

Hastane Kaynaklı Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarında Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid ve Tigesiklin Duyarlılığının E-Test Yöntemiyle Değerlendirilmesi*

Evaluation of Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid and Tigecycline Susceptibilities of Nosocomial Methicillin-Resistant Staphylococcus Strains by E-Test

Tamer Sami PELİTLİ¹, Salih CESUR¹, Sami KINIKLI¹, Hasan IRMAK¹, Ali Pekcan DEMİRÖZ¹, Esra KARAKOÇ²

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

¹ Ankara Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara, Turkey.

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

² Ankara Training and Research Hospital, Microbiology and Clinical Microbiology Clinic, Ankara, Turkey.

* Bu çalışma 18. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (18-22 Nisan 2008, Barselona)'nde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 06.04.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 20.05.2011

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) values of vancomycin, teicoplanin, tigecycline and linezolid in 100 methicillin-resistant staphylococci [21 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and 79 methicillin-resistant coagulase negative staphylococcus (MR-CNS)] isolated as agents of nosocomial infection from patients at Ankara Training and Research Hospital between June 2005-March 2007. The MIC values for vancomycin, teicoplanin, linezolid and tigecycline were tested by E-test method (AB Biodisk, Sweden). For 21 MRSA strains MIC₅₀ and MIC₉₀ values were as follows: vancomycin 0.125 µg/ml and 1 µg/ml; teicoplanin 0.5 µg/ml and 3 µg/ml, linezolid 0.047 µg/ml and 0.19 µg/ml; tigecycline 0.094 µg/ml and 0.5 µg/ml, respectively. For 79 MR-CNS strains MIC₅₀ and MIC₉₀ values were as follows: vancomycin 0.5 µg/ml and 2 µg/ml; teicoplanin 2 µg/ml and 4 µg/ml; linezolid 0.125 µg/ml and 0.25 µg/ml; tigecycline 0.38 µg/ml and 0.5 µg/ml, respectively. No resistance to vancomycin, teicoplanin, tigecycline and linezolid were determined in methicillin-resistant staphylococcus strains isolated from the inpatients in our hospital. Among glycopeptides, MIC₅₀ and MIC₉₀ values of vancomycin were found to be lower than that of teicoplanin.

Key words: Nosocomial infection; methicillin-resistant staphylococcus; antibiotic susceptibility; E-test.

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Cebeci, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 595 3000, **E-posta (E-mail):** scesur89@yahoo.com

Sayın Editör,

Hastane kaynaklı *Staphylococcus aureus* ve koagülaz-negatif stafilokok (KNS) suşlarının çoğu metisiline dirençli olup, bu suşlar diğer birçok antibiyotiğe karşı da çoklu direnç göstermektedir. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve KNS (MRKNS) suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde uzun süreden beri glikopeptid grubunda yer alan vankomisin ve teikoplanin kullanılmaktadır^{1,2}. Son yıllarda yeni tedavi seçeneği olarak oksazolidinon grubunda yer alan linezolid ve glisiklin grubunda yer alan tigesiklin, özellikle vankomisine orta dirençli (VISA) ve dirençli *S.aureus* (VRSA) suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde alternatif antibiyotiklerdir³⁻⁵. Bu çalışmada, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatan hastalardan izole edilen ve nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan MRSA ve MRKNS suşlarında, tedavide kullanılan antibiyotiklerden vankomisin, teikoplanin ve yeni tedavi alternatiflerinden linezolid ve tigesiklinin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin E-test yöntemiyle belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, Haziran 2005-Mart 2007 tarihleri arasında, hastanemizde yatarak tedavi alan 93 hastadan izole edilen ve hastane enfeksiyonu olarak kabul edilen toplam 100 metisiline dirençli stafilokok suşu dahil edilmiştir. Her hastadan tek bir izolat veya farklı zamanlarda üreyen farklı tür izolatlar çalışmaya alınmıştır. Çalışmada 21 MRSA (10 kan, 4 yara, 3 apse, 1'er adet kateter, konjunktiva, plevra ve periton mayisi izolatu) ile 79 MRKNS (42 kan, 18 yara, 9 konjunktiva, 4 apse, 2'şer adet kateter, beyin omurilik sıvısı ve idrar izolatu) suşu değerlendirilmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları E-test yöntemiyle (AB Biodisk, İsveç) üretici firmanın önerileri doğrultusunda belirlenmiştir. MİK değeri linezolid için ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$; tigesiklin için ise ≤ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ olan suşlar duyarlı olarak kabul edilmiştir. MRSA ve MRKNS suşlarının vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda araştırılmıştır⁶.

