

# VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİNİN METİSİLİNE DİRENÇLİ 252 STAFİLOKOK SUŞUNA ETKİNLİĞİNİN MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI\*

Muhiddin DİLER<sup>1</sup>, Ömer KOCABEYOĞLU<sup>1</sup>, İlhan BİRİNCİ<sup>2</sup>,  
Ali ERDEMOĞLU<sup>1</sup>, Ahmet ÖZBEK<sup>1</sup>

## ÖZET

Hastane ve toplum kaynaklı metisiline dirençli stafilokok suşlarının izole edilme oranı, tüm dünyada ve ülkemizde gün geçtikçe artmakta ve bu suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde geniş bir grubu oluşturan beta-laktam antibiyotikler devre dışı kalmaktadır.

Bu çalışmada, hastane ve toplum kaynaklı metisiline dirençli 252 stafilokok suşunun vankomisin ve teikoplanine duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır.

Bu suşların hiçbirinde vankomisine direnç saptanmazken, türlere göre değişmek üzere, hastane kaynaklı suşlarda % 3-4 oranında teikoplanine direnç saptanmıştır. Hastane ve toplum kaynaklı *S.aureus* suşları için vankomisinin MIC<sub>90</sub> değeri 2-1mg/L, teikoplanin için bu değer 4-2 mg/L; hastane ve toplum kaynaklı koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşları için vankomisinin MIC<sub>90</sub> değeri 4-2 mg/L ve teikoplanin için bu değer 8-2 mg/L olarak bulunmuştur. Saptanan MIC<sub>90</sub> değerleri incelendiğinde, *S.aureus* suşlarının hastane kaynaklı olanlarında vankomisin ve teikoplaninin MIC<sub>90</sub> değerleri her iki antibiyotik için de toplum kaynaklı olanların iki katıdır.

Çalışmamızın sonuçları metisiline dirençli stafilokok suşlarının yol açtığı ciddi infeksiyonların tedavisinde vankomisinin halen en güvenilir antibiyotik olma özelliğini sürdürdüğünü göstermektedir. Ülkemizde, metisiline dirençli stafilokok suşlarından hastane kaynaklı olanlarda teikoplanine düşük oranda direnç bulunmakta ve bu direncin gelecekte izlenmesi gerekmektedir.

## SUMMARY

*Investigation of efficacy of vancomycin and teicoplanin against 252 methicillin resistant staphylococci by using microdilution method.*

The isolation rate of methicillin resistant staphylococci (MRS) from hospital community is on rise in our country and all over the world. Beta-lactam antibiotics which constitute a large group are to be kept out of use for infections due to MRS.

In our study, 252 MRS strains isolated from hospitals and the community were tested for resistance to vancomycin and teicoplanin by microdilution method. Among 252 MRS strains, no resistance to vancomycin was observed while different nosocomial strains exhibited 3-4 % of resistance against teicoplanin. The MIC<sub>90</sub> value of vancomycin for *S.aureus* and coagulase negative staphylococci (CNS) from hospitals and the community was 2-1

\* 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur (6-10 Ekim 1997, Antalya).

1 - GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Üsküdar, İstanbul.

2 - Kasımpaşa Deniz Hastanesi Mikrobiyoloji Servisi, Kasımpaşa, İstanbul.

mg/L and 4-2 mg/L; and the MIC<sub>90</sub> value of teicoplanin for *S.aureus* and CNS strains from hospitals and the community was 4-2mg/L and 8-2 mg/L, respectively. It was observed that the MIC<sub>90</sub> values of vancomycin and teicoplanin for nosocomial *S.aureus* strains were two-fold higher than those for isolates from community.

In conclusion, vancomycin is still the best antibiotic for MRS related serious infections. There is low-rate resistance against teicoplanin in nosocomial MRS strains in our country and this resistance has to be followed.

