

YOĞUN BAKIM BİRİMLERİNDEN İZOLE EDİLEN GRAM POZİTİF KOKLARDA DAPTOMİSİN DUYARLILIĞI*

Pınar ŞAMLIOĞLU, Gülfem ECE, Sabri ATALAY, Şükran KÖSE

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

ÖZET

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Yoğun Bakım Birimlerindeki hastaların çeşitli klinik örneklerinden 16 Nisan-15 Aralık 2010 arasında izole edilen 151 Gram pozitif kok suşunun E-test ile daptomisine, disk difüzyon yöntemi ve Vitek-2 sistemi ile çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları belirlenmiştir. Suşlar metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklar ve enterokoklardan oluşmuştur.

Daptomisin, linezolid gibi, suşların tamamına etkili bulunmuş, bu ikisini sadece dört *Enterococcus faecium* suşunun dirençli olduğu vankomisin ve teikoplanin izlemiştir.

Anahtar sözcükler: daptomisin, E-test, Gram pozitif koklar, yoğun bakım birimleri

SUMMARY

Daptomycin Susceptibility in Gram Positive Cocci Isolated from Intensive Care Units

The sensitivities of 151 Gram positive cocci isolated from intensive care units of Tepecik Education and Research Hospital between April 16 and December 15, 2010 were determined by E-test for daptomycin and by disk diffusion and Vitek-2 system for other antibiotics. The strains consisted of methicilin sensitive and resistant staphylococci and enterococci.

Daptomycin was found to be active on all strains like linezolid, and vancomycin and teicoplanin which were active on the strains except four *Enterococcus faecium* followed these two antibiotics.

Keywords: daptomycin, E-test, Gram-positive cocci, intensive care units

GİRİŞ

Gram pozitif bakterilere bağlı gelişen infeksiyonlar, tüm dünyada hızlı artış göstermektedir. Günümüzde antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımına bağlı olarak bakterilerde artan antibiyotik direnç sorunu önemli bir sağlık problemidir. Böyle ciddi bir problem olmasına karşın yeni geliştirilen antibiyotik sayısı çok azdır⁽¹⁴⁾. Dirençli Gram pozitif etkenlerle oluşan infeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Daptomisin, klinik kullanıma yeni giren siklik lipopeptid ajanların ilk üyesidir⁽¹⁶⁾.

Siklik lipopeptid grup antibiyotikler, vankomisininden daha güçlü ve güvenilir alternatiflerdir. Daptomisin (LY146032) 1970'lerin sonuna doğru bulunmuştur. Antibiyotik aktivitesi için bakteriyel fermentasyon ekstraktlarının incelenmesi (*Streptomyces roseoporus*) sırasında keşfedilmiştir. Antibiyotiğin hedefi bakteriyel hücre membranıdır. Membran depolarizasyonu ile hücre ölümüne neden olmaktadır⁽⁸⁾. Daptomisin, hücre duvarına etki eden diğer antibiyotiklerden farklı olarak, kalsiyuma-bağımlı bir mekanizma ile hücre membranına bağlanır ve bakteri hücresinde lizise neden olmaksızın hızlı bakterisidal etki

İletişim adresi: Pınar Şamlioğlu, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

Tel: (0542) 693 17 95

e-posta: psamlioglu@hotmail.com

Alındığı tarih: 01.07.2011, yayına kabul: 12.10.2011

* 15.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur. Poster 13-03 (23-27 Mart 2011, Antalya)

gösterir. Bu özellik daptomisine avantaj sağlamaktadır. Bakteri yapısında inflamasyona neden olan komponentlerin salınımları engellenerek, sepsis oluşumunun önüne kısmen geçilebilir^(13,15,18).

Daptomisin, 2003 yılında komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, 2006 yılında sağ kalp endokarditi ve *Staphylococcus aureus* bakteriyemisinde FDA onayı almıştır⁽¹¹⁾. Etki spektrumu; stafilokoklar (MRSA, VISA, VRSA dahil), enterokoklar ve streptokoklardır (penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* dahil). Gram negatif bakterilere karşı aktivitesi yoktur; çünkü daptomisin bu mikroorganizmaların dış membran yapısını geçememektedir^(1,2).

