

Hastane İnfeksiyonlarından İzole Edilen Stafilokok Suşlarında Vankomisin ve Teikoplaninin Minimum İnhibitör Konsantrasyonlarının Yedi Yıl Öncesi ile Karşılaştırılması

Dr. Özlem KURT AZAP*,
Dr. Funda TİMURKAYNAK*, Dr. Ebru ORUÇ*,
Dr. Turhan TOGAN*, Dr. Hande ARSLAN*

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Stafilokoklar, toplum ve hastane kökenli infeksiyonlardan sıklıkla izole edilen mikroorganizmalardır. Vankomisin, metisiline dirençli suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde uzun yıllar güvenle kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı, stafilokoklarda vankomisin ve teikoplaninin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerini belirlemek ve aynı birimde yedi yıl önce yapılan çalışmanın sonuçlarıyla karşılaştırmaktır. Çalışmaya, farklı hasta örneklerinden izole edilen 76 metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), 77 metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), 79 metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok (MS-KNS), 78 metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok (MR-KNS) suşu alınmıştır. MSSA, MRSA, MS-KNS, MR-KNS suşlarının vankomisin için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri, yedi yıl önce aynı birimden yapılan çalışmanın sonuçlarıyla benzer bulunmuştur. Teikoplanin için MİK₅₀ değerleri tüm suşlar için artmıştır. MSSA, MRSA ve MS-KNS için teikoplanin MİK₉₀ değerleri her iki çalışmada da benzer bulunmuştur. MR-KNS suşları için ise MİK₉₀ değeri artmıştır. Çalışılan suşlar içinde glikopeptidlere karşı duyarlılığı azalmış veya dirençli stafilokok suşuna rastlanmamış olması sevindiricidir.

Anhtar Kelimeler: Stafilokok, Vankomisin, Teikoplanin, Minimum İnhibitör Konsantrasyonu.

SUMMARY

Comparison of the Minimal Inhibitory Concentration Values of Vancomycin and Teicoplanin Against Staphylococci with the Results Obtained Seven Years Before

Staphylococci are frequently isolated from community and hospital acquired infections. Vancomycin has been used for the methicillin-resistant staphylococcal infections confidentially for many years. The aim of this study was to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) values of vancomycin and teicoplanin against staphylococci and to compare the results with the MIC values obtained from the same laboratory seven years before. The isolates included in this study were collected from samples obtained from different patients. The distributions of the isolates were as follows; 76 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), 77 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), 79 methicillin-susceptible coagulase negative staphylococci (MS-CoNS), 78 methicillin-resistant coagulase negative staphylococci (MR-CoNS). MIC₅₀ and MIC₉₀ values for vancomycin against MSSA, MRSA, MS-CoNS, MR-CoNS were found to be similar with the values obtained seven years before. MIC₅₀ values of teicoplanin against all strains increased. MIC₉₀ values of teicoplanin against MSSA, MRSA and MS-CoNS were similar with the results of the previous study. Only the MIC₉₀ value against MR-CoNS increased. Absence of staphylococcal isolates either with reduced susceptibility or resistant to glycopeptides in our study is a pleasant result.

Key Words: Staphylococci, Vancomycin, Teicoplanin, Minimum Inhibitory Concentration.

GİRİŞ

Stafilokoklar, toplum kökenli ve hastane kökenli infeksiyonlardan sıklıkla izole edilen mikroorganizmalardır. Metisilinin klinik kullanıma girmesinden bir yıl sonra metisilin direncinin ortaya çıkması ve yıllar içinde dirençli suşların hızla artması sonucunda tedavisi güç etkenler haline gelmişlerdir (1). Hastane ve toplum kökenli bakteremilerin değerlendirildiği bir çalışmada, etkenlerin %44'ünün stafilokok olduğu ve bu suşların %69.4'ünün metisiline dirençli olduğu belirtilmiştir (2). Metisiline dirençli stafilokokların oluşturduğu ciddi infeksiyonlarda uzun yıllar boyunca tek tedavi seçeneği glikopeptidler olmuştur. Vankomisin, klinik kullanıma girdiği 1956 yılından itibaren güvenle kullanılan bir antibiyotik olmasına karşın, 1997 yılında vankomisine duyarlılığı azalmış ilk *Staphylococcus aureus* (VISA) suşu izole edilmiştir (3). VISA suşları için belirlenen risk faktörleri arasında, geçirilmiş metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) infeksiyonu ve vankomisin kullanımı bulunmaktadır (3). İlki 2002 yılında olmak üzere şu ana kadar üç adet vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) suşunun da izole edilmiş olması stafilokokal infeksiyonların tedavisinin gelecekte güç olabileceğini düşündürmektedir (4-6).

