

## VANKOMİSİNE DİRENÇLİ ENTEROKOKLARA İN-VİTRO LİNEZOLİD ETKİNLİĞİ\*

Halil YAZGI\*, Mustafa ERTEK\*\*, Ahmet AYYILDIZ\*, Zülal ÖZKURT\*\*, Mehmet A.TAŞYARAN\*\*

\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

\*\*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ERZURUM

### ÖZET

*Vankomisine dirençli enterokoklarla (VRE) infeksiyon insidansı bütün dünyada artmaktadır. Bu suşların birçok antibiyotiğe dirençli olması tedavi seçeneklerini ileri derecede sınırlamaktadır. VRE suşları da dahil Gram pozitif bakterilere bakteriyostatik etkili yeni bir antibiyotik olan linezolid, klinik kullanıma giren ilk oksazolidinondur. Bu çalışmada yatmakta olan hastaların rektal sürüntülerinden izole edilen ve dokuzu Enterococcus faecium, üçü Enterococcus faecalis, biri Enterococcus gallinarum olan 13 VRE suşunun disk difüzyon yöntemi ile linezolide duyarlılığı incelenmiş ve suşların tamamı duyarlı bulunmuştur.*

**Anahtar sözcükler:** enterokok, linezolid, vankomisin

### SUMMARY

#### In-vitro Efficacy of Linezolid for Vancomycin-resistant Enterococci

*The incidence of infections with vancomycin-resistant enterococci (VRE) are increasing all over the world. As these strains are resistant to many other antibiotics, the treatment options in these infections are limited. Linezolid is a new antibiotic, the only one oxazolidinone in clinical use and has bacteriostatic activity on Gram positive bacteria including VRE strains. In this study, the in-vitro susceptibility of 13 VRE strains (9 E.faecalis, 3 E.faecium, 1 E.gallinarum) isolated from hospitalized patients' rectal swabs to linezolid was investigated by the disk diffusion method and all strains were found to be susceptible.*

**Key words:** enterococci, linezolid, vancomycin

### GİRİŞ

Linezolid, oksazolidinon grubunun klinik kullanıma giren ilk üyesidir. Ribozomun 50S alt biriminde protein sentezinin erken basamağını inhibe ederek etkisini gösterir. Benzer şekilde etki eden diğer antimikrobiallarla çapraz direnci yoktur<sup>(5)</sup>. Linezolid esas olarak, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) dahil çoklu direnç gösteren stafilokoklara, vankomisine dirençli enterokok (VRE)'lara, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* dahil Gram

pozitif bakterilere etkilidir. Bu bakterilere karşı etkisi bakteriyostatiktir. Oral ve parenteral kullanımı, yan etki ve biyoyararlanım yönünden önemli bir fark göstermemektedir<sup>(10)</sup>.

Son yıllarda enterokoklar, nozokomiyal infeksiyonlarda artan oranlarda etken olmaktadır. Özellikle altta yatan ciddi hastalığı olanlarda VRE'ye bağlı infeksiyonların görülme sıklığı artmakta ve *E.faecium* suşlarında vankomisin direncinin % 47'ye ulaştığı bildirilmektedir<sup>(1,2,11,13)</sup>. Enterokoklar bazı merkezlerde nozokomiyal infeksiyonlarda *Escherichia coli*'den

---

**Yazışma adresi:** Halil Yazgi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

Tel.: (0442) 316 12 12/1806

e-posta:hyazgi@hotmail.com

Alındığı tarih: 20.01.2004, revizyon kabulü: 10.06.2004

\* 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases'de poster olarak sunulmuştur (10-13 Mayıs 2003, Glasgow).

sonra en sık izole edilen bakterilerdir<sup>(7)</sup>. Enterokokların infeksiyon etkeni olarak sıkça görülmelerinin yanısıra çoklu antibiyotik direncine sahip suşlarının son yıllarda artması tedavide problem yaratmaktadır. Enterokoklar, gerek intrinsek olarak taşıdıkları klindamisin, florokinolon, trimetoprim/sulfametoksazol, düşük düzey penisilin ve düşük düzey aminoglikozid direnç özellikleri; gerekse genetik madde aktarımı ya da mutasyon sonucu kazandıkları tetrasiklin, eritromisin, rifampin, kloramfenikol, yüksek düzey beta-laktam, yüksek düzey aminoglikozid ve vankomisin dirençleri nedeni ile günümüzün sorun yaratan bakterileri arasında yer alırlar<sup>(11,20)</sup>. VRE ile oluşan infeksiyonların tedavisinde klinik kullanıma giren antimikrobiyalardan biri de linezolidir<sup>(9)</sup>.

