

STAFİLOKOK SUŞLARININ VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİNE DUYARLILIKLARI*

Mustafa SÜN BÜL¹, Cafer EROĞLU¹, Teoman ÇINAR¹,
Ahmet SANIÇ², Hakan LEBLEBİCİOĞLU¹

ÖZET

Vankomisin ve teikoplaninin in-vitro aktivitesi çeşitli klinik örneklerden izole edilen 39 koagülaz pozitif stafilokok (KPS) ve 63 koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşunda standart mikrodilüsyon metodu kullanılarak belirlenmiştir.

Toplam 102 suşun 62'si metisiline dirençli bulunmuş, tüm suşlar vankomisin ve teikoplanine duyarlı olarak saptanmıştır. KNS için vankomisin ve teikoplaninin MIK₉₀ değerleri eşit bulunurken, KPS suşlarına vankomisin teikoplaninden daha etkili bulunmuştur.

SUMMARY

Susceptibility of staphylococcal strains to vancomycin and teicoplanin.

The in vitro activities of vancomycin and teicoplanin were determined by standart microdilution method for 39 coagulase positive (KPS) and 63 coagulase negative (KNS) staphylococcal strains isolated from clinical specimens. Methicillin resistance was assessed by agar screen test.

Sixty two strains out of 102 strains were resistant to methicillin. All strains were susceptible to vancomycin and teicoplanin. The MIK₉₀ values of vancomycin and teicoplanin were the same, on the other hand, in KPS strains, vancomycin was found more active than teicoplanin.

GİRİŞ

Son on yıl içinde stafilokoklar ve enterokoklar giderek artan oranlarda karşılaşılan nozokomiyal patojenler haline gelmiştir. Beta-laktam antibiyotiklere dirençli stafilokoklar ve enterokoklara karşı glikopeptid antibiyotiklerden vankomisin ve teikoplanin klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (3). Glikopeptid antibiyotikler tüm stafilokoklara, streptokoklara, enterokoklara ve *Clostridium* türlerine etkilidir (15). Ayrıca beta-laktam antibiyotiklere allerjik olan hastalarda da tercih edilirler. 1956'dan bu yana vankomisin stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (14). Vankomisinin ototoksik ve nefrotoksik yan etkileri nedeniyle tedavi sırasında serum konsantrasyonları takip edilmelidir. Teikoplanin ise hem yapı hem de antimikrobiyal aktivite yönünden vankomisine benzer fakat yarılanma ömrü vankomisinden daha uzundur; bu nedenle intravenöz bolus veya intramusküler olarak verilebilir. Nefrotoksik ve ototoksik yan etkileri vankomisine göre daha azdır (15). Teikoplanin 1984'de Avrupa'da klinik kullanıma sunulmuştur (14).

Çalışmamızda vankomisin ve teikoplaninin stafilokok suşlarına in-vitro etkinliğinin saptanması amaçlanmıştır.

* 12. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1997, Antalya).
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1-Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
2-Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

GEREÇ VE YÖNTEM

Otuzbeşi kan, 59'u cerahat, 6'sı beyin omurilik sıvısı, 1'i kemik, 1'i idrar kültüründen izole edilen ve hastane infeksiyonu etkeni olarak değerlendirilen, 39'u koagülaz pozitif, 63'ü koagülaz negatif toplam 102 stafilokok suşu çalışma kapsamına alınmıştır. İzolatlar, koloni morfolojisi, Gram boyama ve katalaz testi sonuçlarına göre tanımlanmış, koagülaz yapımı lam ve tüp deneyi ile araştırılmıştır.

Metisilin direnci agar tarama testi ile, vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. İn-vitro antimikrobiyal duyarlılık testlerinin tümünün uygulanması ve sonuçlarının yorumlanması NCCLS önerilerine göre yapılmıştır (7). Vankomisin (Lilly - Türkiye) ve teikoplanin (Hoechst-Türkiye)'in etken maddelerinden potenslerine göre stok çözeltiler hazırlanmıştır. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır. Vankomisine dirençlilik sınırı $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, duyarlılık sınırı $\leq 4 \mu\text{g/ml}$; teikoplanin için dirençlilik sınırı $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, duyarlılık sınırı $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ olarak kabul edilmiştir. Antibiyotik çözeltileri $256 \mu\text{g/ml}$ ile $0.0625 \mu\text{g/ml}$ arasında hazırlanmıştır. Stafilokok suşlarının beta-laktamaz aktivitesi iyodometrik yöntemle saptanmıştır (7).