Bu çalışmanın amacı, stafilokok suşlarında vankomisin ve teikoplaninin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)'larını belirlemek ve aynı birimde yedi yıl önce yapılan çalışmayla karşılaştırmaktır (7).

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya, 2002-2005 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan hastalardan alınan örneklerden izole edilen 76 metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), 77 MRSA, 79 metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok

(MS-KNS), 78 metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok (MR-KNS) suşu alınmıştır. Her hastadan tek suş çalışmaya dahil edilmiştir. Suşlar -70°C'de saklanmıştır. Tek koloni düşürülerek kanlı agara pasaj yapılan bakteriler, 18 saatlik inkübasyon sonrası çalışmaya alınmıştır. Tüm suşlarda oksasilin tarama yöntemiyle metisilin direnci araştırılmıştır (8). Vankomisin ve teikoplanin saf tozları, üretici firmalardan temin edilmiştir. MİK değerleri "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre agar dilüsyon yöntemiyle çalışılmıştır (8). Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25922, MRSA ATCC 43300 suşları kullanılmıştır.

BULGULAR

Stafilokok suşlarının vankomisin ve teikoplanin için MİK değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu çalışmada vankomisine veya teikoplanine duyarlılığı azalmış (vankomisin MİK değeri 8-16 µg/mL, teikoplanin MİK değeri 16 µg/mL) veya dirençli (vankomisin MİK değeri ≥ 32 µg/mL, teikoplanin MİK değeri ≥ 32 µg/mL) stafilokok suşuna rastlanmamıştır.

MSSA, MRSA, MS-KNS, MR-KNS suşlarının vankomisin için MİK₅₀ değerleri, yedi yıl önce aynı birimde yapılan çalışmanın sonuçlarıyla benzer şekilde 1 µg/mL, MİK₉₀ değerleri ise yine tüm suşlar için her iki çalışmada da 2 µg/mL olarak bulunmuştur (Tablo 1, Tablo 2).

Teikoplanin için MİK₅₀ değerleri MSSA için 2.5 kat (0.2 vs. 0.5 µg/mL), MRSA için 10 kat (0.2 vs. 2 µg/mL), MS-KNS için 5 kat (0.2 vs. 1 µg/mL) ve MR-KNS için 10 kat (0.2 vs. 2 µg/mL) artmıştır. MSSA, MRSA, MS-KNS için teikoplanin MİK₉₀ değerleri sırasıyla 1 µg/mL, 2 µg/mL, 4 µg/mL olup, her iki çalışmada da benzer bulunmuştur. MR-KNS suşları için ise MİK₉₀ değeri 2 kat (2 vs. 4 µg/mL) artmıştır (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1. Stafilokok Suşlarının Vankomisin ve Teikoplanin İçin MİK Değerleri (µg/mL).

	Vankomisin			Teikoplanin		
	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı
MSSA (n= 76)	1	2	0.5-2	0.5	1	0.125-4
MRSA (n= 77)	1	2	0.5-2	2	2	0.25-4
MS-KNS (n= 79)	1	2	0.25-2	1	4	0.125-4
MR-KNS (n= 78)	1	2	0.5-2	2	4	0.125-4

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, MS-KNS: Metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok, MR-KNS: Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok.

Tablo 2. Stafilocok Suşlarının Vankomisin ve Teikoplanin İçin MİK Değerleri (µg/mL) (Kaynak 7).

	Vankomisin		Teikoplanin	
	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK ₅₀	MİK ₉₀
MSSA (n= 7)	1	2	0.2	1
MRSA (n= 43)	1	2	0.2	2
MS-KNS (n= 14)	1	2	0.2	4
MR-KNS (n= 36)	1	2	0.2	2

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, MS-KNS: Metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilocok, MR-KNS: Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok.