## GİRİŞ

Stafilokoklarda metisilin direnci, bütün penisilinleri ve sefalosporinleri kapsayan geniş boyutlu bir dirençtir. İn-vitro testlerde duyarlı bulunsalar bile, metisiline dirençli stafilocok suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde beta-laktam antibiyotikler etkisiz olup, bu amaçla diğer antibiyotikler kullanılmaktadır (7,9). Vankomisin, metisiline dirençli ve duyarlı tüm stafilocok suşları için etkinliği yıllardır kanıtlanmış bir antibiyotiktir. Diğer bir glikopeptid antibiyotik olan teikoplanin ise, Türkiye’de 1997 yılı başında kullanıma girmiştir. 1981 yılından beri KNS’larda glikopeptidlere sporadik direnç bildirilmektedir (8). Direnç fenotipi dirençli *S.epidermidis* ve *S.haemolyticus*’un membran fraksiyonlarında 35,000 - 39,000 Dalton molekül ağırlıklı bir proteinin ortaya çıkması ile ilişkilidir (14). Bununla birlikte *S.aureus* suşlarında da teikoplanine ve vankomisine duyarlılığın azaldığı yolunda bildiriler vardır (17). *S.aureus*’da azalmış duyarlılık (8-16 mg/L), vankomisin tedavisi esnasında gelişebilmektedir. Bu suşlarda direnç, fazla miktarda PBP-2 düzeyleri ve 35-kDa’luk bir membran proteini yapımı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak daha detaylı araştırmalara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir (11).

Bu çalışmada vankomisin ve teikoplaninin metisiline dirençli stafilocok suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, 1997 yılı içinde GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi’nde hastane ve toplum kaynaklı değişik örneklerden izole edilen metisiline dirençli 154 *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve 98 koagülaz negatif stafilocok (KNS) olmak üzere, toplam 252 stafilocok suşu kullanılmıştır. Suşların identifikasyonları klasik bakteriyolojik yöntemlerle yapılmıştır. Vankomisin ve teikoplanin duyarlılıkları, NCCLS (M7-A2) standartlarına uygun olarak yapılan mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır (13).

## BULGULAR

Çalışmada elde edilen bulgular tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Vankomisin ve teikoplaninin hastane ve toplum kaynaklı metisiline dirençli 252 stafilokok suşuna etkinliği.

Antibiyotik	Bakteri	(n)	Kaynak	MIC aralığı	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Direnç*
				mg/L	mg/L	mg/L	%
Vankomisin	S.aureus	(100)	Hastane	0.25-16	1	2	0
	S.aureus	( 54)	Toplum	0.25- 4	0.5	1	0
	KNS**	( 43)	Hastane	0.25-16	1	4	0
	KNS	( 55)	Toplum	0.25- 8	1	2	0
Teikoplanin	S.aureus	(100)	Hastane	0.25-64	2	4	3
	S.aureus	( 54)	Toplum	0.25-16	1	2	0
	KNS	( 43)	Hastane	0.25-64	2	8	4
	KNS	( 55)	Toplum	0.25- 8	0.5	2	0

\* Direnç sınırı  $\geq 32$  mg/L, \*\* KNS: Koagülaz negatif stafilokok.

Tablo 2. Her MIC değerinde inhibe olan suş sayıları.

Antibiyotik	Bakteri	Kaynak	MIC (mg/L)									
			0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	
Vankomisin	S.aureus	(100)	Hastane	23	25	28	17	4	2	1	-	-
	S.aureus	( 54)	Toplum	21	14	12	1	1	-	-	-	-
	KNS*	( 43)	Hastane	10	8	9	7	6	2	1	-	-
	KNS	( 55)	Toplum	14	12	11	13	3	2	-	-	-
Teikoplanin	S.aureus	(100)	Hastane	18	16	14	19	23	3	4	2	1
	S.aureus	( 54)	Toplum	14	12	13	11	2	1	1	-	-
	KNS	( 43)	Hastane	9	7	5	6	8	5	1	1	1
	KNS	( 55)	Toplum	15	13	12	11	2	2	-	-	-

\* KNS: Koagülaz negatif stafilokok.

