

## METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOKLARDA LİNEZOLİD, VANKOMİSİN VE BAZI ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Barış GÜLHAN, Heval BİLEK, Arzu ONUR, Kadri GÜL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

### ÖZET

Değişik klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarında linezolid, vankomisin, gentamisin, levofloksasin, ko-trimoksazol ve telitromisin dirençlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Linezolid ve vankomisine karşı direnç saptanmamış, ancak diğer antibiyotiklere karşı yüksek direnç yüzdeleri dikkati çekmiştir. Bununla birlikte metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına ko-trimoksazol de etkili bulunmuştur. Sonuçlara göre linezolid metisiline dirençli stafilocok suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif durumundadır.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, linezolid, metisiline dirençli stafilocok, vankomisin

### SUMMARY

#### The Resistance of Methicillin-resistant Staphylococci to Linezolid, Vancomycin and other Antibiotics

It was aimed to determine the resistance of methicillin-resistant staphylococci isolated from various clinics to linezolid, vancomycin, gentamicin, levofloxacin, co-trimoxazole and telithromycin. While there were no resistance to linezolid and vancomycin, high rates of resistance to other antibiotics were remarkable. Nevertheless, co-trimoxazole was also found effective to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. In respect of the results, linezolid is a good alternate in treatment of infections caused by of methicillin-resistant staphylococci.

**Keywords:** antibiotic resistance, linezolid, methicillin-resistant staphylococci, vancomycin

### GİRİŞ

Metisiline dirençli stafilocok (MRS)'ların neden olduğu infeksiyonlar ciddi bir problemdir. Stafilocok türlerinde metisilin direncinin artması ile diğer antibiyotikler bu grup bakterilerin sebep olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. MRS'lara bağlı infeksiyonların tedavisi için ilaç seçiminde vankomisin rağbet görmektedir<sup>(2,9)</sup>. Ancak vankomisine orta duyarlı *S.aureus*'ların ve dirençli koagülaz negatif stafilocok (KNS)'ların olması, aynı zamanda direnç gelişme potansiyeli antibiyotik kullanımında ihtiyatlı olmayı gerektirmektedir. Çok ilaca direnç, *S.haemolyticus*, *S.epidermidis*, *S.hominis* ve *S.aureus* suşlarında diğer stafilocok türle-

rinden daha fazla görülür. Aminoglikozidler, glikopeptidler, kinolonlar, tetrasiklinler, makrolidler, linkozamidler ve ko-trimoksazolü içeren tedaviler için antimikrobiyal ajanlara artan seviyelerde bir direnç vardır. Bu durum çok ilaca dirençli stafilocokların tedavisinde zorluk ortaya çıkarmaktadır. Daptomisin, glikopeptidler, gilsiklinler, oksazolidinonlar gibi araştırılan yeni bileşikler etkili tedavi için faydalıdır<sup>(2)</sup>. Bu çalışmada amaç MRS suşlarının vankomisin ve yeni bir tedavi seçeneği olan oksazolidinon grubu bir antibiyotik olan linezolide, aynı zamanda gentamisin, levofloksasin, ko-trimoksazol ve telitromisin gibi antibiyotiklere karşı direnç durumlarını belirlemektir.

**Yazışma adresi:** Barış Gülhan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

Tel.: (0412) 248 80 01/4094, GSM: (0505) 689 60 90

e-posta: barisgulhan@gmail.com

Alındığı tarih: 02.10.2007, revizyon kabulü: 06.11.2007

## GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2006-Haziran 2007 arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 168 MRS suşu çalışmaya alınmıştır.

Klinik örnekler klasik kültür yöntemleri ile incelenmiş, izole edilen suşların identifikasyon ve metisilin (oksasilin) direncinin tespiti PHOENIX PMIC/ID Panel (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) ile yapılmıştır<sup>(19)</sup>. Antibiyotik dirençlerine Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine uygun olarak Mueller-Hinton agar kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle bakılmıştır<sup>(4)</sup>. Antibiyotik duyarlılık testleri linezolid (30 µg), vankomisin (30 µg), gentamisin (10 µg), levofloksasin (5 µg), ko-trimoksazol (1.25/23.75 µg) ve telitromisin (15 µg) içeren diskler (Oxoid) kullanılarak yapılmıştır. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır.