Çalışmamızda, MRSA ve MRKNS izolatlarında çalışılan antibiyotiklerden hiçbirine karşı direnç tespit edilmemiştir. MRSA suşlarında MİK₅₀, MİK₉₀ değerleri ve MİK aralıkları sırasıyla; vankomisin için 0.125, 1 ve 256-0.016 $\mu\text{g/ml}$; teikoplanin için 0.50, 2 ve 256-0.016 $\mu\text{g/ml}$; linezolid için 0.21, 0.047 ve 256-0.016 $\mu\text{g/ml}$; tigesiklin için 0.28, 0.064 ve 256-0.016 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptanmıştır. MRKNS suşları için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ise sırasıyla; vankomisin için 0.50 ve 2 $\mu\text{g/ml}$; teikoplanin için 2 ve 4 $\mu\text{g/ml}$; linezolid için 0.125 ve 0.25 $\mu\text{g/ml}$; tigesiklin için 0.38 ve 0.5 $\mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiştir. Çalışılan antibiyotikler içinde hem MRSA hem de MRKNS izolatları için linezolidin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri en düşük bulunmuştur. Glikopeptid antibiyotikler birbiriyle karşılaştırıldığında da, vankomisinin teikoplanine göre daha düşük MİK değerine sahip olduğu izlenmiştir.

Metisiline dirençli stafilokok, *C.difficile* ve enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin kullanımındaki dramatik artış, vankomisine dirençli stafilokokların ortaya çıkışına önemli katkıda bulunmuştur. İlk kez 1997 yılında Japonya'dan vankomisin ve teikoplanine orta düzeyde dirençli (vankomisin MİK = 8 $\mu\text{g/ml}$) *S.aureus* (VISA) [diğer bir deyişle glikopeptide orta düzeyde dirençli *S.aureus* (GISA)] suşu bildirilmiştir⁷⁻⁹. İlk vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) suşu ise 2002 yılında ABD'den rapor edilmiştir⁹. Ülkemizde Küçükateş ve arkadaşları¹⁰, 66 MRSA suşunun tümünü; Sünbül ve arkadaşları¹¹ 80 MRSA ve 22 MRKNS suşunun tümünü; Güriz ve arkadaşları¹² da 116 MRSA suşunun tümünü vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulmuşlardır. Bu çalışmalarda vankomisin için MİK değeri 0.5-1 $\mu\text{g/ml}$ ^{10,12} aralığında, teikoplanin için ise 0.5-2 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁰ ve 2-4 $\mu\text{g/ml}$ ¹² aralığında tespit edilmiş; MİK değerleri kıyaslandığında vankomisinin etkinliği, teikoplaninden daha yüksek bulunmuştur¹⁰⁻¹². Diler ve arkadaşları¹³, 154 MRSA suşunda mikrodilüsyon yöntemiyle vankomisine dirençli suşa rastlamamış, ancak teikoplanine karşı %3 direnç tespit etmişlerdir. Karadenizli ve arkadaşlarının¹⁴ çalışmasında da %2 oranında teikoplanin direnci bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise metisiline dirençli 100 stafilokok suşunda (21 MRSA, 79 MR-KNS) vankomisin ve teikoplanine karşı direnç tespit edilmemiş; yukarıdaki çalışmalarda olduğu gibi bizim izolatlarımızda da vankomisin MİK değerleri teikoplanin MİK değerlerinden daha düşük bulunmuştur.

Linezolid ve tigesiklin duyarlılığı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; çeşitli araştırmacıların E-test yöntemiyle değerlendirdikleri farklı sayıdaki (80-100) MRSA ve/veya MRKNS suşlarının hiçbirisinde linezo-