Bu çalışmada İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım birimlerinde yatan hastalardan izole edilen Gram pozitif bakterilerin daptomisine ve diğer antibiyotiklere duyarlılıklarının incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun bakım birimlerinde (Anestezi, Dahiliye, Nöroloji, Genel Cerrahi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Kalp Damar Cerrahisi) 16.04.2010-15.12.2010 tarihleri arasında tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen Gram pozitif bakterilerde E-test (AB Biodisk, Sonla, İsveç) yöntemi ile daptomisin duyarlılığı araştırılmıştır. Stafilokok suşları için vankomisin duyarlılığı E-test, diğer antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile, enterokok suşları için antibiyotik duyarlılıkları Vitek-2 otomatize sistem ile test edilmiştir. Bakterilerin tanımlanması için konvansiyonel yöntemler ve otomatize Vitek 2 sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. E-test için çalışmaya alınan suşların koyun kanlı agardaki pasajlarından, serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır. Bu süspansiyonlardan Müller Hinton besiyerine yapılan sürüntü ekimleri üzerine daptomisin ve vankomisin E-test şeritleri yerleştirilerek 37°C'de bir gece inkübe edilmiştir.

İnhibisyon zonunun E-test şeridini kestiği noktadaki MİK değerleri kaydedilmiş ve sonuçlar CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) önerilerine göre değerlendirilmiştir⁽⁷⁾.

BULGULAR

Çalışmaya 119'u kan, 16'sı idrar, 8'i solunum yolu, 3'ü rektal sürüntü, 3'ü kateter ucu, 2'si yara örneklerinden izole edilen toplam 151 Gram pozitif bakteri suşu alınmıştır. Bu suşların 28'i metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS), 72'si metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS), 12'si metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), sekizi metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), 17'si *Enterococcus faecalis*, 14'ü *Enterococcus faecium*'dur (dört *E.faecium* suşu vankomisine dirençli).

Daptomisinin MİK değerleri enterokok suşlarında stafilokok suşlarına göre, stafilokok suşlarında da metisiline dirençli olanlarda duyarlı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1. Daptomisinin MİK (µg/ml) değer aralıkları.

MSKNS	0.016-1
MRKNS	0.032-1
MSSA	0.019-1
MRSA	0.125-1
E.faecalis	0.094-2
E.faecium	0.75-2

Tablo 2. Gram pozitif koklar için daptomisinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri (µg/ml).

Bakteri	MİK ₅₀	MİK ₉₀
MSKNS	0.125	1
MRKNS	0.19	1
MSSA	0.19	0.94
MRSA	0.38	1
E.faecalis	1	2
E.faecium	1.5	2

Çalışmaya alınan bakteri suşlarının tamamı daptomisine ve ayrıca linezolide duyarlı bulunmuştur. Suşların antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya alınan suşlarda antibiyotiklere duyarlılık [n (%)].

Suşlar	DAP	PEN	ERİ	KLİ	LEV	GEN	VAN	TEİ	LİN	SXT
MSKNS (n:28)	28 (100)	12 (43)	18 (64)	18 (64)	21 (75)	22 (79)	28 (100)	28 (100)	28 (100)	21 (75)
MRKNS (n:72)	72 (100)	0	9 (13)	12 (17)	21 (29)	36 (50)	72 (100)	72 (100)	72 (100)	25 (35)
MSSA (n:12)	12 (100)	2 (17)	10 (83)	10 (83)	11 (92)	11 (92)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	10 (83)
MRSA (n:8)	8 (100)	0	3 (38)	3 (38)	1 (13)	1 (13)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	6 (75)
E.faecalis (n:17)	17 (100)	1 (6)	11 (65)	-	1 (6)	14 (82)*	17 (100)	17 (100)	17 (100)	12 (71)
E.faecium (n:14)	14 (100)	0	2 (14)	-	1 (7)	1 (7)*	10 (71)	10 (71)	14 (100)	1 (7)

DAP: Daptomisin, PEN: Penisilin, ERİ: Eritromisin, KLİ: Klindamisin, LEV: Levofloksasin, GEN: Gentamisin, VAN: Vankomisin, TEİ: Teikoplanin, LİN: Linezolid, SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol, *Gentamisin 120 µg/ml.

TARTIŞMA

Daptomisin, yeni bir lipopeptid antibiyotik olup çoklu ilaç direnci gösteren Gram pozitif patojenlerin tedavisinde vankomisine göre daha az toksik ve daha güvenilir bir ajandır. Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, sağ kalp infektif endokarditi tedavisinde kullanılmaktadır. Gram pozitif bakterilerin yol açtığı bakteriyemilerde de başarılı tedavi sonuçları göstermiştir^(3,21).

