

KANDAN İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİNİN ETKİNLİĞİ*

Dilara ÖĞÜNÇ, Dilek ÇOLAK, Mehmet Bakır SAYGAN, Sibel GÖKAY, Gözde ÖNGÜT, Tümer VURAL, Meral GÜLTEKİN

ÖZET

NCCLS önerileri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemi uygulanarak 100 *S. aureus* suşunda glikopeptid direnci araştırılmıştır. Suşların hiçbirinde vankomisin ve teikoplanin direnci bulunmamıştır. Vankomisinin MIC₅₀ ve MIC₉₀, teikoplaninin MIC₅₀ değerleri MRSA ve MSSA suşları için aynı bulunmuşken, MRSA suşlarına teikoplaninin MIC₉₀ değeri MSSA suşlarına olanın iki katı bulunmuştur.

Sonuç olarak, vankomisin ve teikoplanin, *S. aureus*'un etken olduğu bakteremilerin tedavisinde en etkili antibiyotikler olma özelliklerini sürdürmektedirler.

SUMMARY

The efficacy of vancomycin and teicoplanin for blood isolates of S. aureus.

A total of 100 *S. aureus* blood isolates were investigated for their sensitivity to glycopeptide antibiotics by microdilution method as recommended by the NCCLS. No resistance was found for vancomycin and teicoplanin. The MIC₅₀ and MIC₉₀ values of vancomycin and MIC₅₀ values of teicoplanin for MRSA and MSSA strains were found to be same, while the MIC₉₀ value for MRSA strains was two fold higher than that for MSSA strains.

In conclusion, vancomycin and teicoplanin are still are most efficient antibiotics in the treatment of infections for *S. aureus* bacteremia.

GİRİŞ

Son yıllarda, bakteremilerin etiolojisinde Gram pozitif koklar artış göstermekte olup, bunların çoğunu da stafilokok türleri oluşturmaktadır (6,7,8,16,29,36,37). İnsanoğlunun penisilin keşfi ile başlattığı savaşta, stafilokoklar da enzimleri ile saflarını korumaya devam etmektedirler. Öyle ki, 1944 yılında penisilinaz yapımı ile başlayan bu karşı koyuşun bugün gelinen noktada stafilokoklar çoklu antibiyotik direnci gösteren, tedavileri zor olan "sorun" mikroorganizmalar konumundadırlar (10,11,33,35).

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarının etken olduğu infeksiyonların tedavisinde tüm beta-laktam antibiyotikler ve yanı sıra çoklu direnç nedeniyle diğer grup antibiyotiklerin de seçilememesi sonucunda, günümüzde bu infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak glikopeptid antibiyotikler kullanılmaktadır (4,13,25,32).

Vankomisin 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır, ancak ototoksik ve nefrotoksik

* 13. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (1-5 Haziran 1998, Antalya). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

olan bu glikopeptidin yan etkileri ve uygulama zorluğu, bu grubun yeni bir üyesinin tedavi alanına girmesine neden olmuştur. 1970'li yılların sonlarında, *Actinoplanes teichomyces*'dan elde edilen teikoplanin, 1984 yılında klinik kullanım alanına sunulmuş olup, yurdumuzda da 1997 yılından bu yana kullanılmaktadır. Vankomisine göre yan etki azlığı ve uygulama kolaylığı avantajları olan teikoplaninin bu özellikleri hastane dışında da "gereksiz uygulama" riskini beraberinde getirmiş ve "uygun olmayan gereksiz kullanım" direnç sorununu doğurmuştur (4).

Diğer taraftan, MRSA suşlarında vankomisine duyarlılığın da azaldığı yolunda yayınlar vardır (11,17,23,27).

Bakteremiler, yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle, hem klinisyenlerin, hem de laboratuvar hekimlerinin önemle üzerinde durdukları, etken ve antibiyotik direnç özelliklerini dikkatle izledikleri konuların başında gelmektedir. Biz de, bu amaçla, bakteremi etkeni olarak soyutladığımız *S. aureus* suşlarına vankomisin ve teikoplaninin in-vitro aktivitelerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'nde her biri ayrı hastaya ait kan kültürlerinden izole edilen toplam 100 *S. aureus* suşu ile çalışılmıştır.

Suşlarda, metisilin direnci, oksasilin tarama testi ile araştırılmıştır (31). Otuzsekiz suş MRSA, 62 suş metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) özelliğindedir.

Glikopeptid antibiyotiklerin in-vitro etkinliğinin araştırılması amacıyla, vankomisin (Lilly) ve teikoplanin (Hoechst) etken maddelerinden potenslerine göre ikişer kat artan seri dilüsyonlar hazırlanarak, NCCLS önerileri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemi uygulanmıştır. Vankomisin için duyarlılık ve dirençlilik sınırı $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ ve $\geq 32 \mu\text{g/ml}$; teikoplanin için $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ ve $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ olarak alınmıştır (24).

Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır.

BULGULAR

Vankomisin ve teikoplaninin MRSA ve MSSA suşlarına in-vitro etkinliği tabloda gösterilmiştir. Suşların tümü vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur.

Tablo. Kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarında vankomisin ve teikoplaninin MIC değerleri ($\mu\text{g/ml}$).

Bakteri (n: 100)	Vankomisin		Teikoplanin	
	MIC aralığı	MIC _{50/90}	MIC aralığı	MIC _{50/90}
MSSA (n: 62)	0.125-1	0.125/0.5	0.125-2	0.125/0.25
MRSA (n: 38)	0.125-1	0.125/0.5	0.125-2	0.125/0.5

TARTIŞMA

Stafilkoklarda metisilin direnci tüm dünyada olduğu gibi, yurdumuzda da önlenemez bir şekilde giderek artan bir problemdir (1,35,36). Bu olguların tedavisinde seçenek, glikopeptid antibiyotiklerdir. Vankomisin ve teikoplanin, benzer kimyasal yapıları ve spektrumları ile bu amaçla kullanılan glikopeptidlerdir (12,13,25). Bizim serimizde, gerek MRSA, gerekse MSSA suşlarında glikopeptid direnci gözlenmemiştir. Arslan ve ark. (1), Aslan ve ark. (2), Baykan ve ark. (3), Diler ve ark. (9), Kurultay ve ark. (19), Sönmez ve ark. (28), Sümbül ve ark. (30), Ulusoy ve ark. (35) da, *S. aureus* suşlarında vankomisin direnci saptamadıklarını belirtmişlerdir. Bilgilerimize göre, yurdumuzda ilk kez Gülay ve ark. (14) *S. aureus* suşlarında vankomisine duyarlılığın azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında 95 MRSA suşunda agar tarama yöntemi ile vankomisin direnci araştırmışlar ve 5'inin vankomisin MIC değerlerini $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ olarak bulmuşlardır.

S. aureus suşlarında vankomisine direnç sorunu, dünyada ilk kez 1996 yılında Japonya'dan bildirilmiştir (17). Bu ilk suş ve ardından ABD'den bildirilen suşlarda vankomisine orta derecede direnç söz konusudur. Suşların MIC değerleri $8-16 \mu\text{g/ml}$ 'dir (11,17,23,27). Bugün, maalesef "vancomycin intermediate level resistant" *S. aureus* (VISA) tanımı literatürde yerini almıştır ve bu uyarılar çok yakında "vancomycin resistant *S. aureus*" (VRSA) suşlarının da görülebileceğinin alarımını vermektedir (10).

Araştırmamızda hem MRSA, hem de MSSA suşlarının vankomisin için MIC_{50} ($0.125 \mu\text{g/ml}$) ve MIC_{90} değerleri ($0.5 \mu\text{g/ml}$) diğer araştırma sonuçları ile benzer şekilde düşük bulunmuştur. Ancak, Turco ve ark. (34), tekrarlayan MRSA bakteremisi nedeniyle uzun süre vankomisin tedavisi alan hastada, etken olan *S. aureus* suşunda vankomisine duyarlılığın azaldığını (MIC: $8 \mu\text{g/ml}$) yayınlamışlardır. Bu nedenle, sadece tanı koyarken etken izolasyonu ve antibiyogram yeterli olmayıp, hastaların izleminde mikrobiyolojik değerlendirme de gereklidir. Vankomisin tedavisi alacak ve alan hastalarda, "toleran suş" riski nedeniyle sadece disk difüzyon yöntemi ile yetinilmemeli, vankomisin duyarlılığı MIC ile ifade edilmelidir (21). Dünyada *S. aureus*'larda vankomisine duyarlılığın azaldığını ilk kez saptayan Japon grup, ayrıca *S. aureus* suşlarında heterojen direncin de araştırılmasını önermektedirler (15).

Laboratuvar koşullarında araştırmacılar, vankomisine yüksek düzeyde dirençli (MIC: $100 \mu\text{g/ml}$), *S. aureus* suşu elde etmişlerdir (26). *S. aureus* suşlarında vankomisin direncinin sadece laboratuvar koşullarında elde edilebilmesi, hasta izolatlarında direncin olmaması için; dünyanın çeşitli yerlerinden gelen bu uyarıların dikkate alınarak, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması gerekmektedir.