BULGULAR

Stafilokok suşlarının 62'si agar tarama testi ile oksasiline dirençli bulunmuştur. Oksasilin direnci suşların tümünde %61 iken, bu oran koagülaz pozitif stafilokok (KPS)'larda %69, koagülaz negatif stafilokok (KNS)'larda ise %56 olarak saptanmıştır. Suşların 72'sinin beta-laktamaz oluşturduğu belirlenmiştir. Tüm suşlar vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Antibiyotiklerin stafilokok suşlarına in-vitro etkinliği tabloda verilmiştir.

Tablo. Vankomisin ve teikoplaninin stafilokok suşlarına in-vitro etkinliği*.

Bakteri	Vankomisin ($\mu\text{g/ml}$)			Teikoplanin ($\mu\text{g/ml}$)		
	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Ortalama	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Ortalama
KNS	1	2	0.87	0.25	2	0.33
KPS	0.5	1	0.43	0.5	2	0.53
MRS	0.5	1	0.66	0.5	2	0.42
MSS	0.75	1	0.67	0.25	2	0.35
Toplam	0.5	1	0.67	0.5	2	0.40

* KNS: Koagülaz negatif stafilokok, KPS: Koagülaz pozitif stafilokok, MRS: Metisiline dirençli stafilokok, MSS: Metisiline duyarlı stafilokok.

MİK₉₀'a göre vankomisin ve teikoplaninin KNS suşlarına etkinliği eşit, KPS suşlarına vankomisin etkinliği teikoplaninden daha yüksek olarak saptanmıştır. Vankomisinin MRS ve MSS suşlarında MİK₉₀ değerleri teikoplaninin MİK₉₀ değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Tüm suşlar değerlendirildiğinde ise vankomisin etkinliği teikoplaninden biraz daha yüksek olmuştur.

Çalışılan suşlarda vankomisinin MİK değerleri $0.25 \mu\text{g/ml}$ ile $2 \mu\text{g/ml}$, teikoplaninin MİK değerleri ise $0.0625 \mu\text{g/ml}$ ile $4 \mu\text{g/ml}$ arasında yer almıştır.

TARTIŞMA

Klinik örneklerden izole edilen ve infeksiyon etkeni olan stafilocok suşlarında metisiline in-vitro direncin saptanması, uygun antimikrobiyal tedavinin seçilebilmesi için önem taşımaktadır. Metisiline dirençli stafilocoklar tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençlidir; ayrıca makrolidler, aminoglikozidler gibi birçok antibiyotiğe de direnç gösterirler (12). Bu çalışmada, metisilin direnci agar tarama testi ile belirlenmiştir. Metisilin direncini belirlemede agar tarama testi doğrulama testi olarak kabul edilmiştir. Agar tarama testi sonuçları birçok çalışmada *mec A*'yı araştıran DNA prob yöntemleri ile %100 uyumlu bulunmuştur (1,2,4,9). Çalışmamızda stafilocok suşlarının 62'sinde metisilin direnci saptanmıştır.

Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde, yüksek toksisite riski ve tedavi maliyetine rağmen, glikopeptid antibiyotikler halen eldeki en güvenli antibiyotiklerdir. Özellikle koagülaz negatif stafilocoklar olmak üzere glikopeptid antibiyotiklere dirençli stafilocoklar, sporadik olgular şeklinde bildirilmektedir (10). Hem *S.aureus* hem de *S.epidermidis* vankomisin bakterisidal etkisine çok duyarlıdır. 1-5 µg/ml düzeyindeki konsantrasyonlar bu mikroorganizmaları öldürmek için yeterlidir. Bu düşük konsantrasyonlarda bile metisiline dirençli suşların çoğu üzerinde inhibitör etkisi vardır (3). Biz de 102 stafilocok suşunda vankomisin MİK değerlerini 0.25 µg/ml ile 2 µg/ml olarak saptadık. Vankomisin 30 yıldan daha uzun bir süredir klinik kullanımda olmasına rağmen önemli bir direnç gelişimi olmamıştır. Ancak 1985 yılından bu yana özellikle İngiltere ve Fransa olmak üzere değişik Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nden vankomisine direnç bildirilmeye başlanmıştır. Stafilocok suşlarında direnç henüz klinik olarak problem teşkil edecek düzeyde değildir (3).

