik organizmalarla beraber izole edilir, ancak enterokokkal tedavi verilmeksizin de diğer antibiyotiklerle klinik yanıt alınabilmektedir (25). Enterokokkal bakteriyemili çocuklarda, gastrointestinal sistem %14-16 oranında enfeksiyon odağı iken, yenidoğan bebeklerde %21- 50 kadar yüksek oranda enfeksiyon kaynağıdır. Das ve ark. (21) yaptığı çalışmada kısa barsak sendromu, konjenital gastrointestinal sistem anomalileri, ülseratif kolit ve kronik karaciğer hastalığı olguların %30'unda saptanmıştır. İmmun yetmezliği ve ağır hasta olan abdominal sepsisli olguların tedavisinde enterokoklara yönelik tedavi verilmelidir (26). Enterokoklar, spontan peritonitli ve periton dializi uygulanan olgularda gelişen abdominal enfeksiyon veya abse de pür mikroorganizma olarak izole edilebilmektedir.

Menenjit

Enterokoklar nadiren menenjite yol açar. Sıklıkla kafa travması ya da santral sinir sistemi operasyon komplikasyonu olarak gelişmektedir. Özellikle ventriküloperitoneal şanlı olgularda menenjit etkeni olarak bildirilmektedir (27). Bu olgularda vankomisin direçli *E. faecium* ventrikülit geliştirdiği ve linezolid yanıt alındığı gösterilmiştir. Etken diğer enterokok enfeksiyonlarında olduğu gibi sıklıkla *E. faecalis* olmakla beraber, *E. faecium*'a bağlı ventrikülo-peritoneal şant enfeksiyonları bildirilmektedir (28). Enterokokkal menenjit prematüre çocuklarda sık görülür. Mortalite oranı spontan menenjitte %27, postoperatif menenjitte %9 olarak bildirilmektedir (29).

Neonatal Enfeksiyonlar

Enterokoklar yenidoğan bebeklerde önemli patojendir. Yenidoğanlarda erken ve geç sepsise neden olur. Olguların %68.7'sinde nozokomiyal kaynaklı enterokokkal sepsis görülür. Enfeksiyonların çoğu (%77) kateteri olan yenidoğan bebeklerde görülür. Olguların %33'ünde nekrotizan enterokolit ve %21'inde abdominal distansiyon bildirilmektedir (1). Mortalite oranı %28 olarak bildirilmektedir, bakteriyemili olguların %64'ü polimikrobiyaldir (30). ABD'de 29 yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 827 bebekte yapılan çalışmada enterokoklar, koagulaz stafilokok ve kandida'dan sonra üçüncü sıklıkta izole edilen nozokomiyal patojen olduğu bildirilmektedir (31). Kan akımı enfeksiyonlarının %15.5'inde enterokok etkeni olarak saptanmıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde VRE'nin neden olduğu enfeksiyonlara bağlı nozokomiyal salgın bildirilmektedir (1). Enterokoklar yenidoğanlarda nadiren üriner sistem enfeksiyonuna neden olur. Yenidoğan enfeksiyonları sıklıkla *E. faecalis*'e bağlı gelişir, ancak *E. faecium*'a bağlı salgınlar görülmektedir. Enterokokkal suşların %82'si *E. faecalis*, %14'ü *E. faecium* olarak saptanmıştır (1).

Yara ve yumuşak doku enfeksiyonları

Enterokoklar nadiren selülit ve diğer doku enfeksiyonlarına yol açarlar. Sıklıkla cerrahi yara enfeksiyonları, erişkinlerde dekübitis ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında gram negatif basil, anaerob bakteriler ile birlikte izole edilebilirler (1).

Antibiyotik Duyarlılık ve Direnci

Enterokoklarda özellikle nozokomiyal kaynaklı suşlarda önemli oranda artış bildirilmektedir. ,-laktam antibiyotiklere ve aminoglikozidler intrensek dirençli organizmadır. *E. faecium* suşları daha yüksek minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) gösterir. Yapılan çalışmalarda hücre duvar sentezini inhibe eden antibiyotikler aminoglikozidlerin enterokoklar tarafından alınımı artırdığı gösterilmiştir (1,23).

