

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOK SUŞLARININ METİSİLİN VE GLİKOPENİD ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIĞI

**İşıl FİDAN¹, Füsun MUT BEĞENDİK¹, Dilek ERER², Sevgi TÜRET¹,
Nedim SULTAN¹**

ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 44 *Staphylococcus aureus*, 56 koagülaz negatif stafilocok (KNS) suşunun in-vitro glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığı disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. *S.aureus* suşlarının 37'si (% 66), KNS'lerin 24'ü (% 55) metisiline dirençli olarak bulunmuştur. Suşların hiçbirinde vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. Sonuç olarak, glikopeptid antibiyotiklerin özellikle nozokomial infeksiyonların tedavisinde güvenilir bir seçenek olarak kullanılabileceği bir kez daha belirlenmiştir.

SUMMARY

Methicillin and glycopeptide antibiotics susceptibility of staphylococci isolated from various clinical specimens.

The in vitro activity of glycopeptide antibiotics against 44 *Staphylococcus aureus*, 56 coagulase-negative staphylococci (CNS) isolated from various clinical specimens was investigated by disk-diffusion and microdilution methods. Thirty-seven (66%) of 44 *S.aureus*, fifty-six (55%) of CNS were resistant to methicillin. None of the strains were found to be resistant to vancomycin and teicoplanin. In conclusion, glycopeptide antibiotics can be used as a reliable alternative antibiotics for the treatment of nosocomial infections especially.

GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) hem toplumda kazanılmış ve hem de nozokomial infeksiyonlarda önemli etkenler arasındadır (7). KNS'lar deri ve muköz membranların normal florasında bulunan, virulansları düşük bakterilerdir. Ancak son yıllarda özellikle nozokomial infeksiyonlarda gerçek patojenler olarak izole edilmektedirler (8).

1950'li yıllarda penisiline dirençli *S.aureus* hastane suşlarının artmasıyla *S.aureus* infeksiyonlarının tedavisi ciddi bir problem oluşturmaya başlamıştır. Tetrasiklin, eritromisin ve diğer terapötik alternatiflerin kullanımı bu ajanlara da dirençli *S.aureus* suşlarının ortayamasına neden olmuştur (3). Pek çok merkezde hastanede yatan hastaların % 40 ile % 80'inde çoklu direnç gösteren *S.aureus* suşlarının kolonize olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar farmakologları spesifik antistafilocokal aktiviteye sahip yeni ajanların bulunması

Gazi Üniversitesi Tip Fakültesi; 1- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2- Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara.

icin harekete geçirmiştir. Bu ajanlardan ikisi glikopeptid antibiyotikler olarak bilinen vankomisin ve teikoplanindir.

1956 yılında kullanıma sunulan vankomisin, *Amycolatopsis orientalis*'den elde edilmiş büyük bir moleküldür. Molekül büyülüğu nedeniyle Gram negatif bakteriler vankomisine duyarsız veya intrensek dirençlidir (5). Vankomisin özellikle periton diyalizi, hemodializ, kateter ve implantlı hastalar gibi çoklu dirençli Gram pozitif türlerle infeksiyon için risk altında olan hastalarda terapötik ve profilaktik amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Bu yaygın kullanımına bağlı olarak direnç problemi ortaya çıkmaya başlamıştır.

İlk kez 1978'de tanımlanan teikoplanin, *Actinoplanes teichomyceticus*'dan elde edilmiştir. Yapısı vankomisine ve daha çok yine bir glikopeptid antibiyotik olan ristosetine benzer (10). Vankomisinden daha büyük bir moleküldür. Yan etkilerinin daha az olması ve kullanım kolaylığı nedenleri ile, vankomisine göre daha avantajlıdır. Stafilocoklarda teikoplanin direnci 1986'dan itibaren, kullanımına girmesinden birkaç yıl sonra ve vankomisin direncinden önce bildirilmiştir (5).

Glikopeptid antibiyotikler şeker olarak N-asetil-D-glikozamin ve D-mannozu aminoasit zincirleri içeren aglikanlardır (5). Her iki glikopeptid antibiyotik de Gram pozitif bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptidlerin terminal D-alanil-D-alanın dizisine bağlanarak transglikozilasyonu ve peptidoglikan sentezini inhibe ederler (3).

Çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinden gönderilen klinik örneklerden infeksiyon etkeni olarak izole edilen 100 stafilocok suşunun glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığının ve metisilin direnci ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinden Kasım 1997 - Ocak 1999 tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden nozokomial infeksiyon etkeni olarak izole edilen 100 stafilocok suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Hastanın hastaneye yattışından veya hastaneden çıkışından 72 saat sonra ya da herhangi bir ameliyat sonrası ortaya çıkan infeksiyonlar nozokomial infeksiyon olarak kabul edilmiştir (6). Suşların 35'i yara, 19'u kan, 12'si kateter ucu, 10'u idrar, 8'i peritoneal sıvı, 7'si balgam, 5'i burun, 4'ü boğaz kültürü örneklerinden izole edilmiştir.

