

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOK SUŞLARININ SON YILLARDA KULLANIMA GİREN ANTİBİYOTİKLERE İN-VİTRO DUYARLILIK SONUÇLARI*

Lütfiye ÖKSÜZ, Nezahat GÜRLER

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarının tedavisi, gerek hastanelerde gerekse hastane dışında son 30 yıldır giderek artmakta olan bir problemdir. Bu nedenle metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidlere alternatif başka antibiyotiklere ihtiyaç duyulmuştur. Bu çalışmada 49 metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) ve 59 metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) klinik suşunun daptomisin, telitromisin, tigesiklin, kinupristin/dalfopristin ve linezolid in-vitro duyarlılığını araştırmak amaçlanmıştır. MRKNS suşları arasında iki suş teikoplanine dirençli, bir suş da orta duyarlı bulunmuştur. MRSA suşları arasında bir suş, MRKNS suşları arasında ise iki suş tigesikline dirençli bulunmuştur. Telitromisin direnci MRSA suşlarında % 33, MRKNS suşlarında % 37 olarak bulunmuştur. MRSA suşları arasında dokuz (% 18), MRKNS suşları arasında ise 18 (% 30) suşun indüklenebilir klindamisin direncine sahip olduğu bulunmuştur. Tüm suşlar linezolid, kinupristin/dalfopristin ve daptomisine duyarlı bulunmuştur, bu nedenle bu antibiyotikler glikopeptidlere alternatif olarak kullanılabilirler.

Anahtar sözcükler: daptomisin, kinupristin/dalfopristin, linezolid, metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok, metisiline dirençli Staphylococcus aureus, telitromisin, tigesiklin

SUMMARY

In-vitro Susceptibility of Methicillin-Resistant Staphylococci Isolated from Clinical Samples to Newer Antibiotics

The treatment of methicillin-resistant staphylococcal infections has been growing problem both in and out of hospitals for the past 30 years. Therefore alternative antibiotics to glycopeptides in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal infections were required. In this study, it is aimed to investigate the in-vitro susceptibility of 49 methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and 59 methicillin-resistant coagulase negative staphylococcal (MRCNS) clinical strains to daptomycin, telithromycin, tigecycline, quinupristin/dalfopristin and linezolid. Two strains of MRCNS were resistant and one strain was intermediate resistant to teicoplanin. It was found that one of MRSA and two of MRCNS strains were resistant to tigecycline. Telithromycin resistance was detected in 33 % of MRSA and 37 % of MRCNS. Inducible clindamycin resistance was found in nine isolates (18 %) of MRSA and eighteen isolates (30 %) of MRCNS. All strains were susceptible to daptomycin, quinupristin/dalfopristin and linezolid, thus, these antibiotics could be used as alternative to glycopeptides.

Keywords: daptomycin, linezolid, methicillin-resistant coagulase negative staphylococci, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, quinupristin/dalfopristin, telithromycin, tigecycline

GİRİŞ

Mikroorganizmalar, ilk antibiyotiğin keşfinden bu yana direnç mekanizmaları geliştir-

mektedir. Şimdiye kadar sürekli geliştirilen yeni antibiyotik sınıflarıyla bu sorun aşılmaya çalışılmış, ancak sonunda antibiyotik gelişiminde bir duraksama olmuş ve son on yılda geliştirilen

Yazışma adresi: Lütfiye Öksüz, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
Tel.:(0212) 414 20 00/31973
e-posta: loksuz34@yahoo.com

Alındığı tarih: 21.07.2009, revizyon kabulü: 14.08.2009

*24. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.93 (29 Nisan-03 Mayıs 2009, Fethiye)