Kazanılmış direnç

Enterokokların bir çok antibiyotikçe karşı kazanılmış direnç mekanizmaları da bulunmaktadır. Kazanılmış direnç genellikle bir DNA mutasyonu ya da yeni bir DNA segmentinin transferi sonucunda gelişir.

β -laktam direnci

Kismi veya tam β -laktam antibiyotik direnci enterokok türlerinin karakteristik özelliğidir. *E. faecalis* diğer streptokok türlerine oranla 10-100 kat daha az penisiline duyarlıdır. *E. faecium* ise *E. faecalis*'e göre penisiline 4-16 kat oranla daha az duyarlıdır. Bununla birlikte enterokok türleri çok çabuk β -laktam antibiyotiklere karşı tolerans geliştirebilir. Bu tolerans gelişimi düşük eşikli penisilin bağlayıcı protein (PBP) üretimi sayesinde olmaktadır. Bununla birlikte enterokoklarda β -laktamaz üretimi sık değildir. Stafilokoklarda β -laktamaz üretimi indüklenebilir, ancak enterokoklarda yapısaldır, üretimi düşük seviyeli ve inokulum bağımlıdır (1,23).

Aminoglikozid direnci

Enterokoklarda, düşük ve orta seviyeli ve yüksek direnç olduğu gösterilmiştir. Düşük ve orta seviyeli (MİK=62-500 ug/ml) direncin nedeni, azalmış streptomisin geçirgenliğidir, ve penisilin kullanılması ile önlenir. Yüksek streptomisin direnci (MİK>2000 ug/ml), ribosomal kaynaklı veya aminoglikozid-inaktive eden enzimler aracılığıyla olabilir. Streptomisin direnci diğer aminoglikozidler direncini yansıtmaz. Ancak gentamisin direnci tobramisin, netilmisin, amikasin ve kanamisin direnci için iyi bir belirteçtir (1).

Glikopeptid direnci

Enterokoklarda vankomisin direnci ilk kez 1988'de tanımlanmış ve daha sonra dirençli suşlar tüm dünyada yaygın hale gelmiştir. "National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)" verilerine göre VRE oranı 1989'da %0.3 iken 1993'te %7.9'a yükselmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda VRE oranında %31'lik bir artış olduğu bildirilmektedir (32). Hastanede yatan hastalarda VRE kolonizasyonu %1.5-32 iken, ayaktan izlenen hastalarda %1-3.5 olarak bulunmuştur (11). Avrupa'da ve ABD'de birçok merkezde nozokomiyal *E. faecium* izolatlarının %50'sinin VRE olduğu saptanmıştır (33). Türkiye'de vankomisin dirençli ilk *E. faecium* suşu 1998 yılında Akdeniz Üni-

versitesi'nden Vural ve ark. (34) tarafından bildirilmiştir. Bu suş, malign histiyositozis tanısı almış akciğer enfeksiyonu olan 11 aylık bir erkek çocuktan, 15 gün arayla alınmış iki ayrı plevra sıvısından izole edilmiştir (34). Bunu 1999 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisinden bildirilen suşlar izlemiştir (35). Vankomisine yüksek düzeyde (MİK≥ 64 ug/ml) teikoplanine ise duyarlıdır (MİK=0.5 ug/ml).

Vankomisin ve teikoplanin, pentapeptidin D-alanyl-D-alanine (D-ala-D-ala) terminaline yüksek bir afiniteyle bağlanarak peptidoglikan sentezini inhibe eder. Enterokoklarda glikopeptid direncinin temeli, D-ala-D-ala yerine D-ala-D-lac (Van A ve Van B) veya D-ala-D-ser (VanC) ile biten peptidoglikan prekürsörlerinin sentezlenmesine dayanır. Vankomisin ve teikoplanin bu yeni terminale yüksek afiniteyle bağlanamaz ve duvar sentezini inhibe edemez (1).

Enterokoklarda Vankomisin Direncinin Saptanması

VanA fenotipindeki dirençli enterokoklarda vankomisin direnci disk difüzyon, E-test ve otomatize buyyon mikrodilüsyon yöntemleriyle kolaylıkla belirlenir, ancak düşük düzey vankomisin direnci Mueller Hinton agarda disk difüzyon duyarlılık zon çapı ≥ 17 mm kabul edilerek belirlenmiştir (1).