## BULGULAR

Aralık 2006-Haziran 2007 arasında izole edilen 168 MRS suşundan 38'i *S.aureus*, 51'i *S.epidermidis*, 31'i *S.haemolyticus*, 24'ü *S.hominis*, 24'ü ise diğer stafilokok türleri olarak tespit edilmiştir. Suşların antibiyotiklere olan direnç durumları tablo 1'de, izole edildiği klinik örneklerle dağılımı ise tablo 2'de verilmiştir.

## TARTIŞMA

MRS'ların neden olduğu infeksiyonlarda glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin) ilk seçilen ilaç grubudur<sup>(2,9)</sup>. Bu çalışmada glikopeptidlerden vankomisine karşı direnç araştırılmış ve suşların hiçbirinde direnç saptanmamıştır. Sonuç yapılan bir çok çalışmayla da uyumlu bulunmuştur<sup>(3,6,8,10,15,20,22-24)</sup>. Ancak KNS'larda dirençli, *S.aureus*'larda orta duyarlı suşların ortaya çıkması ve direnç gelişim riski nedeniyle tedavide yeni alternatiflere ihtiyaç duyulmaktadır. Oksazolidinon grubunun üyesi olan linezo-

**Tablo 1:** Metisiline dirençli stafilokok suşlarında antibiyotik dirençleri [n(%)].

Antibiyotik	S.aureus (n: 38)			S.epidermidis (n:51)			S.haemolyticus (n:31)			S.hominis (n:24)			Diğerleri* (n:24)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Gentamisin	13 (34)	2 (5)	23 (61)	36 (71)	3 (6)	12 (24)	6 (19)	0	25 (81)	17 (71)	3 (13)	4 (17)	13 (54)	0	11 (46)
Levofloksasin	7 (18)	8 (21)	23 (61)	20 (39)	12 (24)	19 (37)	14 (45)	2 (6)	15 (48)	14 (58)	1 (4)	9 (38)	19 (79)	3 (13)	2 (8)
Linezolid	38 (100)	0	0	51 (100)	0	0	31 (100)	0	0	24 (100)	0	0	24 (100)	0	0
TMP-SMX	35 (92)	0	3 (8)	10 (20)	4 (8)	37 (73)	6 (19)	1 (3)	24 (77)	0	2 (8)	22 (92)	13 (54)	1 (4)	10 (42)
Telitromisin	14 (37)	0	24 (63)	30 (59)	3 (6)	18 (35)	18 (58)	1 (3)	12 (39)	18 (75)	1 (4)	5 (21)	12 (50)	1 (4)	11 (46)
Vankomisin	38 (100)	0	0	51 (100)	0	0	31 (100)	0	0	24 (100)	0	0	24 (100)	0	0

\*: *S.equorum*(7), *S.sciurii*(5), *S.capitis*(3), *S.klosii*(3), *S.warnerii*(2), *S.saprophyticus*(2), *S.intermedius*(1), *S.lugdunensis*(1); S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli.

**Tablo 2:** 168 metisiline dirençli stafilokok suşunun izole edildiği klinik örnekler (n).

Örnek	S.aureus	S.epidermidis	S.haemolyticus	S.hominis	Diğerleri	Toplam
Kan	3	18	10	22	16	69
İdrar	2	8	10	1	2	23
Yara	18	13	9	1	5	46
Diren	3	0	0	0	0	3
Plevral sıvı	4	0	0	0	0	4
Kulak akıntısı	0	3	1	0	0	4
Diğer örnekler	8	9	1	0	1	19
Toplam	38	51	31	24	24	168

lid bugün MRS suşlarına karşı iyi bir aktivite göstermekte ve tedavide bir alternatif oluşturmaktadır. Oksazolidinonlar bakteriyel protein sentezini inhibe ederek etki göstermektedirler. Bunu translasyon başlangıç kompleksinin (70S ribozom kompleksinin) oluşmasını engelleyerek yapmaktadır. Tamamen sentetik bir antibiyotik olan linezolid bakteriyostatik etki göstermektedir<sup>(14,17)</sup>. Hem oral hem de parenteral olarak kullanılabilir. Oral formunun % 100 biyoyararlanıma sahip olması ayrıca bir avantajdır. MRSA, KNS'lar, özellikle vankomisin ve ampisiline dirençli enterokoklar, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* gibi Gram pozitif koklar üzerinde iyi bir aktivite göstermektedirler<sup>(18,25)</sup>.