çoğu yeni antibiyotik, mevcut antibiyotiklerin modifikasyonu ile elde edilmiştir⁽⁶⁾. Stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorun metisilin direncidir. Metisiline dirençli stafilokokların beta-laktamlara da dirençli olması, bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlere alternatif olabilecek başka antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Son on yıldan bu yana, etki spektrumu metisiline dirençli stafilokokları da kapsayan daptomisin (lipopeptid), linezolid (oksazolidinon), kinupristin/dalfopristin (streptogramin kombinasyonu), telitromisin (ketolid) ve tigesiklin (glisilsiklin) gibi yeni antibiyotikler geliştirilmiştir. Bunlardan linezolid ve daptomisin 1998-2002 yılları arasında ABD'de Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan antibiyotikler arasında yer almıştır⁽³³⁾. Telitromisin 2004, tigesiklin 2008 yılında ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır. Kinupristin/dalfopristin ve daptomisin ise henüz ülkemizde kullanımda değildir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Eylül 2007-Mart 2009 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden (kan, apse, cerahat, steril vücut sıvıları, idrar vb) izole edilen 49 metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve 59 metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) suşunun son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklerden daptomisin, telitromisin, tigesiklin, kinupristin/dalfopristin ve linezolide in-vitro duyarlılığı araştırılmıştır. MRSA suşlarının 33'ü (% 67) cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarından, 6'sı (% 12) kandan, 10'u (% 20) diğer muayene maddelerinden izole edilmiştir. MRKNS suşlarının ise 42'si (% 71) kandan, 17'si (% 29) diğer örneklerden izole edilmiştir.

Suşlar klasik yöntemlerle tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık deneyleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2008) önerileri doğrultusunda Mueller Hinton Agar (BD) besiyeri kullanılarak yapılmıştır⁽⁸⁾. Metisilin direnci CLSI'ya göre sefoksitin (30 µg, BD-BBL, UK) diskleriyle saptanmıştır. Suşların vankomisin, daptomisin, kinupristin/dalfopristin ve

tigesikline duyarlılıkları CLSI ve üretici firma önerileri doğrultusunda E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden), penisilin (10 IU, BBL), teikoplanin (30 µg, BBL), eritromisin (15 µg, BBL), klindamisin (2 µg, BBL), kotrimoksazol (1.25/23.75 µg, BBL), telitromisin (15 µg, BBL) ve linezolide (30 µg, BBL) duyarlılıkları ise standart disk difüzyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri tigesiklin için ≤0.5 µg/ml, vankomisin için ≤2 µg/ml, daptomisin ve kinupristin/dalfopristin için ise ≤1 µg/ml olan suşlar duyarlı kabul edilmiştir⁽⁸⁾. *S.aureus* ATCC 29213 ve *S.aureus* ATCC 25923 standart suşları kontrol olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada hem MRSA, hem de MRKNS suşları arasında linezolid, kinupristin/dalfopristin ve daptomisine dirençli suşa, MRSA suşları arasında ise vankomisine orta derecede duyarlı (VISA) veya dirençli (VRSA) suşa rastlanmamıştır. MRKNS suşları arasında iki suş teikoplanine dirençli (MİK: 256 µg/ml), bir suş da orta derecede duyarlı (MİK: 16 µg/ml) bulunmuştur. MRSA suşları arasında tigesikline dirençli (MİK: 1 µg/ml) apseden izole edilen bir (% 2) suş, MRKNS suşları arasında ise kan ve dren ucundan izole edilen iki (% 3) suş tigesikline dirençli (MİK: 1 µg/ml) bulunmuştur. Telitromisin direnci MRSA suşlarında % 33, MRKNS suşlarında % 37 olarak bulunmuştur. MRSA suşları arasında dokuz (% 18), MRKNS suşları arasında ise 18 (% 30) suşun indüklenebilir klindamisin direncine sahip olduğu bulunmuştur. MRSA ve MRKNS suşlarında daptomisin, kinupristin/dalfopristin ve tigesiklin, MRSA suşlarında vankomisin için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ve diğer antibiyotiklere direnç oranları

Tablo 1. MRSA ve MRKNS suşlarının daptomisin, kinupristin/dalfopristin, tigesiklin ve vankomisin için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri (µg/ml).