VanA tipi direnç

En sık görülen direnç tipi olup VanA izolatları hem vankomisine (MİK≥ 64 ug/ml) hem de teikoplanine (MİK≥ 16 ug/ml) yüksek düzeyde dirençlidir. Bu dirençten Tn1546 transpozonu ve bu transpozonla ilişkili elemanlar üzerinde taşınan Van A gen kümesi sorumludur. VanA geni esas olarak *E.faecium*'da tanımlanmıştır. Ancak *E. faecalis*, *E. durans*, *E. gallinarum*, *E. avium*, *E. casseliflavus* ve *E. raffinosus* suşlarında gösterilmiştir (36,37).

VanB tipi direnç

Vankomisine değişken düzeyde direnç (MİK= 4->1000 ug/ml) teikoplanine duyarlıdır. Esas olarak *E. faecium* ve *E. faecalis*'da tanımlanmıştır. Ancak, nadiren *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus* suşlarında VanB gen kümesi taşıdığı bildirilmiştir.

VanC tipi direnç

Vankomisine düşük düzeyde dirençli ve teikoplanine duyarlı olmasıdır. Van C tipi direnç, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* ve *E. flavescens* suşlarında görülen intrinsek bir direnç türüdür.

VanD tipi direnç

VanD, az sayıda *E. faecium* suşunda tanımlanmış yeni bir direnç tipidir. hem vankomisine (MİK= 64-256 ug/ml) hemde teikoplanine (MİK=4-32 ug/ml) dirençlidir.

VanE tipi direnç

Bu direnç tipi ilk olarak *E. faecalis* suşunda tanımlanmıştır. Vankomisine yüksek düzeyde (MİK≥ 64 ug/ml) teikoplanine ise duyarlıdır (MİK=0.5 ug/ml). VanE kromozom üzerinde lokalizedir ve transfer edilemediği bilinmektedir.

VanG tipi direnç

İlk olarak *E. faecalis* suşunda tanımlanmıştır. Vankomisine düşük düzeyde direnç (MİK= 16 ug/ml) teikoplanine ise duyarlıdır (MİK=0.5 ug/ml). Nadir görülen bir direnç tipi olup transfer edilemez (1).

VRE için risk faktörleri olarak, kronik böbrek yetmezliği, malignite, nötropeni, diabetes mellitus, geçirilmiş abdominal cerrahi, organ transplantasyonu, uzun süreli hastanede yatış, enteral beslenme, kortikosteroid, vankomisin, metranidazol, klindamisin, imipenem, 2-3.kuşak sefalosporin kullanımı bildirilmektedir (1,3,23, 38).

Tedavi

Bakteriyemi veya endokardit gibi ciddi enterokokkal enfeksiyonlarda penisilin ile aminoglikozid kombinasyon tedavisi kullanılmalıdır (penisiline duyarlı ve aminoglikozid direnci yok ise). Penisilin alerjisi olanlarda veya penisilin veya ampisiline dirençli olgularda glikopeptid kullanılmalıdır. Vankomisin ile aminoglikozidlerin kombine tedavisi sinerjik etkinlik sağlar.

Kinopristin-Dalfopristin

Streptogramin grubuna üye yarı sentetik iki antibiotiğin Kinopristin ve Dalfopristinin 30:70 oranında birleşmesi sonucunda oluşur. Vankomisin dirençli *E. faecium* duyarlı olmasına rağmen *E. faecalis* dirençlidir. Bakterinin 50S ribosomal ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Yan etkisi artralji ve myalji (1).

Linezolid

Linezolid erişkinlerde gıda ilaç uygulama merkezi (FDA) tarafından onaylanan oksazolidinon antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Linezolid kullanımı, bebek ve çocuklardaki gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Bakteriyel protein sentezini 50S ribosomal subunitte bağlanarak inhibe eder. Linezolid kullanımı, erişkinlerde ve çocuklarda vankomisin dirençli *E. faecium* ya da *E. faecalis*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokoklar ve penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* (PRP)'ya bağlı ciddi enfeksiyonlarda onay almıştır (39). Linezolid, glikopeptide orta dirençli *S. aureus*, glikopeptide dirençli *S. aureus* ve Gram-pozitif anaerob bakterilere karşı etkilidir (40,41). Ayrıca hızla çoğalan mikobakterilere karşı etkilidir, *Mycobacterium fortuitum*, *M. chelonae*, *M. tuberculosis* ve *Nocardia spp.* etkili olduğu bildirilmektedir (41).