Teikoplaninin serum yarılanma ömrünün daha uzun olması, i.m. uygulanabilirliği, yan etkilerinin daha az olması, bu antibiyotiğe glikopeptid seçiminde öncelik sağlamıştır (32). Ancak önceleri koagülaz negatif stafilkoklarda saptanan teikoplanin direnci (33), günümüzde *S. aureus* suşlarında da gözlenmektedir (20). Serimizde teikoplanin direnci gözlenmemiştir. Ancak, yurdumuzda *S. aureus* suşlarında % 3-5 oranlarında teikoplanin direnci bildirilmiştir (3,9,28). Hastanede yatmayan hastalarda teikoplaninin kullanılabilirliği bu sorunu artıracaktır. Üstelik, teikoplanin *S. aureus* suşlarında vankomisine direnci de indükleylebilir. Tedavi sırasında direnç gelişebileceği de dikkate alınmalıdır. Nitekim, *S. aureus* septisemili bir hastanın tedavisi sırasında MIC düzeyinde artış saptanmış, gelişen direnç nedeniyle teikoplanin tedavisine yanıt alınamamış ve hastanın tedavisine vankomisin ile devam edilmiştir (22). Yine benzer şekilde, Kaatz ve ark. (18) da, *S. aureus* endokarditi tedavisi sırasında gelişen teikoplanin direnci bildirmişlerdir. Bu nedenlerden dolayı, teikop-

lanin tedavisi sırasında da hastanın mikrobiyolojik izlemi şarttır (5).

Araştırmamızda, teikoplanin için MIC₉₀ değeri MRSA suşlarında 0.5 µg/ml, MSSA suşlarında 0.25 µg/ml olarak bulunmuştur. Ancak, bu değerlerin istatistiksel bir anlamı olmayıp, sadece gelecekteki değerlendirmelerimizde dikkate alınması gerekebilecek bir bulgudur. Nitekim, teikoplanin in-vitro aktivitesinin değerlendirildiği geniş serilerde de, söz konusu glikopeptidin MRSA ve MSSA suşları üzerine etkisi benzer bulunmuştur (13,32).

Sonuç olarak, araştırmamızda *S. aureus* suşlarında vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır, ancak çeşitli yayınlar bu alanda da direnç gelişiminin ilk uyarılarını vermektedir. Bu seçkin antibiyotiklerin kullanımında özenli olunması ve gerek tedavi öncesi, gerekse tedavi sırasında hastaların mikrobiyolojik yönden de yakın izlemi önemli ve gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1- Arslan H, Tunçbilek S, Nazlıer S: Nosokomial infeksiyon etkeni olarak izole edilen stafilokoklarda glikopeptid antibiyotiklerin etkinliği, 8. Türk Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Özet Kitabı s. 784, Antalya (1997).
- 2- Aslan G, Seyrek A, Ulukanlıgil M, Özbilge H: Şanlıurfa yöresinde izole edilen stafilokok suşlarında metisilin direnci, *ANKEM Derg* 12:474 (1998).
- 3- Baykan M, Sütçü A, Altındış M, Baysal B: Teikoplanin ve vankomisinin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına in-vitro etkinliklerinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 11:93 (1997).
- 4- Brogden RN, Peters DH: Teicoplanin: A reappraisal of its antimicrobial activity pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, *Drugs* 47:823 (1994).
- 5- Brunet F, Vedel G, Dreyfus F, Vaxelaire JF, Giraud T, Schremmer B, Monsallier JF: Failure of teicoplanin therapy in two neutropenic patients with staphylococcal septicemia who recovered after administration of vancomycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:145 (1990).
- 6- Bryan CS, Homung CA, Reynolds KL, Brenner ER: Endemic bacteremia in Colombia, South Carolina, *Am J Epidemiol* 123:113 (1986).
- 7- Çolak D, Günseren F, Şekercioğlu AO, Felek R, Gültekin M, Mamikoğlu L, Vural T: Toplum ve hastane kaynaklı bakteremilerden sıklıkla izole edilen bakteriler, *Hastane Enfeksiyonları Derg* 2:50 (1998).
- 8- Darouiche RO, Musher DM: Editorial response: Increasing rates of *Staphylococcus aureus* bacteremia - A medical device is merit in disguise and methicillin resistance in merely avice, *Clin Infect Dis* 23:260 (1996).
- 9- Diler M, Kocabeyoğlu Ö, Birinci İ, Erdemoğlu A, Özbek A: Vankomisin ve teikoplaninin metisiline dirençli 252 stafilokok suşuna etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, *ANKEM Derg* 12:437 (1998).
- 10- Domin MA: Highly virulent pathogens - a post antibiotic era?, *Br J Theatre Nur* 8:14 (1998).
- 11- Ehlert K: Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus*-molecular basis, novel targets and antibiotic therapy, *Curr Pharm Des* 5:45 (1999).
- 12- Goryzynski EA, Amsterdam D, Beam TR, Rotstein C: Comparative in vitro activities of teicoplanin, vancomycin, oxacillin, and other antimicrobial agents against bacteremic isolates of gram positive cocci, *Antimicrob Agents Chemother* 33:2019 (1989).
- 13- Greenwood D: Microbiological properties of teicoplanin, *J Antimicrob Chemother* 21:1 (1988).