Suşların metisilin duyarlılığı oksasilin diskı ile (Oxoid) NCCLS'ın önerilerine göre disk difüzyon yöntemiyle 35°C'de 24 saat inkübe edilerek; vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleriyle belirlenmiştir (2,9). Glikopeptid antibiyotikler için dilüsyon aralıkları 256-0.06 µg/ml arasında hazırlanmıştır. Vankomisin için dirençlilik sınırı ≥32 µg/ml, duyarlılık sınırı ≤4 µg/ml; teikoplanin için dirençlilik sınırı ≥32 µg/ml, duyarlılık sınırı ≤8 µg/ml olarak kabul edilmiştir. Disk difüzyon yönteminde oksasilin için zon çapı ≤10 mm olanlar dirençli, ≥13 mm olanlar duyarlı; vankomisin için ≤9 mm olanlar dirençli, ≥12 mm olanlar duyarlı; teikoplanin için ≤10 mm olanlar dirençli, ≥14 mm olanlar duyarlı olarak kabul edilmiştir (10).

BULGULAR

İncelenen 44 *S.aureus* suşunun 24'ü (% 55); 56 KNS suşunun 37'si (% 66) metisiline dirençli olarak tespit edilmiştir.

100 stafilocok suşunun tamamı vankomisin ve teikoplanine duyarlı olarak bulunmuştur. Glikopeptid antibiyotikler için yapılan disk difüzyon ve mikrodilüsyon duyarlılık yön-

temlerinin sonuçları birbirine paralel olarak belirlenmiştir.

Glikopeptid antibiyotiklerin stafilocok suşlarında MIC_{50} , MIC_{90} değerleri ve MIC aralıkları tabloda verilmiştir.

Tablo. Glikopeptid antibiyotiklerin stafilocok suşları için MIC_{50} ve MIC_{90} değerleri ve MIC aralıkları ($\mu\text{g}/\text{ml}$).

Bakteri	n	Antibiyotik	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC aralığı
MDSA	20	Vankomisin	0.12	0.25	<0.12-4
		Teikoplanin	0.12	0.5	<0.12-4
MRSA	24	Vankomisin	0.25	1	<0.12-4
		Teikoplanin	0.25	2	<0.12-4
MDKNS	19	Vankomisin	0.12	1	<0.12-4
		Teikoplanin	0.25	2	<0.12-4
MRKNS	37	Vankomisin	0.25	1	<0.12-4
		Teikoplanin	0.12	1	<0.12-4

MDSA: Metisiline duyarlı *S.aureus*; MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus*; MDKNS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok; MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok.

TARTIŞMA

S.aureus ve KNS'ler son yıllarda nozokomiyal bakteriyemi, kateter, prostetik kalp kapakları gibi yabancı cisim infeksiyonlarının önemli etkenleri olarak izole edilmektedir (3). Stafilocok suşlarında metisilin direncinin belirlenmesi tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Çünkü metisiline dirençli stafilocok suşları aynı zamanda tüm beta-laktam antibiyotiklere de dirençlidir (2). Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen KNS'in önemli bir özelliği metisilin ve diğer ilaçlara direnç göstergeleridir (8). Bu nedenle özellikle metisiline dirençli stafilocok suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde glikopeptid antibiyotikler en güvenli antibiyotiklerdir.

Glikopeptid antibiyotiklerin stafilocokal infeksiyonlardaki güçlü etkisine rağmen son yıllarda çeşitli çalışmalarda dirençli suşların izole edildiği bildirilmektedir (3). Yine özellikle hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen KNS'lerin teikoplanin direncine ait yarınlar yapılmaktadır (8).

Çalışmamızda incelenen 100 stafilocok suşunun metisilin direnci *S.aureus* için % 55, KNS için % 66 oranlarında bulunmuştur. Bu oranların yüksekliğinin nedeni stafilocok suşlarının yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilmesi olabilir. Yine incelenen bu 100 stafilocok suşunun hiçbirinde vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır.

Vankomisin 30 yıldan daha uzun bir süredir klinik kullanımındamasına rağmen önemli bir direnç gelişimi olmamıştır. Ancak 1985 yılından bu yana özellikle İngiltere, Fransa, ABD'den vankomisine dirençli bakteriler bildirilmeye başlanmıştır (9). Çalışmamızda vankomisin için MIC aralıkları $<0.12 \mu\text{g}/\text{ml}$ ile $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ arasında saptanmıştır. Del Bene ve ark. (5) bu değerleri $0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ ile $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ arasında bildirmiştir.