Çelikbilek ve ark.⁽⁹⁾ 67 MRSA suşunun antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirmişlerdir. Bu suşların 24 (% 48)'ü yoğun bakım kökenlidir. Tüm suşlar teikoplanin, linezolid ve daptomisine duyarlı olarak değerlendirilmiş; suşların sadece 1 (% 1.5)'i E-test sonuçlarına göre vankomisine orta duyarlı bulunmuştur. Çalışmada MİK₉₀ değerleri esas alındığında daptomisin, vankomisine göre 8, teikoplanine göre 16 ve linezolide göre 4 kat daha etkili bulunmuştur.

Bozkurt ve ark.⁽⁵⁾ metisilin dirençli *S.aureus* suşlarının E-test yöntemi ile 226'sında daptomisin ve 168'inde vankomisin için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini saptamışlar, bu değerleri daptomisin için 0.125 µg/ml ve 0.25 µg/ml, vankomisin için 1 µg/ml ve 1.5 µg/ml olarak hesaplamışlardır. Vankomisin, suşların % 88'inde < 1 µg/ml MİK değerine sahip iken MİK düzeyi >2 µg/ml olan suş saptanmamıştır. Tüm MRSA suşlarının daptomisin ile < 0.5 µg/ml'de inhibe edilebildikleri görülmüştür.

Öksüz ve Gürler⁽¹⁷⁾ çeşitli klinik örneklerden (kan, apse, cerahat, steril vücut sıvıları, idrar vb) izole edilen 49 MRSA ve 59 MRKNS suşunun daptomisine duyarlılığını araştırmışlar, dirençli suşa rastlamamışlardır.

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 260 MRSA suşunda daptomisin duyarlılığı değerlendirilmiş ve % 0.4 direnç saptandığı bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Sader ve ark.⁽²⁰⁾ tarafından 10 Avrupa ülkesi, Türkiye ve İsrail'den 23 merkezin katıldığı SENTRY Programı ile 4640 Gram pozitif suşun mikrodilüsyon yöntemi ile duyarlılıkları araştırılmıştır. Çalışmaya İsviçre'den, Birleşik Krallık'tan, İrlanda'dan alınan metisiline dirençli *S.aureus* suşlarının tamamı daptomisine duyarlı bulunmuştur. Vankomisin, linezolid ve daptomisin bu mikroorganizmaların hepsi için çok etkili bulunmuş; ancak daptomisin, glikopeptidlere göre 4 kat daha etkin olduğu saptanmıştır.

Bell ve ark.⁽⁴⁾ Avustralya'dan yedi ve Yeni Zelanda'dan üç laboratuvarın tanımladığı toplam 1243 Gram pozitif suşun CLSI önerileri doğrultusunda daptomisin duyarlılığını araştırmışlardır. Suşların 872'si *S.aureus*, 60'ı KNS, 113'ü enterokok türleri (% 6.2'si vankomisine dirençli), 40'ı viridans grup *Streptococcus* (% 7.5 oranında penisilin dirençli) ve 158'i de A grubu beta-hemolitik streptokoktur. Bu suşların tümü daptomisine duyarlı bulunmuştur.

Canton ve ark.⁽⁶⁾ daptomisinin enterokok kaynaklı infeksiyonların tedavisinde etkin bir ajan olduğunu, çapraz antimikrobiyal dirençten etkilenmediğini ve VRE suşlarında da etkili olduğunu göstermişlerdir.

Gales ve ark.⁽¹⁰⁾ SENTRY Antimicrobial Surveillance Programı kapsamında Ocak 2005-Eylül 2008 tarihleri arasında Brezilya'daki hastanelerden 3907 Gram pozitif suşu çalışmaya almışlardır. Antibiyotik duyarlılıkları sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile test edilmiştir. Suşların

2218'i *S.aureus* (% 20.2), 812'si KNS (% 14.7), 754'ü *Enterococcus* spp. (% 5.0), 99'u beta-hemolitik streptokok, 24'ü viridans grup streptokoktur. Vankomisin, linezolid ve daptomisine karşı *S.aureus* duyarlılığı % 99-100 arasındadır. Enterokok suşlarının da % 100'ü daptomisine duyarlı bulunmuştur.