Bakteriostatik etkili antibiyotiktir (42). Çocuklarda linezolidin farmakokinetiğini araştırmak amacıyla planlanan bir çalışmaya yenidoğan döneminden 18 yaşına kadar 180 çocuk alınmıştır (43). Yenidoğan ve 12 yaşından küçük çocuklarda ilacın klirensi daha fazla bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre; 12 yaşından küçük çocuklara 10 mg/kg/doz, günde 3 kez, 12 yaşından büyük çocuklarda 10 mg/kg/doz, günde 2 kez önerilmektedir. Prematüre bebeklere (34 haftanın altında) ilk bir hafta 10 mg/kg/doz, günde 2 kez, birinci haftadan sonra 10 mg/kg/doz, günde 3 kez verilmelidir (43). Linezolid oral alındıktan sonra hızla ve tam olarak absorbe edilir, 1-2 saat içinde plazma pik düzeyine ulaşır, biyoyararlanımı %100 olup, yarılanma süresi 4-6 saattir. İlaç %31 oranında proteine bağlanır, bütün dokulara dağılımı mevcut olup santral sinir sistemine geçişi iyidir (44). NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) kriterlerine göre stafilokoklarda duyarlılık 4 ug/ml, enterokok ve pnömokoklarda 2 ug/ml olarak bildirilmektedir (45).

Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı dirençli gram pozitif organizmaların bağlı gelişen enfeksiyonların artışı, linezolid tedavi endikasyonlarında artışa neden olmaktadır. Linezolid tedavi endikasyonları, MRSA'ya bağlı deri enfeksiyonları, nozokomiyal pnömoni, VRE bakteriyemisi, PRP'ye bağlı gelişen bakteriyemisinin eşlik ettiği toplum kaynaklı pnömonidir (39).

MRSA ve VRE enfeksiyonu (bakteremi, endokardit, kateter ilişkili enfeksiyon, karın içi enfeksiyonlar, komplike enfeksiyonlar ve osteomyelit) olan 796 hastada yapılan klinik çalışmalarda, linezolidin klinik etkinliği %73.3, mikrobiyolojik kür oranı %82.4 olarak bulunmuştur (46).

Linezolid, osteoartikular ve snovial sıvıya hızla penetre olur ve yüksek düzeylere ulaşır. Meningeal inflamasyon olmaksızın BOS konsantrasyonu plazma düzeyinin %70'i kadardır. Dirençli gram pozitif bakteriyal menenjitinde etkili olduğu bildirilmektedir (39). Dokuzyüzelli'den fazla çocukta yapılan çalışmada, en sık görülen yan etki, ishal, kusma, baş ağrısı, transaminaz yüksekliği ve döküntü (olguların %6.5-10.8) olarak bildirilmektedir (47). Erişkinlerde, geriye dönebilen trombositopeni genellikle tedavinin 2.haftasından sonra gelişmektedir. Geriye dönebilen kemik iliği supresyonu bildirilmektedir (48). Çocuklarda trombositopeni daha az oranda görülür, linezolid tedavisi verilen hastalarda haftalık kan sayımı yapılmalıdır. Monoamin oksidaz inhibitörü olması nedeniyle bazı adrenerjik ilaçların presör cevaplarını arttırabilir. Bu nedenle linezolid ile birlikte soğuk algınlığı için kullanılan fenilpropanolamin ve psödoefedrin dozları azaltılmalıdır.

