

LİNEZOLİDİN MRSA VE ENTEROCOCCUS SPP. SUŞLARINA İN-VİTRO ETKİNLİĞİ

Aziz Ramazan DİLEK*, Fatime YILDIZ*, Nursel DİLEK**, Yasemin BULUT*,
Zülal AŞÇI TORAMAN*

*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

**Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Linezolid oksazolidinonlar sınıfından yeni bir antimikrobiyal ajandır ve tüm önemli Gram pozitif bakterilere karşı mükemmel in-vitro aktiviteye sahiptir. Yalnız nadir de olsa günümüzde oksazolidinonlara direnç bildirileri mevcuttur. Bu çalışmada eğer varsa bölgemizdeki direnç prevalansının tespiti amaçlanmış ve 50 metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşu ile 50 *Enterococcus spp.* suşunda disk difüzyon yöntemi ile linezolid direnci araştırılmıştır. Her iki grupta da linezolid direnci tespit edilmemiştir. Bu bakımdan bölgemizde endikasyonu olan durumlarda etkili bir tedavi için linezolidin iyi bir tercih olabileceğine vurgu yapılmıştır.

Anahtar sözcükler: enterokok, linezolid, MRSA

SUMMARY

In-vitro Activity of Linezolid Against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Enterococcus spp.*

Linezolid is a new antimicrobial agent from oxazolidinone group and shows excellent in-vitro activity against Gram positive bacteria. Resistant isolates to oxazolidinone was reported but it is not common yet. In our study, we aimed to investigate the susceptibility to linezolid of 50 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and 50 *Enterococcus spp.* isolates. Susceptibility to linezolid was determined by disk diffusion method. In both groups resistance to linezolid was not found. In our region we emphasize that linezolid is a good choice in the indicated cases.

Keywords: *Enterococcus*, linezolid, MRSA

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklar hastane infeksiyonları etkenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Bu mikroorganizmalar gittikçe artan miktarda beta-laktamlara ve glikopeptid antibiyotiklere direnç göstermektedirler⁽⁶⁾. Bu durum yeni antibiyotik arayışlarını kaçınılmaz hale getirmektedir. Linezolid de bu arayışların sonucunda geliştirilmiş bir ajandır. Linezolid oksazolidinonlar sınıfından yeni bir antimikrobiyal ajandır. FDA (Food and Drug Administration) tarafından deri,

yumuşak doku ve alt solunum yolu infeksiyonlarında etkenin duyarlı bulunması halinde kullanım ruhsatı verilmiştir⁽¹⁾. Oksazolidinonlar ribozomal protein sentez inhibitörüdür. Bu etkilerini ribozom alt ünitelerinin birleşerek 70S ribozom kompleksini oluşturmasını engelleyerek yaparlar. Tamamen sentetik bir antibiyotik olan linezolid tüm önemli Gram pozitif bakterilere karşı mükemmel in-vitro aktiviteye sahiptir. Birçok Gram pozitif türün % 90'ı 4 mg/L'nin altındaki konsantrasyonlarda inhibe olmaktadır⁽⁴⁾.

Bu çalışmada 50 metisiline dirençli *S.aureus*

Yazışma adresi: Aziz Ramazan Dilek. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Tel.: (0424) 233 35 55/2388

e-posta: ar.dilek@hotmail.com

Alındığı tarih: 25.09.2007, revizyon kabulü: 01.11.2007

(MRSA) suşu ile 50 *Enterococcus* spp. suşunun linezolidde in-vitro duyarlılığının tespiti amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan çalışmada son bir yıl içerisinde Elazığ yöresinde çeşitli kliniklerden gönderilen farklı örneklerden etken olarak izole edilip stoklanan 50 MRSA ve 50 *Enterococcus* spp. suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle yapılmıştır. Enterokok suşlarının tür ayırımı yapılmamıştır. Metisilin direnci 30 µg sefoksitin içeren diskler kullanılarak Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre Kirby-Bauer yöntemiyle saptanmış ve zon çapı ≤ 21 olanlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Antibiyotik duyarlılığı Mueller Hinton agarda disk difüzyon yöntemi ile CLSI kriterlerine göre yapılmıştır. *S.aureus* suşlarında linezolid diski etrafında inhibisyon zonu ≥ 21 mm olanlar linezolidde duyarlı olarak kabul edilirken *Enterococcus* spp. suşlarında linezolid inhibisyon zonu ≥ 23 mm olanlar duyarlı olarak kabul edilmiştir. MRSA suşlarının 36'sı yara örneklerinden, 10'u kan örneklerinden, 2'si eklem sıvısından, 2'si plevra sıvısından izole edilmiştir. Enterokok suşlarının hepsi idrar örneklerinden izole edilmiştir.

BULGULAR

Metisiline dirençli 50 MRSA suşunda linezolid ve vankomisin direnci saptanmamıştır. Test edilen *Enterococcus* spp. suşlarının tamamı vankomisin ve linezolidde duyarlı bulunmuştur. MRSA ve enterokok suşlarının test edildiği antibiyotikler ve direnç yüzdeleri tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: MRSA suşlarında test edildiği antibiyotiklere direnç.