Piper ve ark.⁽¹⁹⁾ infektif endokarditli olgulardan izole ettikleri 32'si penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere çeşitli türlerden 82 *Streptococcus*; 32 metisiline dirençli *S.aureus*; 38 vankomisine dirençli enterokok; 32 başka Gram pozitif bakteri suşlarının daptomisin duyarlılığını incelemişlerdir. Daptomisinin tüm bu suşlara karşı in-vitro aktivitesi göstermiştir.

Çalışmamıza ise yoğun bakım birimlerinden gönderilen klinik örneklerden izole edilen toplam 151 Gram pozitif suş alınmıştır. Dört *E. faecium* suşunun glikopeptidlere dirençli bulunması dışında suşların tamamı daptomisin, linezolid ve glikopeptidlere duyarlı bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak daptomisin özellikle hastane infeksiyonu etkeni olarak son yıllarda daha sık karşılaşmaya başladığımız MRSA ve VRE gibi dirençli bakteriler dahil olmak üzere Gram pozitif bakterilerin neden olduğu pek çok infeksiyonda kullanılabilir etkili bir tedavi alternatifi olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aksoy DY, Unal S. New antimicrobial agents for the treatment of Gram-positive bacterial infections, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(5):411-20. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01933.x> PMID:18261129
2. Anastasiou DM, Thorne GM, Luperchio SA, Alder JD. In vitro activity of daptomycin against clinical isolates with reduced susceptibilities to linezolid and quinupristin/dalfopristin, *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(5):385-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.07.017> PMID:17046205
3. Beiras-Fernandez A, Vogt F, Sodian R, Weis F. Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic against Gram-positive pathogens, *Infect Drug Resist* 2010;3:95-101. PMID:21694898 PMCID:3108743
4. Bell JM, Turnidge JD, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of daptomycin: results from the surveillance program in Australia and New Zealand (2008), *Pathology* 2010;42(5):470-3. <http://dx.doi.org/10.3109/00313025.2010.493869> PMID:20632825
5. Bozkurt GY, Kutlu H, Arslan A, Memikoğlu O. Yeni bir antibakteriyel ajan: daptomisin, *Ankara Üniv Tıp Fak Mec* 2010;63(3):85-8.
6. Canton R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1126-36. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq087> PMID:20363805 PMCID:2868529
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21th Informational Supplement M100-S21, CLSI, Wayne, PA (2011).
8. Cottagnoud P. Daptomycin: a new treatment for insidious infections due to gram-positive pathogens, *Swiss Med Wkly* 2008;138(7-8):93-9. PMID:18293118
9. Çelikkalek N, Özdem B, Gürel FC, Güvenman S, Güner HR, Açıkgöz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 2011;45(3):512-8. PMID:21935784
10. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008), *Braz J Infect Dis* 2009;13(2):90-8. PMID:20140350
11. Hawkey PM. Pre-clinical experience with daptomycin, *J Antimicrob Chemother* 2008;62(3):7-14. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn367> PMID:18829726
12. Irmak H, Cesur S, Şimşek H. Türkiye'de yoğun bakım ünitelerindeki MRSA suşlarında VISA ve VRSA araştırılması, suşların çeşitli antibiyotikler için MIC değerlerinin belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı, Poster S18, s.610, Bodrum (2008).
13. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use, *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(4):615-25. <http://dx.doi.org/10.1517/14656561003598893>

- PMid:20163272
14. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived, *J Antimicrob Chemother* 2009;64(1):29-36.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp255>
PMid:19675016
 15. Muder RR, Cunningham C, McCray E et al. Implementation of an industrial systems-engineering approach to reduce the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(8):702-8.
<http://dx.doi.org/10.1086/589981>
PMid:18624651
 16. 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, 6. baskı" kitabında s. 425-34, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
 17. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları, *ANKEM Derg* 2009;23(2):71-7.
 18. Özaras R, Tabak F. Daptomisin, *Klinik Derg* 2010;23(2):35-8.
 19. Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of daptomycin against clinical isolates of Gram-positive bacteria, *J Infect Chemother* 2005;11(4):207-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-005-0395-x>
PMid:16133715
 20. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers 2005, *BMC Infect Dis* 2007;7:29.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-7-29>
PMid:17442104 PMCID:1865382
 21. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections, *J Antimicrob Chemother* 2005;55(3):283-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh546>
PMid:15705644