- 14- Gülay Z, Atay T, Yuluğ N: Staphylococcus aureus suşlarında vankomisin direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 12:101 (1998).
- 15- Hanaki H, Inaba Y, Sasaki K, Hiramatsu K: A novel method of detecting Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin (hetero-VRSA), *Jpn J Antibiot* 51:521 (1998).
- 16- Herwalt LA, Wenzel RP: Dynamics for hospital-acquired infection, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, Sixth edition" kitabında s. 169, American Society for Microbiology, Washington (1995).
- 17- Hiramatsu K, Hanaki H: Methicillin resistant S. aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemother* 40:135 (1997).
- 18- Kaatz GW, Seo SM, Dorman NJ, Lerner SA: Emergence of teicoplanin resistance during therapy of Staphylococcus aureus endocarditis, *J Infect Dis* 162:103 (1990).
- 19- Kurultay N, Özer P, Türker M: Metisilin dirençli koagulaz negatif stafilokok suşlarında vankomisin için makrodilüsyon, mikrodilüsyon ve E test yöntemlerinin karşılaştırılması, 8. *Türk Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Program ve Özet Kitabı s. 479, Antalya (1997).
- 20- Mainardi JL, Shlaes DM, Georing RV, Shales JH, Acar JF, Goldstein FW: Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strain of Staphylococcus aureus, *J Infect Dis* 171:1646 (1995).
- 21- Maj J, Shannon K, King A, French G: Glycopeptide tolerance in Staphylococcus aureus, *J Antimicrob Chemother* 12:189 (1998).
- 22- Manquat G, Croize J, Stahl JP, Meyran M, Hirtz P, Micoud M: Failure of teicoplanin treatment associated with an increase in MIC during therapy of Staphylococcus aureus septicaemia, *J Antimicrob Chemother* 29:731 (1992).
- 23- Martin R, Wilcox KR: National Center for Infectious Disease, CDC, *Morbidity and Mortality Weekly Report* 46:765 (1997).
- 24- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eight Informational Supplement, *NCCLS document M7-A4, MIC Testing*, NCCLS, Villanova (1998).
- 25- Shea KW, Cunha BA: Teicoplanin, *Med Clin North Am* 20:833 (1995).
- 26- Sieradzki K, Tomasz A: A highly vancomycin-resistant laboratory mutant of Staphylococcus aureus, *FEMS Microbiol Lett* 142:161 (1996).
- 27- Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, Tenover FC, Zervos MJ, Band JD, White E, Jarvis JVR: Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. Glycopeptid Intermediate Staphylococcus aureus Working Group, *N Engl J Med* 340:493 (1999).
- 28- Sönmez E, Durmaz B, Çınar V, Taştekin N, Köroğlu M: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarında teikoplanin ve vankomisin in vitro aktivitelerinin karşılaştırılması, 3. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri* kitabı s. 313, İzmir (1997).
- 29- Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO: Nosocomial and community-acquired Staphylococcus bacteremia from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance, *Clin Infect Dis* 23:255 (1996).
- 30- Sünbül M, Eroğlu C, Çınar T, Hökelek M, Leblebicioğlu H: Stafilokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin duyarlılığını belirlemede buyyonda mikrodilüsyon ve E-test yöntemlerinin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 12:483 (1998).
- 31- Swenson JM, Hindler JA, Peterson LR: Special tests for detecting antibacterial resistance, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, Sixth edition" kitabında s. 1356, American Society for Microbiology, Washington (1995).

- 32- Trautmann M, Wiedeck H, Rahnke M, Oethinger M, Marre R: Teicoplanin: 10 years of clinical experience, *Infection* 22:430 (1994).
- 33- Tripodi MF, Attanosio V, Adinolfi LE, Florio A, Cione P, Cuccurullo S, Utili R, Ruggerio G: Prevalence of antibiotic resistance among clinical isolates of methicillin resistant staphylococci, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:148 (1994).
- 34- Turco TF, Melko GP, Williams JR: Vancomycin intermediate resistant *Staphylococcus aureus*, *Ann Pharmacother* 32:758 (1998).
- 35- Ulusoy S, Çetin B, Arda B, Özkan F, Tünger A, Tokbaş A: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'ların antibiyotik direnci, *Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı* s. 26, Antalya (1995).
- 36- Uzun Ö: Nosokomial sepsis, "Akahn E (ed): *Hastane İnfeksiyonları*" kitabında s. 145, Güneş Kitabevi, Ankara (1993).
- 37- Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA: The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations, *Rev Infect Dis* 5:35 (1983).