Antibiyotikler	MRSA (n=49)		MRKNS (n=59)	
	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK ₅₀	MİK ₉₀
Daptomisin	0.25	0.50	0.50	0.50
Kinupristin/dalfopristin	0.50	0.75	0.75	0.50
Tigesiklin	0.19	0.38	0.38	0.38
Vankomisin	1.50	1.50	-	-

Tablo 2. MRSA ve MRKNS suşlarında antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotikler	MRSA (n=49)		MRKNS (n=59)	
	n	%	n	%
Penisilin	49	100	59	100
Vankomisin	0		-	
Teikoplanin	0		3	5
Eritromisin	29	59	53	90
Klindamisin	25	51	45	76
Kotrimoksazol	6	12	41	69
Telitromisin	16	33	22	37
Tigesiklin	1	2	2	3
Kinupristin/dalfopristin	0		0	
Daptomisin	0		0	
Linezolid	0		0	

tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bakteriler arasında giderek artan direnç problemi ve dirençli bakterilerle oluşan ciddi infeksiyonlar sonucunda hastalarda morbidite ve mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta ve maliyet yükselmektedir. MRSA ve MRKNS suşlarında direncin artması, özellikle yakın zamana kadar direnç gelişmesi beklenmeyen glikopeptidlere direncin görülmesi (önce Japonya⁽¹³⁾ ve ABD’de⁽³⁹⁾), daha sonra diğer bazı ülkelerde vankomisine azalmış duyarlılık veya direnç gösteren suşların bildirilmesi) yeni antibiyotiklere gereksinim olduğunun göstergesidir^(14,20,44). Son on yılda daptomisin, linezolid, kinupristin/dalfopristin, telitromisin ve tigesiklin gibi metisiline dirençli stafilokoklara da etki eden geniş spektrumlu antibiyotikler geliştirilmiştir, birkaç yeni antibiyotiğin çalışmaları da devam etmektedir.

Tigesiklin, geniş spektruma sahip, tetrasiklin türevi bir antibiyotiktir. Tigesiklin, bakterilerde 30S ribozomal alt üniteye A bölgesine bağlanarak aminoasit transfer RNA’nın ribozom içine girişini önler. Böylece protein sentezinde zincir uzaması engellenmiş olur, protein sentezinin sonlanmasıyla bakteriyel üreme durur^(6,45). Direnç gelişimindeki en önemli mekanizma aktarılabılır tetrasiklin direnç genlerinin (*tet*) antibiyotiği dışarı atan efluks pompa proteinlerinin yapımını sağlaması ve ribozomal koruma-

dır. Bahsedilen efluks pompaları glisilsiklinleri hücreden dışarı atmadığı için tigesiklin bu direnç mekanizmasının üstesinden gelmektedir. Bazı bakterilerin çoklu ilaç transport sistemleri MİK değerlerinde dört kat artışa neden olmakla birlikte tigesikline karşı direnç sağlayamamaktadır^(15,33). Ancak bir çalışmada MATE efluks pompası ailesinin toksik bileşiklerin ve yeni ilaçların hücre dışına atılmasında etkili olabileceği ve *S.aureus* suşlarında tigesiklin duyarlılığında azalmaya yol açabileceği belirtilmektedir⁽⁴⁵⁾. Sürveyans çalışmalarında klinik suşlar arasında glisilsikline doğal dirençli kökene rastlanmamıştır, ancak tedavide yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte direnç gelişiminin söz konusu olabileceği bildirilmiştir⁽⁷⁾. Tigesiklin, hem Gram pozitif, hem Gram negatif mikroorganizmalara etkili bir antibiyotik olmakla birlikte, Gram pozitif suşlara karşı daha etkin olduğu bildirilmiştir^(9,34). 2009 yılında yapılan Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) çalışmasında, tigesiklinin Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmalarda mükemmel etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾. Florescu ve ark.⁽¹⁰⁾, MRSA’nın neden olduğu cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında tigesiklinin tedavi oranının vankomisine benzer olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda MRSA suşlarında bir, MRKNS suşlarında iki suşta tigesikline direnç saptanmıştır. Suşların izole edildiği hastaların tedavisinde tigesiklin kullanılmadığından, antibiyotik kullanımına bağlı olmayan bir mekanizma ile, örneğin MATE efluks pompası ailesi yoluyla direnç gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 260 suşta tigesikline % 3.1 oranında direnç saptanması dikkat çekici bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Ülkemizde tigesikline daha yüksek direnç bildiren çalışmalara rastlanmış ise de bu çalışmalarda duyarlılık deneyi genellikle disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Ancak tigesiklin için duyarlılık deneyinin disk difüzyonla yapılması önerilmediğinden bu sonuçlar değerlendirilmemiştir. Kaya ve ark.⁽²¹⁾ 60 MRSA suşundan sadece birinin tigesiklin MİK’inin duyarlılık sınırı üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Kandemir ve ark.⁽¹⁹⁾ deneysel MRSA osteomyelitinde tigesiklinin teikoplanine alternatif olabileceğini belirtmişlerdir. Hope ve ark.⁽¹²⁾ bakteriyemiler-