Metisiline dirençli 252 stafilokok suşunun hiçbirinde vankomisine direnç saptanmamış, buna karşın teikoplanine hastane kaynaklı suşlarda türlere göre % 3-4 arasında değişen oranlarda direnç saptanmıştır. Hastane kaynaklı hem *S.aureus*, hem KNS suşlarında vankomisin ve teikoplaninin MIC<sub>90</sub> değerleri aynı türlerin toplum kaynaklı suşlarına göre iki kat yüksek bulunmuştur.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

*Staphylococcus aureus*, günümüzde nozokomiyal ve toplumdaki edinilmiş infeksiyonlarda önemli bir etkidir. Son yıllarda KNS suşlarının yol açtığı infeksiyonlarda bir artış eğilimi gözlenmekte ve stafilokokların direnç paternlerindeki değişimler kullanılan yeni antibiyotiklerin çoğuna dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bunların en önemlisi metisilin direnci olup, metisiline dirençli suşların beta-laktam antibiyotikler yanında diğer gruplardan antibiyotiklerin çoğuna da dirençli olabilmesi tedavide güçlükler yaratmaktadır (6,7,16). Özellikle MRSA'ların yol açtığı ciddi infeksiyonların tedavisinde glikopeptid antibiyotikler olan vankomisin veya teikoplanin tercih edilmektedir. Türki-

ye'de şu ana kadar vankomisine dirençli *S.aureus* suşu bildirilmemesine karşın, yeni kul- lanıma giren teikoplanine düşük oranlarda da olsa direnç izlenmektedir.

Kurultay ve arkadaşları (10) mikrodilüsyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada, vankomi- sine dirençli stafilokok suşuna rastlamamışlardır. Arslan ve arkadaşları (1) nozokomiyal in- feksiyon etkeni stafilokok suşlarında, mikrodilüsyon yöntemi ile vankomisin ve teikopla- nine direnç saptamamışlardır. Değişik araştırmacıların yaptığı çalışmalar incelendiğinde, metisiline dirençli *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokok suşlarında vankomisine direnç saptanmadığı görülmektedir (2,3,5,15,18,19).

Buna karşılık, Beycan ve arkadaşları (3) hastane kaynaklı metisiline dirençli KNS'la- rın % 14.3'ünde disk difüzyon yöntemi ile teikoplanine direnç saptamışlardır.

Disk difüzyon yöntemi ile, teikoplanin duyarlılığının araştırıldığı çalışmalarında MRSA suşları için, Baykan ve arkadaşları (2) % 4, Diler ve arkadaşları (5) % 11, Vural ve arkadaşları (20) % 2.3 oranlarında, metisiline dirençli koagülaz negatif suşlar ile yapılan çalışmalarda ise Vural ve arkadaşları (20) % 11.1, Özkan ve arkadaşları (15) % 3 oranla- rında direnç bildirmişlerdir.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise, uzun süre vankomisin tedavisi gören hastalarda vankomisin ve teikoplanine karşı düşük düzeyde direnç (MIC 8-16 mg/L) ve sonraki bil- dirilerde ise vankomisine duyarlılık korunurken, teikoplanine karşı orta düzeyde direnç (MIC 16-64 mg/L) ortaya çıktığı bildirilmiştir (14). Şimdiye kadar metisiline dirençli sta- filokoklarda glikopeptidlere direnç bildirilen çok az çalışma vardır (4,12). Bunlardan birin- de (4), metisiline dirençli *S.haemolyticus* ve *S.aureus*'la septisemi oluşmuş iki nötropenik hastada teikoplanine yanıt gelişmediği görülmüştür. Yapılan incelemelerde suşların her iki- si de teikoplanine düşük düzeyde dirençli bulunmuş (MIC 16-8 mg/L), ancak vankomisi- ne duyarlılık sürdüğü için, teikoplanin yerine vankomisin tedavisine geçilmiş ve iki hasta da iyileşmiştir (12). Çalışmamızda, vankomisin ve teikoplaninin direnç sınırı, NCCLS standardı olan 32 mg/L ve üzeri kabul edilmiştir. Manquat ve arkadaşları (12) MRSA ile infekte bir hastada yaptıkları çalışmada, suşların başlangıçta teikoplanine duyarlı olmasına rağmen, tedavi esnasında direnç geliştiği ve vankomisin tedavisi ile iyileşmenin saptandı- ğını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, diğer çalışmacıların verileriyle karşılaştırıldığında, halen ülkemizde vankomisine dirençli stafilokok suşuna rastlanmadığı, buna karşılık te- ikoplanine, kullanılan yönteme göre değişmek üzere düşük oranda direnç bulunduğu anla- şılmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları metisiline dirençli stafilokok suşlarının yol açtığı ciddi infek- siyonların tedavisinde vankomisinin halen en güvenilir antibiyotik olma özelliğini sürdür- düğünü göstermektedir. Özellikle hastanelerde metisiline dirençli stafilokok suşlarında te- ikoplanin direncinin izlenmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Arslan H, Tunçbilek S, Nazlıer S: Nosokomial infeksiyon etkeni olarak izole edilen stafilokok- larda glikopeptid antibiyotiklerin etkinliği, 8. *Türk Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Program ve Özet Kitabı s. 784, Antalya (1997).
- 2- 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).
- 3- Beycan I, Çelik Ş, Koçak N: Hastane kaynaklı *Staphylococcus* suşlarında vankomisin ve teikop- lanin duyarlılığı, 8. *Türk Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Program ve Özet Kitabı s. 772, Antalya (1997).