Bu çalışmada linezolide karşı MRS suşlarında direnç bulunmamıştır. Benzer şekilde yurdumuzda yapılan çalışmalarda MRSA suşlarında linezolid direnci gösterilmemiştir<sup>(6,10,16,26)</sup>. Metisiline dirençli KNS (MRKNS) suşlarında linezolid direncini araştıran iki çalışmada da direnç bulunmamıştır<sup>(10,26)</sup>. Yurtdışında yapılan bazı çalışmalarda da hem MRSA hem de MRKNS suşlarında linezolid direnci tespit edilmiştir<sup>(3,11-13,18,25,26)</sup>.

Çalışmada MRSA suşlarında en yüksek düzeyde olmak üzere yüksek oranlarda telitromisin direnci gözlenmiştir. Telitromisine karşı en duyarlı bulunan tür olan *S.hominis*'te dahi bu oran % 21 olmuştur. Yurtdışında yapılan bir çalışmada telitromisin stafilokok suşlarına etkisiz bulunmuş<sup>(3)</sup>, yurdumuzda ise Kılıç ve ark.<sup>(16)</sup> bu çalışma ile benzer bir şekilde MRSA suşlarında % 49.5 oranında direnç bildirmişlerdir. Ancak yurdumuzda MRSA dışındaki diğer MRS'lardaki dirençle ilgili olarak karşılaştırma yapma imkanı olmamıştır.

Levofloksasine en fazla MRSA'larda olmak üzere yüksek direnç gözlenmiştir. Yurdumuzda yapılan bir çalışmada MRSA'larda % 75.3 oranında bir direnç saptanmış olup sonuçlarımız uyumlu bulunmuştur<sup>(16)</sup>. Ancak MRSA dışındaki diğer MRS'lar için veri olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Bulgularımıza göre telitromisin ve levofloksasinin yüksek direnç nedeniyle tedavide kullanılmaları tavsiye edilmemektedir.

Aminoglikozidler Gram pozitif kokların neden olduğu infeksiyonlarda sinerjik etkiden yararlanmak için vankomisin ve beta-laktam antibiyotiklerle birlikte kombine tedavide kullanılırlar. Stafilokoklara genellikle etkilidirler<sup>(21,28)</sup>. Çalışmada gentamisine karşı olan yüksek direnç dikkati çekmiştir. Bu çalışmayla uyumlu olarak bir çok yayında gentamisine karşı yüksek direnç oranları bildirilmiştir<sup>(5,7,8,15,23,24)</sup>.

MRSA'ların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde ko-trimoksazol kullanımı ve direnç gelişimi ile ilgili bilgiler tam olarak netleşmemiştir<sup>(27)</sup>. Ağır infeksiyonların tedavisinde ko-trimoksazol kullanımı tavsiye edilmemektedir<sup>(9)</sup>. Ko-trimoksazol ile ilgili yapılan yurtiçi çalışmalarda MRSA'larda % 11.5-50 arası, MRKNS'larda ise % 17.6-75 arasında direnç oranları bildirilmiştir<sup>(5,7,8,24)</sup>. Yurtdışında yapılan bazı çalışmalarda da MRSA suşlarında % 6.7-85.2 arasında değişen farklı direnç oranları bulunmuştur<sup>(20,22,23)</sup>. Ko-trimoksazol direncinde, çalışılan diğer antibiyotiklerden farklı şekilde bölgesel olarak direnç oranlarının değişiklik gösterdiği izlenmiştir. Bu çalışmada MRSA'larda % 8 gibi düşük bir oran bulunmuş, MRSA dışındaki diğer MRS'larda ise % 42-92 arasında değişen yüksek bir direnç oranı saptanmıştır. Bulunan düşük direnç oranı ile ciddi olmayan MRSA'lara bağlı infeksiyonlarda bu bölgede ko-trimoksazolün kullanılması tavsiye edilebilir. Ancak bölgesel direnç farklılıkları olabileceği unutulmamalı ve tedavi antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenmelidir<sup>(27)</sup>.