den izole edilen MRSA ve MRKNS suşlarında tigesiklinin mükemmel etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan taramalarda tigesikline dirençli stafilokok suşu bildiren iki literatüre rastlanmıştır: Bunlardan birinde toplam 2610 suş (Gram pozitif ve Gram negatif) içinde bir *Staphylococcus haemolyticus* suşu tigesikline dirençli bulunmuştur⁽²³⁾. Diğerinde ise 1989 toplum kaynaklı MRSA suşunun % 1.8'inde tigesikline direnç saptanmıştır⁽²⁷⁾.

Telitromisin, ketolid sınıfı antibiyotiklerin ilk üyesidir. Ketolidler, bakteri ribozomunun 50S alt ünitesinin peptidil transferaz bölgesine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Makrolidlerde direnç gelişiminde rol oynayan iki mekanizmadan biri makrolid, linkozamid, streptogramin B (MLS_B), diğeri pompa mekanizmasıdır. Ancak telitromisinin yapısında 3. pozisyonda l-kladinoz şekeri yerine keto grubu olduğundan indüklenebilir dirençten etkilenmez^(2,24). Genellikle telitromisinin, metisiline duyarlı *S.aureus* suşlarına etkili iken, MRSA suşlarına etkili olmadığı bildirilmiştir⁽³⁷⁾. Çalışmamızda MRSA suşlarında bulunan % 33 oranındaki telitromisin direnci bu bilgiyi doğrular niteliktedir. Sacha ve ark.⁽³⁵⁾'nin yaptığı bir çalışmada tüm *S.aureus* suşlarında telitromisine % 92.3 oranında direnç saptanması dikkat çekici bulunmuştur. Kaya ve ark.⁽²²⁾ çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarında % 21, MRKNS suşlarında % 41 oranında telitromisine dirençli suşa rastlamışlar ve telitromisin direncinin KNS'larda *S.aureus* suşlarından daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Telitromisin spesifik olarak toplum kökenli solunum yolu infeksiyonlarının tedavisi için tasarlanmıştır. *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklara etkili olduğu, ancak MLSB mekanizması ile direnç oluşturan suşların, ketolidlere de dirençli olduğu bildirilmiştir⁽⁴²⁾. Bu çalışmada MLS_B ile telitromisine direnç arasındaki ilişki birbiriyle uyumlu bulunmuştur. PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) çalışmasında MRSA suşlarında telitromisin duyarlılığının bölgelere göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre MRSA için telitromisin duyarlılığının Asya'da % 3.92, Avrupa'da % 32.92,