Çalışmamızın amacı ülkemizde henüz klinik kullanıma girmemiş olan linezolidin VRE izolatlarına in vitro etkinliğini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, önceki bir çalışmamızda kullanılan 163 hastanın rektal sürüntülerinden izole edilen 116 enterokok içinden VRE olarak saptanan ve identifikasyon ve vankomisin direnci hakkında bilgi verilmiş olan 13 VRE suşu kullanılmıştır<sup>(22)</sup>. Linezolid duyarlılığı, MİK saptanması olanağı bulunamadığından, 10 µg'lık Oxoid diskleri kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile bakılmış ve NCCLS önerilerine göre değerlendirilmiştir<sup>(18)</sup>. Suşların ampisilin, eritromisin ve tetrasikline duyarlılıkları da aynı yöntemle belirlenmiştir.

## BULGULAR

Dokuzu *E.faecium*, üçü *E.faecalis*, biri *E.gallinarum* olan 13 VRE suşunun tamamı linezolide duyarlı bulunmuştur. Suşların denendiği antibiyotiklere duyarlılığı tabloda gösterilmiştir.

**Tablo:** VRE suşlarının denenen antibiyotiklere duyarlılığı (n).

Suşlar (n)	VA	LNZ	AMP	ERY	TE
<i>E.faecium</i> (9)	0	9	1	3	3
<i>E.faecalis</i> (3)	0	3	2	1	1
<i>E.gallinarum</i> (1)	0	1	1	1	0
Toplam (13)	0	13	4	5	4

VA: vankomisin, LNZ: linezolid, AMP: ampisilin, ERY: eritromisin, TE: tetrasiklin

## TARTIŞMA

VRE'yi de içine alan sorunlu Gram pozitif bakterilerle

oluşan infeksiyonlarda son 10 yıl içinde önemli artışlar görülmüştür. Bu infeksiyonların tedavisinde seçenekler sınırlıdır. Bu sınırlı seçeneklere yeni bir ilave olarak linezolid görülmektedir. VRE infeksiyonları yüksek morbidite ve mortalite ile seyrederek. VRE ile oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılmakta olan kloramfenikol, rifampin, doksisiklin, novobiosin, yüksek doz ampisilin/sulbaktam, gentamisin ve basitrasine tedavi esnasında direnç gelişimi nedeniyle tedavi başarısızlıkları sık görülmektedir. Ayrıca in-vivo (hayvan deneyi) ve in-vitro çalışmalarda bazı VRE infeksiyonunda kombinasyon tedavisinin etkinliğinin saptanamadığı belirtilmektedir<sup>(13,17)</sup>. VRE ile oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılan FDA (Food and Drug Administration) onayı almış yeni antimikrobiyalardan biri olan kinupristin/dalfopristinin yan etkilerinin fazla ve *E.faecalis* suşlarına karşı etkinliğinin oldukça düşük olması bu antibiyotiğin iyi bir alternatif olmadığını göstermektedir. Linezolid ise vankomisin direncinden bağımsız olarak bütün enterokok türlerine karşı eşdeğerde aktiftir. Cercenado ve ark.<sup>(8)</sup> vankomisin direncinden bağımsız olarak tüm enterokok suşlarına linezolidin MİK değerini 1-2 mg/L olarak bulmuşlardır. Linezolide, etki mekanizmasındaki farklılıktan dolayı, benzer etkiye sahip diğer antimikrobiyallerle çapraz direnç gelişmediği bildirilmektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada linezolid kullanıma sunulmadan önce izole edilen enterokokları da içine alan çeşitli Gram pozitif bakterilere karşı etkinliği araştırılmış ve dirençli izolata rastlanmamıştır<sup>(16)</sup>. Bu çalışma, daha önce kullanılmakta olan antimikrobiyallerle linezolid arasında çapraz direnç gelişmediğini desteklemektedir. Çalışmamızda da elde edilen sonuçlar bu yöndedir. Ancak nadiren de olsa linezolid tedavisi sırasında ya da spontan olarak enterokok suşlarında linezolid direnci gelişebileceği bildirilmiştir. Jones ve ark.<sup>(15)</sup> 2002 yılında diabetli bir hastadan linezolid tedavisine başlamadan önce kan kültüründen izole ettikleri *E.faecium* suşunda spontan mutasyon sonucu gelişmiş linezolid direnci saptamışlardır. İngiltere'de ise linezolid almakta olan hastalardan tedavi sırasında izole edilen iki *E.faecium* ve bir *E.faecalis* suşunda direnç geliştiği saptanmıştır<sup>(3)</sup>. Linezolide karşı spontan mutasyon sonucu direnç gelişimi olasılığı oldukça düşük olmasına karşın, linezolidin suboptimal dozlarda kullanılmasının dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabileceği belirtilmektedir<sup>(15)</sup>. Bu nedenle diğer antimikrobiyallerde olduğu gibi linezolidin de uygun endikasyonlarda ve uygun dozlarda kullanılması gereklidir.