Tedavi süresi pnömoni ve deri enfeksiyonlarında 10-14 gün, VRE enfeksiyonlarında 14-28 gün olarak önerilmektedir (6). Linezolid 600 mg tablet, 600 mg/100 ml ve 600 mg/300 ml enjeksiyon ve 100 mg/5 ml oral süspansiyon formları mevcut olup, intravenöz 30-120 dakikalık perfüzyonla uygulanmalıdır. Ülkemizde linezolidin (Zyvoxid, 600 mg 10 tablet ve 600 mg/300 ml intravenöz solusyon tek ve 10'lu kutu) şeklinde preparatı bulunmaktadır.

Daptomisin

Streptomyces roseosporus'un fermentasyon ürünü olan sikliklipopeptid olan daptomisin ilk kez 2003 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Bakteri hücre zarı fonksiyonunu bozarak antimikrobiyal aktivitesini gösterir. İn-vitro olarak glikopeptidlere dirençli enterokoklara karşı etkin olduğu gösterilmesine rağmen klinikte kullanımı sınırlıdır (49).

Tigesiklin

Tetrasiklin benzeri antibiyotik gram pozitif ve gram negatif aerobik ve anaerobik etkenlere karşı etkilidir. İn-vitro olarak dirençli enterokoklara karşı etkinliği gösterilmesine rağmen fazla sayıda tedaviye ait klinik veri yoktur.

Ramoplanin

Glikopeptid dirençli enterokokların gastrointestinal dekolonizasyonunda kullanılan *Actinoplanes* türlerinden elde edilen glikolipodepsipeptiddir. Ramoplanin vankomisininden farklı olarak bakteri duvar sentezini D-Ala-D-Ala kısmına bağlanmadan engellemektedir. Bu etkisini N-asetilglukozamil transferaz enzimini inhibe ederek göstermektedir. Ramoplanin *E.faecium*, *E.faecalis*, *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve *Clostridium* türlerine karşı bakterisidal etkiye sahiptir. İlaç oral alındığında gastrointestinal sistemden emilmez ve dışkıda yüksek oranda konsantre olur (50).

VRE'dan korunma ve kontrol yöntemleri

Enterokokların hastadan hastaya direkt transferinin, veya indirekt olarak kontamine eller, kontamine yüzeyler ya da tıbbi cihazlar yoluyla transferinin mümkün olduğu da gösterilmiştir. VRE yayılımının önlenmesi amacıyla rehberler geliştirilmiştir. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) önerileri günümüzde en fazla kabul görmektedir (51). Uygun vankomisin kullanımı, hastane personelinin eğitimi, mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımı, kontrol önlemlerinin uygulanması olarak özetlenebilir.

Kaynaklar

1. English BK, Shenep JL. Enterococcal and Viridans Streptococcal infections. In:Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004, 1175-92.
2. Gray JW, George R H. Experience of vancomycin-resistant enterococci in a children's hospital. J Hosp Infect 2000; 45: 11-8.
3. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. J Clin Microbiol. 1994 May;32(5):1148-53.
4. Livornese LL Jr, Dias S, Samel C, et al. Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. Ann Intern Med 1992; 117:112-16.
5. Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, et al. A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 36: 145-58.
6. Murray BE. Editorial response: What can we do about vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 1995; 20: 1134-6.
7. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant enterococci. Emerg Infect Dis 1998; 4: 37-47.
8. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000; 342: 710-21.
9. Bratcher DF. Vancomycin-resistant enterococci in the pediatric patient. Pediatr Infect Dis 2001; 20: 621-2.
10. Maniatis AN, Pournaras S, Kanellopoulou M, Kontos F, Dimitroulia E, Papafrangas E, Tsakris A. Dissemination of clonally unrelated erythromycin and glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* isolates in a tertiary Greek hospital. J Clin Microbiol 2001; 39: 4571.
11. Saka V, Tsiodras T, Galani L, et al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Infect 2007; 10.1111/j.1469-0691.2007.01840.x
12. Ashkenazi S, Even-Tov S, Sarma Z, et al. Uropathogens of various childhood populations and their antibiotic susceptibility. Pediatr Infect Dis 1991; 10: 742-6.
13. Davies H, Jones E, Sheng R, et al. Nosocomia urinary tract infections at a pediatric hospital. Pediatr Infect Dis 1992; 11: 349-54.
14. Murray BE. The life and times of the enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990; 146: 1549-51.
15. Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O, et al. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. BMJ 1999; 318: 770-1.
16. Bitsori M, Maraki S, Raissaki M, et al. Community acquired enterococcal urinary tract infections. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1583-6.
17. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics 1999; 103: e39.

18. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, et al. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Pediatrics* 2002; 109: 931-43.
19. Johnson DH, Rosenthal A, Nadas AS. Bacterial endocarditis in children under 2 years of age. *Am J Dis Child* 1995; 129: 183-6.
20. Sandoe JA, Witherden IR, Au-Yeung HGC, Kite P, Kerr KG, Wilcox MH. Enterococcal intravascular catheter-related bloodstream infection: management and outcome of 61 consecutive cases. *J Antimicrob Chemot* 2002; 50: 577-82.
21. Das I, Gray J. Enterococcal bacteremia in children: A review of seventy-five episodes in a pediatric hospital. *Infect Dis J* 1998; 17: 1154-8.
22. Boulanger JM, Ford-Jones EL, Matlow AG. Enterococcal bacteremia in pediatric institution: A four year review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 847.
23. Butler KM. Enterococcal Infection in Children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17: 128-39.
24. Barie PS, Christou NV, Dellinger EP, et al. Pathogenicity of the enterococcus in surgical infections. *Ann Surg* 1990; 212: 155-9.
25. Brook I. Intra-abdominal, retroperitoneal, and visceral abscesses in children. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 265-73.
26. Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 73-7.
27. Lucas da Silva PS, Neto HM, Sejas LM. Successful Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcus Ventriculitis in a Child. *BJID* 2007; 11: 297-9.
28. Nagai K, Yuge K, Ono E, et al. Enterococcus faecium meningitis in a child. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13: 1016-7.
29. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, et al. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine* 2003; 82: 346-64.
30. McNeeley DF, Saint-Louis F, Noel GJ. Neonatal enterococcal bacteremia: An increasingly frequent event with potentially untreatable pathogens. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15: 800-5.
31. Sohn AH, Garret DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 2001; 139: 821-7.
32. Gold H. Vancomycin-resistant enterococci: Mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis* 2000; 33: 210-9.
33. Lambiase A, Del Pezo M, Piazza O, Petagna C, De Luca C, Rossano F. Typing of Vancomycin-resistant enterococcus faecium strains in a cohort of patients in an Italian intensive care unit. *Infection* 2007; DOI 10.1007/s15010-007-6288-4.
34. Vural T, Şekericioğlu AO, Ögünç D, ve ark. Vankomisine dirençli E. faecium suşu. *Ankem Derg*, 1999; 13: 1 – 5.
35. Başustaoğlu A., Özyurt M., ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen glikopeptid dirençli E. faecium. *Flora* 2000; 5: 142-7.
36. Çetinkaya Y., Falk P., Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 686 – 707.
37. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 183 – 7.
38. Pest V, Tallon CS, Sanchez A, et al. Epidemiological, microbiological, clinical and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin-resistant Enterococcus species. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2000; 19: 742 – 9.
39. Tan TQ. Update on the use of linezolid. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:955-6.
40. Bozdogan B, Esel D, Whitener C, Frederick AB, Appelbaum PC. Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strain isolated at the Hershey Medical Center. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:864-8.
41. Bozdogan B,Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:113-9.
42. Bostic GD, Peri MB, Thal LA, Zervos MJ. Comparative in vitro and bactericidal activity of oxazolidinone antibiotics against multidrug-resistant enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:109-12.
43. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S153-S157.
44. Narang M, Gomber S, Linezolid. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 1129-32.
45. Jones RN, Ballou CH, Douglas JB, the ZAPS study group medical centers. Multi-laboratory assessment of the linezolid spectrum of activity using the Kirby-Bauer disk diffusion method: report of the zyvox antimicrobial potency study (ZAPS) in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40:59-66.
46. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; 36:159-68.
47. Saiman L, Goldfareb J, Kaplan SA, Wible K, Edege-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB.. Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S193-S200.
48. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Haematological effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2723-6.
49. Sader HS, Streit JM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centres: results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (9): 844-52.
50. Macsini EM, Bonten MJ. Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2005;Suppl: 43-56.
51. Centers for Disease Control and Prevention: Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2006; 1-74.