Avustralya'da % 71.43, Kuzey Amerika'da % 25.33, Latin Amerika'da % 2.15 ve toplamda % 17.85 olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Linezolid, günümüzde klinik kullanımda olan tek oksazolidinondur. Gram pozitif bakterilere ve mikobakterilere etkili olan oksazolidinonlar, genellikle Gram negatiflere etkisizdir, çünkü endojen efluks pompasına sahiptirler⁽⁴²⁾. Linezolid, etki mekanizması yönünden diğer protein sentez inhibitörlerinden farklıdır; ribozomlarda 50S alt birimine bağlanarak, 70S başlangıç kompleksinin oluşmasını önler⁽²⁹⁾. Bu nedenle linezolide in-vitro direnç gelişimi güçtür. Direnç gelişimi, 23S ribozomal RNA'yı kodlayan genlerde tek nükleotid değişikliği şeklindedir. Dirençli klinik suşlarda benzer nokta mutasyonları görülmüştür⁽²⁶⁾. Literatürde linezolide dirençli tek bir *S.aureus* klinik suşu bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾. Çalışmamızda MRSA ve MRKNS suşlarında linezolide direnç saptanmadığı gibi yurt içinde yapılan çalışmalarda da metisiline dirençli stafilokok suşlarında linezolide direnç bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. Kanan ve ark.⁽¹⁸⁾ Gram pozitif koklara karşı linezolidin in-vitro aktivitesini değerlendirdikleri çalışmada tüm suşların linezolide duyarlı olduğunu ve linezolid için MİK₉₀ değerlerinin MRSA suşlarında 2 µg/ml, MRKNS suşlarında ise 1 µg/ml olduğunu bildirmişlerdir.

Kinupristin/dalfopristin, ABD'de klinik kullanım için geliştirilmiş ilk enjektabl streptogramin kombinasyonudur. Sırasıyla 30:70 oranında kinupristin ve dalfopristin içerir. Streptograminler, duyarlı bakterilerde protein sentezini inhibe eden sinerjistik bakterisidal etkili ajanlardır. Esas olarak Gram pozitif bakterilere etkilidirler⁽⁴²⁾. Ribozomal hedef değişikliği, enzimatik inaktivasyon ve efluks pompası gibi mekanizmalarla streptograminlere direnç gelişebilmektedir⁽³⁰⁾. Yavuz ve ark.⁽⁴³⁾ 100 MSSA ve 100 MRSA suşu ile yaptıkları çalışmada konjunktiva sürüntüsünden izole edilen bir MRSA suşunun kinupristin/dalfopristine dirençli olduğunu bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 260 MRSA suşunda kinupristin/dalfopristine % 5 oranında direnç saptandığı bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Yurt dışındaki çeşitli

çalışmalarda kinupristin/dalfopristine direnç bulunmadığı, vankomisine ilk alternatif ilaç olduğu, MRSA tedavisinde alternatif seçenek olduğu belirtilmiştir^(35,41). Millan ve ark.⁽²⁸⁾ MRSA suşlarında kinupristin/dalfopristine % 2.5 oranında direnç saptamışlardır. Çalışmamızda MRSA ve MRKNS suşlarında kinupristin/dalfopristine dirençli suşa rastlanmamıştır.

Daptomisin, Gram pozitif bakterilere etkili olan, insanda kullanılan ilk lipopeptid antibiyotiktir⁽¹⁾. Daptomisin, duyarlı bakterilerin sitoplazmik membranına, molekülün hidrofobik ucuna kalsiyum iyon ilişkili ekleme yolu ile irreversibl olarak bağlanır ve membran depolarizasyonuna neden olur. Hücre lizisi olmadan hücre ölümü, ilacın güçlü bakterisidal etkisine bağlıdır. Daptomisin, Gram negatif bakterilerin dış membranına penetre olamaz. Daptomisine, VISA suşlarındakine benzer şekilde, bakteri hücre duvarı kalınlaşmasının fiziksel bariyer oluşturması şeklinde veya diğer mekanizmalarla direnç gelişebilir⁽⁴²⁾. Daptomisin MRSA'nın neden olduğu cilt ve cilt altı infeksiyonları ile kan infeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir^(12,31,35). Bu çalışmada da MRSA suşlarının % 67'si cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarından, % 12'si kandan izole edilmiştir. MRSA'nın neden olduğu bakteriyemi/infektif endokardit tedavisinde vankomisinin altın standart tedavi olduğu düşünülmesine rağmen, vankomisine duyarlı suşlarda tedavi başarısızlığını bildiren çalışmalar vardır. Buna karşın, daptomisinin MRSA'nın neden olduğu bakteriyemi/infektif endokardit tedavisinde vankomisine eşdeğer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Daptomisin, ABD'de bakteriyemide ve sağ yan endokarditinde kullanım için onay almış ve kullanıma girmiştir⁽²⁵⁾, ancak henüz ülkemizde ruhsat almış değildir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 260 MRSA suşunda daptomisine % 0.4 direnç saptandığı bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. MRSA suşlarında daptomisine direncin (MİK: 2 µg/ml) bildirildiği bir tek çalışmaya rastlanmıştır⁽³²⁾. Birçok çalışmada, daptomisinin özellikle ciddi ve dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonlarında iyi bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir^(16,36). Steinkraus ve ark.⁽³⁸⁾ ABD'de beş yıllık bir süre-