Sonuç olarak bilinçsiz kullanım nedeniyle bir çok antibiyotiğe karşı yüksek oranlarda direnç gelişmiştir. Bu da özellikle MRS suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda elimizdeki tedavi alternatiflerini kısıtlamaktadır. Linezolid MRS infeksiyonlarında tedavide glikopeptid antibiyotikler için iyi bir alternatif olarak görülmektedir. MRSA'ların neden olduğu hafif infeksiyonlarda ko-trimoksazolün antibiyogramla birlikte kullanımı tavsiye edilebilir. Bunlarla birlikte glikopeptidlere karşı olan direnç gelişme potansiyeli nedeniyle yeni alternatifler üzerinde de çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. 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.
2. Bannerman TL: *Staphylococcus*, *Micrococcus*, and other catalase-positive cocci that grow aerobically, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8. baskı" kitabında s. 396-7, ASM Press, Washington, DC (2003).
3. Betriu C, Redondo M, Boloix A, Gómez M, Culebras E, Picazo JJ: Comparative activity of linezolid and other new agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and teikoplanin-intermediate coagulase-negative staphylococci, J Antimicrob Chemother 2001;48(6):911-3.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement, CLSI Document M100-S16, Wayne, PA (2006).
5. Coşkun-Arı FF, Taner A, Boşgelmez-Tımaz G, Taner M: Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının metisiline ve diğer bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2005;9(2):24-7.
6. 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.
7. Doğan Ö, Yalınay Çırak M, Engin D, Türet S: Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, ANKEM Derg 2005;19(1):39-42.
8. Doğruman Al F, Akça G, Sipahi B, Sultan N: Kan örneklerinden soyutlanan stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları, ANKEM Derg 2005;19(1):14-6.
9. Dündar V, Öztük Dündar D: Stafilokok infeksiyonları, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2. baskı" kitabında s. 1515-6, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).
10. Ertek M, Yazgı H, Aktaş E, Ayyıldız A, Parlak M: Metisiline dirençli stafilokokların linezolid ve diğer bazı antimikrobiyal ajanlara duyarlılığının araştırılması, Mikrobiyol Bül 2003;37(4):235-40.
11. Grohs P, Kitzis M-D, Gutmann L: In vitro baktericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamisin, ciprofloxacın, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*, Antimicrobial Agents Chemother 2003;47(1):418-20.
12. Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP et al: Susceptibility of Gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid, J Antimicrob Chemother 2000;46(6):931-40.
13. Jacqueline C, Caillon J, Mabecque VL et al: In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vankomisin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods, J Antimicrob Chemother 2003;51(4):857-64.
14. Jacqueline C, Navas D, Batard E et al: In vitro and in vivo synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Antimicrob Agents Chemother 2005;49(1):45-51.
15. Jain A, Agarwal J, Bansal S: Prevalance of methicillin-resistant, coagulase-negative staphylococci in neonatal intensive care units: findings from a tertiary care hospital in India, J Med Microbiol 2004;53(9):941-4.
16. Kılıç A, Şener K, Baysallar M, Doğançlı L: Hastanemizde nozokomiyal metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotik direnci, Mikrobiyol Bül 2005;39(1):137-8.
17. Korten V: Linezolid, ANKEM Derg 2004;18(Ek 2):178-80.
18. Muller-Serieys C, Drugeon HB, Etienne J et al: Activity of linezolid against Gram-positive cocci isolated in French hospitals as determined by three in-vitro susceptibility testing methods, Clin Microbiol Infect 2004;10(3):242-6.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard 6th ed., NCCLS Document M7-A6, Wayne, PA (2003).
20. Perez L, Alarcon T, Jimenez S, de Las Cuevas MC, Lopez-Brea S: In vitro activity of linezolid against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Rev Esp Quimioter 2001;14(1):47-50.
21. Rice LB, Sahm D, Bonomo RA: Mechanisms of resistance to antibacterial agents, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8. baskı" kitabında s. 1080-1, ASM Press, Washington, DC (2003).
22. Samra Z, Ofer O, Shmueli H: Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to

- vancomycin, teikoplanin, linezolid, pristinamycin and other antibiotics, *Isr Med Assoc J* 2005;7(3):148-50.
23. Shittu AO, Lin J: Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in KwaZulu-Natal province, South Africa, *BMC Infect Dis* 2006;6:125.
  24. Sırmatel F, Yıldız Zeyrek F, Erkmén O: Hastane kökenli stafilokok suşlarında mikrodilüsyon yöntemiyle antibiyotiklere direncin belirlenmesi, *ANKEM Derg* 2004;18(4):200-4.
  25. Stefani S, Mezzatesta ML, Tempera G et al: Comparative activity of linezolid against staphylococci and enterococci isolated in Italy, *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(6):368-72.
  26. Tünger A, Aydemir Ş, Uluer S, Cilli F: In vitro activity of linezolid and quinupristin/dalfopristin against Gram-positive cocci, *Indian J Med Res* 2004;120(6): 546-52.
  27. Ulusoy S: Toplumdan kazanılmış metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonlarının tedavisi, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):102-5.
  28. Willke A: Aminoglikozidler, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S: Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler" kitabında s. 313-24, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).