- 4- 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).
- 5- Diler M, Kocabeyoğlu Ö, Erdemoğlu A: Hastane personelinin burun ve boğaz kùltùrlerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının vankomisin, teikoplanin ve diğer bazı antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 11: 94 (1997).
- 6- Dukwarth GJ, Lothian EL, Williams JD: Methicillin-resistant *S.aureus*: Report of an outbreak in a London teaching hospital, *J Hosp Infect* 11: 1 (1988).
- 7- Francioli MJ, Bille MP, Moreillon GP: Beta-lactam resistance mechanism of methicillin-resistant *S.aureus*, *J Infect Dis* 163: 514 (1991).
- 8- Johnson AP, Uttley AHC, Woodford N, George RC: Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem, *Clin Microbiol Rev* 3: 280 (1990).
- 9- Kloos WE, Bannerman TI: Staphylococcus and Micrococcus, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 282, ASM Press, Washington (1995).
- 10- Kurultay N, Özer P, Türker M: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok suşlarında vankomisin için makrodilüsyon, mikrodilüsyon ve E test yöntemlerinin karşılaştırılması. 8. *Türk Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Program ve Özet Kitabı s. 479, Antalya (1997).
- 11- 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).
- 12- 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* septicemia, *J Antimicrob Chemother* 29: 731 (1992).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Approved Standard, NCCLS Document M7-A2, Villanova (1990).
- 14- O'Hare M, Reynolds PE: Novel membrane proteins present in teicoplanin-resistant, vancomycin-sensitive, coagulase-negative *Staphylococcus* spp, *J Antimicrob Chemother* 30: 753 (1992).
- 15- Özkan F, Tünger A, Ulusoy S, Ertmertcan Ş, Burhanođlu D, Özinel MA, Tokbaş A: Teikoplanin ve vankomisinin koagülaz olumsuz stafilokoklara karşı in-vitro etkinliklerinin karşılaştırılması, *Antimikrobik Kemoterapi Günleri*, Program ve Özet Kitabı s. 21, Antalya (1995).
- 16- Panfilio AL, Henterson S, Tolson JS, Mantene WJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals 1975-1991, *Infect Control Hosp Epidemiol* 13: 582 (1992).
- 17- Roger GF, Vincent TA: Stafilokok enfeksiyonlarında son bilgiler, *Enfeksiyon Hastalıkları Gündemi* s. 11 (1995).
- 18- Torun M, Bahar H, Özcan N, Vural S, Engin A: Cerrahi yara enfeksiyonlarından izole edilen koagülaz negatif stafilokoklarda çeşitli antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 11: 91 (1997).
- 19- 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).
- 20- Vural T, Çolak D, Felek R, Şekercioğlu AO, Öngüt G: Koagülaz olumlu ve olumsuz stafilokok türlerinin metisilin ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 11: 95 (1997).