de vankomisin, linezolid, daptomisin ve oksasilin MİK'lerinin değişimini araştırdıkları çalışmada, daptomisin için MİK değerlerinin ortalama MİK değerinden belirgin bir azalma gösterdiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, teikoplanine dirençli ve orta duyarlı üç MRKNS suşu bulunmaktadır ve bu suşlar daptomisin, linezolid ve kinupristin/dalfopristine duyarlı bulunmuştur. Bu sonuç, daptomisinin teikoplanine dirençli mikroorganizmalara bile etkili olduğunu ve bu bakterilerle gelişen infeksiyonlarda iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Betriu ve ark.⁽³⁾'nün yaptığı çalışmada MRSA ve teikoplanine azalmış duyarlılığı olan MRKNS suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde linezolid kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda metisiline dirençli stafilokok suşlarında linezolidin in-vitro aktivitesi vankomisine benzer bulunmuştur. Tigesikline MRSA suşlarında % 2, MRKNS suşlarında % 3 oranında direnç saptanmış, bu sonuç yakın gelecekte başka dirençli suşlara rastlanabileceği endişesini doğurmuştur. Telitromisinin, yakın zamanda kullanıma girmiş bir antibiyotik olarak, oldukça yüksek bir direnç yüzdesine sahip olduğu ve metisiline dirençli stafilokok suşlarında kullanımının sınırlı olması gerektiği düşünülmüştür. Daptomisin ve kinupristin/dalfopristinin, MRSA ve MRKNS suşlarına karşı iyi etkili olduğu bulunmuş ve metisiline dirençli stafilokokların tedavisinde iyi bir tercih olacağı kanısına varılmıştır. Glikopeptidler, MRSA infeksiyonlarının tedavisi için altın standart tedavi olmasına rağmen, son yıllarda glikopeptidlere azalmış duyarlılığı olan MRSA/MSSA suşları ortaya çıkmaya başlamıştır. Vankomisin MİK değerindeki küçük değişiklikler bile klinik olarak anlamlı olabileceğinden, vankomisin MİK'i duyarlılık sınırını geçtiğinde, olası tedavi başarısızlığını önlemek için alternatif tedaviler önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bakır M: Pediatriye yeni problemler: Yeni antibiyoterapi yaklaşımları, ANKEM Derg 2006;20(1): 61-4.
2. Balfour JA, Figgitt DP: Telithromycin, Drugs 2001;61(6):815-29.
3. Betriu C, Redodo M, Boloix A, Gomez M, Culebras E, Picazo JJ: Comparative activity of linezolid and other new agents methicillin resistant Staphylococcus aureus and teicoplanin-intermediate coagulase negative staphylococci, J Antimicrob Chemother 2001;48(6):911-3.
4. Bouchillon SK, Iredell JR, Barkham T, Lee K, Dowzicky MJ: Comparative activity of tigecycline and other antimicrobials against Gram negative and Gram positive organisms collected from Asia Pacific Rim as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST), Int J Antimicrob Agents 2009;33(2):130-6.
5. Canton R, Loza E, Morosini MI, Baquero FJ: Antimicrobial resistance amongst isolates of Streptococcus pyogenes and Staphylococcus aureus in the PROTEKT Antimicrobial Surveillance Programme during 1999-2000, J Antimicrob Chemother 2002;50(Suppl 1):S9-24.
6. Chamber HF: Antimicrobial agents: general considerations, "Hadman JG, Limbird LE (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed" kitabında s.1143-70, Mc Graw-Hill, NewYork (2001).