Teikoplanin plazma yarı ömrünün daha uzun olması, hem intramusküller, hem intraveneöz olarak kullanılabilmesi, nefrotoksik ve ototoksik yan etkilerinin daha az olması gibi

vankomisine oranla daha fazla avantajlara sahip olduğundan, diğer antibiyotiklere dirençli Gram pozitif kokların neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (5). Teikoplanin stafilocoklara karşı vankomisine benzer oranda etkilidir. Ancak son yıllarda teikoplanine dirençli suşlar bildirilmektedir (5). Cercenado ve ark. (3) nozokomiyal hastalık etkeni olarak belirlenen 4458 *S.epidermidis* suşunun 14'tünde, diğer 1355 adet KNS suşunun 18'inde teikoplanine direnç tespit etmişlerdir. Del Benne ve ark. (5) *S.haemolyticus* suşlarının teikoplanine, vankomisinden 4-8 kat daha fazla dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda teikoplanin MIC aralıkları <0.12 µg/ml ile 4 µg/ml arasında bulunmuştur. Sünbüllü ve ark. (11)'nın çalışmasında bu değerler 0.06 µg/ml ile 4 µg/ml arasında bulunmuştur. İnceledikleri 102 stafilocokun 62'sinde metisiline direnç tespit edilirken, vankomisin ve teikoplanine dirençli suş saptanmamıştır. Aynı şekilde Arslan ve ark. (1) 100 stafilocok suşunda teikoplanin ve vankomisin direnci tespit etmemişlerdir. Sünbüllü ve ark. (11) vankomisin MIC₅₀ değerlerini MRSA için 1 µg/ml; MDSA için 1 µg/ml; metisiline duyarlı KNS için 1 µg/ml; metisiline dirençli KNS için 1 µg/ml; teikoplanin MIC₅₀ değerlerini tüm suşlar için 0.2 µg/ml olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda alınan sonuçlar tabloda gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki sonuçlar diğer çalışmalarla oldukça uyumludur. Ayrıca çalışmamızda metisilin direncinin stafilocoklar arasında glikopeptid duyarlılığı açısından anlamlı bir farklılığa neden olmadığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda da gözlendiği gibi glikopeptid antibiyotiklere direnç gelişimi yaygın bir problem gibi gözlenmemektedir, ancak glikopeptid dirençli stafilocok ve enterokoklar diğer tüm antibiyotiklere de dirençli olduğundan büyük önem taşımaktadır (4).

Glikopeptid antibiyotikler metisilinle duyarlı ve dirençli tüm stafilocokların tedavisinde güvenle kullanılabilecek antibiyotiklerdir. Glikopeptid direnci çok önemli bir problem oluşturmamasına rağmen uygun hastalar seçilmemişti ve diğer antibiyotiklere duyarlılık sonuçları beklenmeden ilk aşamada bu tür antibiyotiklerin kullanımının ileride direnç problemini de beraberinde getireceği düşünülmüş olarak glikopeptid antibiyotiklerin son seçenek olarak kullanılması gerekiği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Arslan H, Tunçbilek S, Nazher S: Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen stafilocoklarda glikopeptid antibiyotiklerin invitro etkinliği, *İnfeksiyon Derg* 12:347 (1998).
- 2- Bromfitt W, Hamilton MJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *N Engl J Med* 320:1188 (1989).
- 3- Cercenado E, Garcia-Leoni ME, Diaz MD, Sanchez-Carrillo C, Catalan P, Bernaldo De Quiros JCL: Emergence of teicoplanin resistant coagulase negative staphylococci, *J Clin Microbiol* 34:1765 (1996).
- 4- Çetinkaya Y, Ünal S: Glikopeptid antibiyotikler, *Flora* 2 (Ek 1):1 (1997).
- 5- Del Benne VE, John JF, Twitty JA; Lewis JW: Antistaphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin and other antimicrobial agents; the significance of methicillin resistance, *J Infect Dis* 154:349 (1986).
- 6- Garau J, Blanquer J, Cobo L, Corcia S, Daguerre M, de Latorre FJ, Leon C, Del Nogal F, Net A, Rello J: Prospective randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infection, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16:789 (1997).

- 7- Haverkorn MJ: Glycopeptide sensitivity of staphylococci, *J Infect* 27:335 (1993).
- 8- Johnson AP, Uttley AH, Woodford N, George RC: Resistance to vancomycin and teicoplanin; an emerging clinical problem, *Clin Microbiol Rev* 3:280 (1990).
- 9- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically*, NCCLS Documents M7-A3, Wayne (1997).
- 10- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test*, 6. baskı, Approved Standards M2-A6, NCCLS, Wayne (1997).
- 11- Sünbül M, Eroğlu C, Çınar T, Saniç A, Leblebicioğlu H: Stafilocok suşlarının vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12:77 (1998).