Antibiyotik	Direnç (%)
Penisilin	100
Sefoksitin	100
Siprofloksasin	28
Trimetoprim/sulfametoksazol	42
Vankomisin	0
Linezolid	0

Tablo 2: Enterokok suşlarında direnç.

Antibiyotik	Direnç (%)
Penisilin	26
Vankomisin	0
Linezolid	0

TARTIŞMA

Oksazolidinon grubu, antidepresan ilaç (monoamin oksidaz inhibitörleri) araştırmaları yapılırken bulunmuş ve antimikrobiyal özelliği fark edilince antibiyotik olarak geliştirilmiştir. Bu gruptan linezolid Gram pozitiflere karşı in-vitro çok etkili olmasına rağmen Gram negatiflere etkisizdir. Ayrıca atipik solunum yolu enfeksiyonu etkenleri olan *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'ye karşı da etkilidir⁽⁴⁾.

Enterokoklar, intrensek olarak taşıdıkları klindamisin, florokinolon, trimetoprim/sulfametoksazol, düşük düzey penisilin ve düşük düzey aminoglikozid direnç özellikleri nedeni ile günümüzün sorun yaratan bakterileri arasında yer alırlar⁽⁸⁾. Geçen yıllar boyunca enterokokların antibiyotiklere direnç sıklığı giderek artmış ve 1988'de enterokoklarda ilk olarak glikopeptid direnci bildirilmiştir. Ancak yeni antibiyotik arayışlarının sonucunda geliştirilen oksazolidinonlara da enterokok suşlarında bugün direnç bildirimleri vardır⁽⁵⁾.

S.aureus suşlarında metisilin direnci ise ilk olarak 1961 yılında bildirilmiştir ve bu bakteri o tarihten bu yana özellikle hastane kaynaklı lokal ve sistemik enfeksiyonların önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır⁽²⁾. İlk vankomisin dirençli *S.aureus* suşu 1997'de Japonya'dan bildirilmiş, takiben ABD'den de direnç bildirimleri yayınlanmıştır. Bununla birlikte günümüzde vankomisin dirençli *S.aureus* olguları sık değildir⁽⁷⁾.

Sentetik bir ilaç olan linezolidde Gram pozitif bakterilerde intrensek direnç geni bulunmamaktadır⁽²⁾. Yapılan çalışmalarda *S.aureus* suşlarının in-vitro mutasyonla oksazolidinonlara spontan direnç geliştirme sıklığının <10⁻⁹ olduğu gösterilmiş ve bu oran dirençli klinik izolatların nadirliğiyle uyumlu bulunmuştur⁽⁶⁾.

Linezolidin oral ve iv formu mevcuttur. Oral formu % 100 biyoyararlanıma sahiptir. Oral dozdan 12 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılmaktadır. Faz III çalışmalarda çok az toksik veya yan etki gözlenmiştir. Linezolidin en dikkat çekici yan etkisi geriye dönebilen miyelosüpresyondur⁽⁴⁾.

Ülkemizde yapılmış linezolid duyarlılık çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalardan birisinde Yazgı ve ark.⁽⁸⁾ rektal sürüntü örneklerinden izole ettikleri 13 vankomisin dirençli enterokok suşunun tamamının linezolide duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Dizbay ve ark.⁽³⁾'ün yaptığı başka bir çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 120 MRSA izolatının tamamının linezolide duyarlı olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışma eğer varsa bölgemizdeki linezolid direnç prevalansını belirlemek amacı ile planlanmış bir çalışmadır. Yapılan çalışma sonucu hem enterokok suşlarında hem de MRSA suşlarında linezolid direnci tespit edilmemiştir. Sonuç olarak linezolidin endikasyonu olan durumlarda bölgemiz açısından iyi bir tercih olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Al-Tatari H, Abdel-Haq N, Chearskul P, Asmar B: Antibiotics for treatment of resistant gram-positive coccal infections, *Ind J Pediatr* 2006;73(4):323-34.
2. Arslan U, Yüksekaya Ş, Işık F, Tuncer İ: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının linezolid ve tigesikline in-vitro duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2006;20(4):210-3.
3. Dizbay M, Sipahi AB, Günel Ö ve ark.: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarında glikopeptid ve linezolid direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 2007;21(1):23-6.
4. Kortten V: Linezolid, *ANKEM Derg* 2004;18 (Ek 2):178-80.
5. Marra AR, Major Y, Edmond MB: Central venous catheter colonization by linezolid-resistant, vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis*, *J Clin Microbiol* 2006;44(5):1915-6.
6. Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C et al: Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: Characterization and stability of resistant phenotype, *J Infect Dis* 2002;186(11):1603-7.
7. Yanagihara K, Kaneko Y, Sawai T et al: Efficacy of linezolid against methicillin-resistant or vancomycin-insensitive *Staphylococcus aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(10):3288-91.
8. Yazgı H, Ertek M, Ayyıldız A, Özkur Z, Taşyaran MA: Vankomisine dirençli enterokoklara in-vitro linezolid etkinliği, *ANKEM Derg* 2004;18(2):113-6.