7. Chopra I, Roberts M: Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance, Microbiol Mol Biol Rev 2001;65(2):232-60.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri editörü D.Gür): Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları; Onsekizinci bilgi eki, M100-S18, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2008).
9. Dowzicky MJ, Park CH: Update on antimicrobial susceptibility rates among Gram negative and Gram positive organisms in the United States: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) 2005 to 2007, Clin Ther 2008;30(11):2040-50.
10. Florescu I, Beuran M, Dimov R et al: Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant Staphylococcus aureus or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomised study, J Antimicrob Chemother 2008; 62(Suppl 1):S17-28.
11. Gould IM: Clinical relevance of increasing glycopeptide MICs against Staphylococcus aureus, Int J Antimicrob Agents 2008;32(Suppl 1):S2-9.
12. Hope R, Livermore DM, Brick G, Lillie M, Reynolds R: Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteremias in the UK and Ireland, 2001-06, J Antimicrob Chemother 2008;62(Suppl 2):S65-74.
13. Hiramatsu K, Hanaki H, İno T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, J Antimicrob Chemother 1997;40(1):135-6.
14. Hiramatsu K, Kapi M, Tajima Y et al: Advances in vancomycin resistance: Research in Staphylococcus aureus, "White DG, Alekshun MN, McDermott PF (eds): Frontiers in Antimicrobial Resistance" kitabında s.289, Chapter 21, ASM Press, Washington DC (2005).
15. Hirata T, Saito A, Nishino K, Tamura N, Yamaguchi A: Effects of efflux transporter genes on susceptibility of Escherichia coli to tigecycline (GAR-936), Antimicrob Agents Chemother 2004;48(6):2179-84.
16. Hsueh PR, Chen WH, Teng LJ, Luh KT: Nosocomial infections due to methicillin resistant Staphylococcus aureus and vancomycin resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents, Int J Antimicrob Agents 2005;26(1):43-9.
17. Irmak H, Cesur S, Şimşek H ve ark: Türkiye'de yoğun bakım ünitelerindeki MRSA suşlarında VISA ve VRSA araştırılması, suşların çeşitli antibiyotikler için MIC değerlerinin belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabı Poster S18, s.610, Bodrum (2008).
18. Kanan B, Akşit F, Kiremitçi A: Gram pozitif koklara karşı linezolidin invitro aktivitesinin değerlendirilmesi, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2006;36(1):25-30.
19. Kandemir O, Oztuna V, Colak M, Akdag A, Camdeviren H: Comparison of the efficacy of tigecycline and teicoplanin in an experimental methicillin resistant Staphylococcus aureus osteomyelitis model, J Chemother 2008;20(1):53-7.
20. Kaptan F: Yeni antimikrobiyaller ve klinik uygulamaları: Yeni antimikrobiyaller ve klinik kullanımı, 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2009), Kongre kitabı s.100-8, Antalya (2009).
21. Kaya O, Akçam FZ, Temel EN: In vitro activities of linezolid and tigecycline against methicillin resistant Staphylococcus aureus strains, Microb Drugs