2001 yılında ZAPS (Zyvox Antimicrobial Potency Study) çalışma grubu tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde çok merkezli olarak yapılan bir başka çalışmada *E.faecalis* suşlarında % 10 vankomisin direnci saptanmış ve bu suşlardan yalnızca biri linezolide orta duyarlı bulunmuş olup dirençli suşa rastlanmamıştır<sup>(14)</sup>. Aynı suşlar ampisiline % 87.9 oranında

## KAYNAKLAR

dirençli, eritromisine % 15.2 oranında orta duyarlı ve % 84.8 oranında dirençli saptanmıştır. Yine aynı çalışmada *E.faecium* suşlarında % 76.9 vankomisin direnci yanında ampisiline % 97.6, eritromisine % 95.3, linezolidde % 1.5 oranında direnç saptanmıştır. Bu çalışmada VRE izolatlarına karşı en etkili antibiyotiğin linezolid olduğu belirlenmiştir. Kuzey Amerika'da 2002 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada izole edilen *E.faecium* suşlarının % 65.9'u, *E.faecalis* suşlarının % 2.6'sı vankomisine dirençli bulunmuş olup bu izolatların tamamı linezolidde duyarlı bulunmuştur<sup>(4)</sup>.

Brezilya'da yapılan bir çalışmada 33 VRE (17 *E.faecium* ve 16 *E.faecalis*) suşunda linezolid direnci saptanmamıştır<sup>(19)</sup>. Çalışmamız ve yurtdışında yapılmış geniş serili birçok çalışmaya göre linezolidin VRE suşlarına en etkili antimikrobiyal olduğu görülmektedir. Vankomisine dirençli *E.faecalis* suşlarının ampisiline yüksek oranda duyarlı olmalarına karşın, vankomisine dirençli *E.faecium* suşları ampisiline yüksek oranda direnç göstermektedir<sup>(16)</sup>. Çalışmamızda da suş sayımız düşük olmakla birlikte *E.faecalis* suşlarında ampisiline duyarlılık (2/3) *E.faecium* suşlarından fazla (1/9) görülmüştür.

VRE ile oluşan infeksiyonların tedavisinde seçenekler sınırlıdır. Sık kullanılan antimikrobialerin çoğu bu etkenlere düşük oranda etkinlik göstermektedir. Saraiva ve ark.<sup>(21)</sup> Brezilya'da yaptıkları ve 1997 yılında yayınladıkları çalışmalarında VRE suşlarında ampisiline % 86, eritromisine % 98 ve siprofloksasine % 69 oranında direnç saptamışlardır. Çalışmamızda 13 suşun dördü ampisiline, beşi eritromisine, dördü tetrasikline dirençli bulunmuştur. Önceki bir çalışmamızda bu suşların onu moksifloksasine, 11'i levofloksasin ve siprofloksasine, 12'si ofloksasine dirençli bulunmuştu<sup>(22)</sup>.

Tayvan'da yapılan bir çalışmada vankomisine dirençli *E.faecalis* suşlarına, kinupristin/dalfopristinin aksine, rifampisin, penisilin ve ampisilin yüksek oranda etkinlik gösterdiği saptanmıştır<sup>(12)</sup>. Bu çalışmadan da anlaşılacağı üzere vankomisine dirençli *E.faecalis* suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinde vankomisine dirençli *E.faecium* suşlarıyla oluşan infeksiyonlara göre tedavi seçenekleri daha fazladır.