Teikoplaninin antibakteriyel spektrumu vankomisin gibi aerop ve anaerop Gram pozitif mikroorganizmalarla sınırlıdır. *S.aureus*, streptokoklar ve enterokoklara in-vitro olarak vankomisinden 2-4 misli daha etkindir. *S.aureus* için MİK değerleri genellikle 2 µg/ml'nin altındadır. Buna karşılık bazı koagülaz negatif stafilocoklar, vankomisine duyarlı iken teikoplanine direnç gösterebilmektedir (11). Çalışmamızda stafilocok suşlarına teikoplaninin MİK değerleri 0.0625 µg/ml ile 4 µg/ml arasında bulunmuştur. Koagülaz negatif stafilocok suşlarının teikoplanine duyarlılığı değişkendir. Teikoplanin için ortalama MİK değerleri 2-4 µg/ml arasındadır ve vankomisininkine oranla biraz daha yüksektir (3). Çalışmamızda ise MİK₉₀ değerleri her iki antibiyotik için 2 µg/ml olarak bulunmuş, incelenen 102 stafilocok suşunda vankomisin ve teikoplanine dirençli suş saptanmamıştır. Glikopeptid antibiyotiklere direnç gelişimi yaygın olarak görülen bir problem olmamakla birlikte, glikopeptidlere dirençli stafilocoklar ve enterokoklar diğer birçok antibiyotiğe de dirençli olduğu için büyük önem taşımaktadır. *S.aureus*, KNS'lar ve enterokoklarda teikoplanin direnci tanımlanmıştır (6,8,13). Hem vankomisin hem de teikoplanin *S.aureus* üzerinde in-vitro aktiviteye sahiptir. Ancak her iki ilaca da dirençli suşlar teikoplanin kullanımı sırasında daha kolay seleksiyona uğramaktadır. Vankomisin aksine teikoplanin tedavisi alan hastalarda teikoplanine dirençli *S.aureus* suşlarının ortaya çıktığı saptanmıştır (3).

Mevcut bulgular teikoplaninin vankomisin kadar etkili olduğunu göstermektedir (15). Ayrıca günde bir kez bolus şeklinde verilmesi, intramüsküler kullanım kolaylığı, hastane dışında tedaviye olanak sağlaması ve serum seviyesinin rutin kontrolünün gerekmemesi gibi üstünlükleri vardır. Teikoplaninin vestibüler toksisitesi ve ototoksitesitesi de vankomisinden daha azdır (5).

Sonuç olarak metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin ve teikoplanin güvenle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Archer GL, Pennell E: Detection of meticillin resistance in staphylococci by using a DNA probe, *Antimicrob Agents Chemother* 34:1720 (1990).
- 2- Ayaşhoğlu E, Arman D, Balık İ, Altay G: Koagülaz negatif ve pozitif stafilokokların ampisilin, penisilin, ampisilin+sulbaktam ve amoksisilin+klavulanata duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2: 111 (1988).
- 3- Çetinkaya Y, Ünal S: Glikopeptid antibiyotikler, *Flora 2 (Ek1)*: 1 (1997).
- 4- Gerberding JL, Miick C, Liu HH, Chambers HF: Comparison of conventional susceptibility tests with direct detection of pen-binding protein 2a in borderline oxacillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2574 (1991).
- 5- Greenberg RN: Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated Gram-positive bacterial infections with teicoplanin, *Antimicrob Agents Chemother* 4: 392 (1990).
- 6- Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, et al: In vivo development of teicoplanin resistance in a VanB *Enterococcus faecium* isolate, *J Infect Dis* 167: 1224 (1993).
- 7- Hindler J: Antimicrobial susceptibility testing, "Isenberg HD (ed): *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, Volume 1 kitabında bölüm 5.0.1," American Society for Microbiology, Washington (1994).
- 8- Kaatz GW, Seo SM, Dorman N, Lerner SA: Emergence of teicoplanin resistance during therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis, *J Infect Dis* 162: 103 (1990).
- 9- Karabiber N, Karahan M: *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin saptanmasında agar tarama (screen) ve disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bült* 29: 20 (1995).
- 10- Kayser FH: Stafilokoklarda metisilin ve glikopeptid direnci: Yeni bir tehdit mi?, *İnfeksiyon Hastalıkları Gündemi*, Eylül: 8 (1995).
- 11- Korten V: Teikoplanin, *ANKEM Derg* 10: 268 (1996).
- 12- Leblebicioğlu H: Metisilin dirençli stafilokoklar, *Aktüel Tıp Derg* 1: 457 (1996).
- 13- Leclercq R, Deriot E, Duval J, Courvalin P: Plasmid mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*, *N Engl J Med* 319: 157 (1988).
- 14- Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, et al: Decreased teicoplanin susceptibility of meticillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 171: 1646 (1995).
- 15- Wood MJ: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin, *J Antimicrob Chemother* 37:209 (1996).