- Resist 2008;14(2):151-3.
22. Kaya S, Çetin ES, Arıdoğan BC, Tetik T, Güneş H, Demirci M: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Staphylococcus suşlarının telitromisine duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007;37(2): 85-8.
 23. Kresken M, Leitner E, Brauers J et al: Susceptibility of common aerobic pathogens to tigecycline: results of a surveillance study in Germany, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28(1):83-90.
 24. Leblebicioğlu H: Telitromisin, ANKEM Derg 2004;18(Ek 2):170-3.
 25. Lentino JR: New antimicrobial agents as therapy for resistant gram positive cocci, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27(1):3-15.
 26. Meka VG, Gold HS: Antimicrobial resistance to linezolid, Clin Infect Dis 2004;39(7):1010-5.
 27. Mendes RE, Sader HS, Despande L, Jones RN: Antimicrobial activity of tigecycline against community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates recovered from North American medical centers, Diagn Microbiol Infect Dis 2008;60(4):433-6.
 28. Millan L, Cerda P, Rubia MC et al: In vitro activity of telithromycin, quinupristin/dalfopristin, linezolid and comparator antimicrobial agents against Staphylococcus aureus clinical isolates, J Chemother 2004;16(3):230-7.
 29. Moellering RC: Linezolid: The first oxazolidinone antimicrobial, Ann Intern Med 2003;138(2):135-42.
 30. Murray BE, Nannini EC: Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin), and lipopeptides (daptomycin), "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth edition" kitabında s.417-34, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
 31. Napolitano LM: Early appropriate parenteral antimicrobial treatment of complicated skin and soft tissue infections caused by methicillin resistant Staphylococcus aureus, Surg Infect (Larchmt) 2008;9(Suppl 1):17-27.
 32. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, López F, Gómez M, Grupo VIRA: Comparative activity of daptomycin against clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci, Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; Apr 28 (baskıda).
 33. Pullukçu H, Ulusoy S: Tigesiklin, Flora 2008;13(Ek 3):3-16.
 34. Rossi F, Garcia P, Ronzon B, Curcio D, Dowzicky MJ: Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004-2007) and in vitro activity of the glycolcylcline tigecycline and of other antibiotics, Braz J Infect Dis 2008;12(5):405-15.
 35. Sacha P, Wiczorek P, Jakoniuk P: Susceptibility of Staphylococcus aureus to new macrolide antibiotics, Przegl Lek 2008;65(5):225-8.
 36. Shah PM: The need for new therapeutic agents: what is the pipeline? Clin Microbiol Infect 2005;11(Suppl 3):36-42.
 37. Shain CS, Amsden GW: Telithromycin: the first of the ketolides, Ann Pharmacother 2002;36(3):452-64.
 38. Steinkraus G, White R, Friedrich L: Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin resistant S.aureus (MRSA) blood isolates from 2001-05, J Antimicrob Chemother 2007;60(4):788-94.
 39. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC et al: Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolate from a patient in Pennsylvania, Antimicrob Agent Chemother 2004;48(1):275-80.
 40. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G et al: Linezolid resistance in a clinical isolate of Staphylococcus aureus, Lancet 2001;358(9277):207-8.
 41. Tverdek FP, Crank CW, Segreti J: Antibiotic therapy of methicillin resistant Staphylococcus aureus in critical care, Crit Care Clin 2008;24(2):249-60.
 42. Yao JDC, Moellering RC Jr (Çeviri İ.Köksal): Antibakteriyel ajanlar, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9.baskı" kitabının çevirisi Klinik Mikrobiyoloji, Cilt 1'de s.1077-113, Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., Ankara (2009).
 43. Yavuz MT, Behçet M, Öztürk EC, Özyayın Ç, Kaya D: Staphylococcus aureus suşlarının kinupristin/dalfopristine duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2006;36(4):190-4.
 44. Zhanel GG, Hoban DJ: Ketolides in the treatment of respiratory infections, Expert Opin Pharmacother 2002;3(3):277-97.
 45. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban D: Tigecycline: A novel glycolcylcline antibiotic, Expert Rev Anti Infect Ther 2006;4(1):9-25.
- Yazarların notu: ANKEM Derg 2009;23(Ek 1):89'da yayımlanan Poster 93 özetindeki tabloda bazı yanlış yazılımlar vardır. Özeteki tablonun bu makaledeki Tablo 1 gibi okunmasını rica ederiz.*