lid ve/veya tigesikline karşı direnç saptamadığı görülmektedir¹⁵⁻¹⁷. Öksüz ve arkadaşları¹⁸ ise, E-test ve disk difüzyon yöntemleriyle 49 MRSA izolatının birinde ve 59 MRKNS izolatının ikisinde tigesiklin direnci saptamışlardır. Yurt dışında yapılan bir çalışmada, 453 *S.aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli) ile 442 KNS (metisiline duyarlı ve dirençli) suşunun hepsi tigesikline duyarlı; bir başka çalışmada ise 214 *S.aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli) ile 100 KNS (metisiline duyarlı ve dirençli) suşunun hepsi linezolide duyarlı olarak bildirilmiştir^{19,20}. Belçika ve Yunanistan'da yapılan benzer çalışmalarda da, sırasıyla 511 ve 98 adet MRSA suşu irdelenmiş ve tümünün tigesikline duyarlı olduğu saptanmıştır^{4,5}. Buna karşın Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada, 512 MRSA suşunun %4.9'u linezolide dirençli olarak bildirilmiştir²¹. Bizim çalışmamızda da, yukarıdaki birçok araştırıcının bulgularına benzer olarak, 21 MRSA ve 79 MRKNS suşunun hiçbirinde E-test yöntemiyle linezolid ve tigesikline karşı direnç saptanmamıştır. Sonuç olarak; antibiyotiklere direnç gelişiminin ve hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde, enfeksiyon kontrol önlemleri, antibiyotik duyarlılık sonuçlarının laboratuvara dayalı süveyansı ve akılcı antibiyotik kullanımının, yeni antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden daha önemli olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock), pp: 2069-99. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infection. N Engl J Med 1998; 339(8): 520-32.
3. Abb J. In vitro activity of linezolid, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, teicoplanin, moxifloxacin and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* comparative evaluation by the E-test and a broth microdilution method. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43(4): 319-21.
4. Denis O, Deplano A, Nonhoff C. In-vitro activities of ceftobiprole, tigecycline, daptomycin, and 19 other antimicrobials against methicillin-resistant *S.aureus* strains from a National Survey of Belgian Hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(8): 2680-5.
5. Souli M, Kontogidou E, Antoniadou A. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek Hospitals. J Antimicrob Chemother 2007; 59(4): 786-90.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri ed. Gür D). Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları. On sekizinci bilgi eki, M100-S18. 2008, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
7. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogenously resistant to vancomycin. Lancet 1997; 350(9092): 1670-3.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in United States 1997. MMWR 1997; 46(33): 765-6.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin in United States. MMWR 2002; 51(26): 565-7.
10. Küçükateş E, Kocazeybek B, Çakan H ve ark. Dört farklı merkezin cerrahi yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen stafilocok kökenlerinin vankomisin ve teikoplanine in vitro etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. İnfeksiyon Derg 2002; 16(4): 325-7.
11. Sünbül M, Eroğlu C, Çınar T, Saniç A, Leblecioğlu H. Stafilocok suşlarının vankomisin ve teikoplanine duyarlılıkları. ANKEM 1998; 12(1): 77-80.
12. Güriz H, Çiftçi E, Aysev AD. Metisiline dirençli ve metisiline duyarlı *S.aureus* suşlarının vankomisin ve teikoplanin için minimal inhibitör konsantrasyonlarının araştırılması. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 30 Mart- 3 Nisan 2003, İstanbul. Kongre Kitabı, s: 349.
13. Diler M, Kocabeyoğlu Ö, Birinci İ, Erdemoğlu A, Özbec A. Vankomisin ve teikoplaninin metisiline dirençli 252 stafilocok suşuna etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. ANKEM 1998; 12(4): 437-41.

14. Karadenizli AY, Katircioğlu I, Kılıçoğulları S, Bingöl R. *S.aureus* suşlarının metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. XIII. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi. 1-5 Haziran 1998, Antalya. Kongre Kitabı, s: 103.
15. Arslan U, Yüksekaya Ş, Işık F, Tuncer İ. Metisiline dirençli *S.aureus* suşlarının linezolid ve tigesikline in-vitro duyarlılığı. *Ankem Derg* 2006; 20(4): 210-3.
16. Ertek M, Yazgı H, Aktaş E. Sensitivity of methicillin-resistant staphylococci to linezolid and some other antimicrobial agents. *Mikrobiyol Bul* 2003; 37(4): 235-40.
17. Afşar İ, Kurultay N, Şener AG, Yurtsever SG. In vitro susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to linezolid by E-test method. *ANKEM* 2009; 23(2): 51-3.
18. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları. *ANKEM* 2009; 23(2):71-7.
19. Kronvall G, Karlsson I, Walder M. Epidemiological MIC cut-off values for tigecycline calculated from E-test MIC values using normalized resistance interpretation. *J Antimicrob Chemother* 2006; 12(3): 151-9.
20. Simonsen GS, Bergh K, Bevanger L. Susceptibility to quinupristin-dalfopristin and linezolid in 839 clinical isolates of gram-positive cocci from Norway. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(4): 254-8.
21. Baddour MM, Abuelkheir MM, Fatani AJ. Trends in antibiotic susceptibility patterns and epidemiology of MRSA isolates from several hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5: 30.