Birçok çalışmada<sup>(3,4,8,14-17,19,21)</sup> olduğu gibi çalışmamızda da VRE izolatlarına karşı en etkili antimikrobiyalin linezolid olduğu saptanmıştır. Ülkemizde ticari kullanıma girdikten sonra duyarlılık paterninin takibinin ve klinik kullanımının çoklu ilaç direncine sahip VRE suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisi ile sınırlı tutulmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

**Teşekkür:** Vankomisine dirençli enterokok suşlarının değerlendirilmesinde ve direnç genlerinin saptanmasındaki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesinden Doç Dr Yeşim Çetinkaya-Şardan ve Doç Dr Pınar Zarakolu'na teşekkür ederiz.

1. Akgül SG, Sümerkan B: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokokların biyokimyasal özelliklerine göre tiplendirilmesi, İnfeksiyon Derg 1999; 13:399.
2. Akıncı E, Balık İ, Tekeli E: Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi, Flora 1999;4:40.
3. Auckland C, Teare L, Cooke F et al: Linezolid-resistant enterococci: report of the first isolates in the United Kingdom, J Antimicrob Chemother 2002;50(5):743.
4. Ballow CH, Jones RN, Biedenbach DJ, North American ZAPS Research Group: A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America, Diagn Microbiol Infect Dis 2002;43(1):75.
5. Barrett JF: Linezolid Pharmacia Corp, Curr Opin Invest Drugs 2000; 1(2):181.
6. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD: Antibacterial activity of moxifloxacin (Bay 12-8039) against aerobic clinical isolates, and provisional criteria for disk susceptibility tests, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:305.
7. Bogle BR, Bogle GS: Acquiring vancomycin-resistant Enterococcus (VRE), Advance for Medical Laboratory Professionals, <http://pw2.netcom.com/~aguldo/agga/txt/vre.htm>.
8. Cercenado E, Garcia-Garrote F, Bouza E: In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates, J Antimicrob Chemother 2001;47:77.
9. Chien JW, Kucia ML: Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant Gram-positive bacterial infections, Clin Infect Dis 2000;30:146.
10. Diekema DJ, Jones RN: Oxazolidinone antibiotics, Lancet 2001;358: 1975.
11. Gültekin M, Günsere F: Vankomisin dirençli enterokoklar, Hastane İnfeksiyon Derg 2000;4:195-204.
12. Hsueh PR, Wu JJ, Lu JJ, Teng LJ, Luh KT: Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of vancomycin-resistant enterococci in Taiwan, J Formos Med Assoc 1999;98(1):45.
13. Jason WC, MichelleLK, Robert AS: Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections, Clin Infect Dis 2000;30:146.
14. Jones RN, Ballow CH, Biedenbach DJ and ZAPS Study Group Medical Centers: Multi-laboratory assessment of the linezolid spectrum of activity using the Kirby-Bauer disk diffusion method: Report of the Zyvox™ Antimicrobial Potency Study (ZAPS) in the United States, Diagn Microbiol Infect Dis 2001;40:59.
15. Jones RN, Della-Latta P, Lee LV, Biedenbach DJ: Linezolid-resistant Enterococcus faecium isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, Diagn Microbiol Infect Dis 2002;42(2):137.
16. Karlowsky JA, Kelly LJ, Critchley IA, Jones ME, Thornsberry C, Sahn DF: Determining linezolid's baseline in vitro activity in Canada using gram-positive clinical isolates collected prior to its national release, Antimicrob Agents Chemother 2002;46(6):1989.
17. Linden PK, Miller CB: Vancomycin-resistant enterococci: The clinical

- effect of a common nosocomial pathogen, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33(2):113.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eleventh informational supplement, NCCLS document M100-S12, NCCLS, Wayne PA (2002).
  19. Reis AO, Cordeiro JC, Machado AM, Sader HS: In vitro antimicrobial activity of linezolid tested against vancomycin-resistant enterococci isolated in Brazilian hospitals, *Braz J Infect Dis* 2001;5(5):243.
  20. Robert C, Moellering JR: Enterococcus species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed." kitabında s.2147, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
  21. Saraiva IH, Jones RN, Erwin M, Sader HS: Evaluation of antimicrobial sensitivity of 87 clinical isolates of vancomycin-resistant enterococci, *Rev Assoc Med Bras* 1997;43(3):217.
  22. Yazgı H, Ertek M, Erol S, Aktaş AE: Vankomisine dirençli enterokoklarda moksifloksasin duyarlılığının araştırılması, *ANKEM Derg* 2003;17 (4):393.