TARTIŞMA

Stafilocoklarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotikler yıllar içinde büyük değişiklikler göstermiştir. Bunun nedenlerinin başında, stafilocokların sık görülen nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında olup yüksek morbidite ve mortaliteyle seyretmesi gelmektedir. 1945 yılında penisilinaz oluşturarak penisilinlere direnç geliştirmelerinin ardından 1961 yılında da metisiline direnç geliştirmişlerdir (9). Altun ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladığı verilere göre *S. aureus* suşlarında metisilin direnci Türkiye geneli için %52, KNS'lerde %50'dir (10). Bu oran, birçok Avrupa ülkesi ile karşılaştırılamayacak kadar yüksektir (9). Nozokomiyal MRSA, MR-KNS infeksiyonlarında sıklıkla vankomisin veya teikoplanin kullanılmaktadır. İlk vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşu 1988 yılında izole edildikten sonra vankomisine duyarlılığı azalmış *S. aureus* ve ardından VRSA suşları da görülmeye başlanmıştır (11). Azalmış glikopeptid duyarlılığı için belirlenen risk faktörlerinin başında glikopeptid kullanımı gelmektedir (12). VRSA suşlarında vankomisin direnci *VanA* geni nedeniyle gelişirken VISA suşlarında vankomisin duyarlılığındaki azalma duvar yapısındaki değişikliklerle açıklanmaktadır (11,12). İn vitro çalışmalarda da ortamdaki vankomisin düzeyi arttığında glikopeptidlere duyarlılığı azalmış *S. aureus* suşlarının seçilmesinin arttığı gösterilmiştir (13,14).

Metisiline dirençli stafilocoklara, hastanede yatan hastalarda toplumdaki hastalara oranla daha sık rastlanmaktadır. Uzun süreli hospitalizasyon, ileri yaş, altta yatan ciddi hastalıklar, antibiyotik kullanımı ve invaziv işlemler bu bakterilerle gelişen infeksiyonlar için başlıca risk faktörleridir (9). Altta yatan hastalıklar içinde de en

büyük grubu kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalar oluşturmaktadır. Hastanemizde de izlenen hastaların çoğunluğu kronik böbrek yetmezlikli hastalar olduğundan metisiline dirençli stafilocok infeksiyonları sık görülmektedir. Bu nedenle glikopeptid, özellikle de vankomisin kullanımı oldukça yaygındır. Bu durumun stafilocok suşlarında glikopeptid MİK değerlerini nasıl etkilediğini belirlemek üzere çalışma verileri, yedi yıl önce Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın verileriyle karşılaştırılmıştır. Vankomisin için MİK değerlerinin değişmediği görülmüştür. Teikoplanin için ise MİK₅₀ değerlerinde belirgin artışlar var iken MİK₉₀ değeri için sadece MR-KNS suşları için iki katlık bir artış sözkonusudur (7). MİK₅₀ değerlerindeki belirgin artışın MİK₉₀ değerleriyle paralellik göstermemesinin nedenine ilişkin bir literatür bilgisine ulaşılamamıştır. Bu durumu açıklayabilecek nedenlerden biri benzer suşların çalışılmış olması, bu nedenle de belli düzeylerde yığılma olmasıdır. Her hastadan tek bir izolat çalışmaya dahil edilmesine rağmen suşların aynı kökenden olup olmadığını belirleyecek moleküler bir yöntem kullanılmadığından bu olasılık ekarte edilememektedir. Diğer bir olasılık da zaman içinde MİK düzeyleri artmış suşların sayısının çoğalmasıyla birlikte MİK₉₀ düzeylerinde de benzer artışın görülme olasılığıdır. Ayrıca, duyarlı sınırlarda kalmakla birlikte MİK düzeylerindeki artış endokardit, menenjit gibi ciddi klinik tabloların tedavisinde güçlüklerle karşılaşılabilmesine işaret edebilir.

Bu çalışmada, MSSA, MRSA, MS-KNS, MR-KNS suşlarının vankomisin için MİK₅₀ değerleri 1 µg/mL, MİK₉₀ değerleri ise tüm suşlar için 2 µg/mL olarak bulunmuştur. Teikoplanin için MİK₅₀ değerleri MSSA için 0.5 µg/mL, MRSA için 2 µg/mL, MS-KNS için 1 µg/mL ve MR-KNS

için 2 µg/mL; MİK₉₀ değerleri ise MSSA, MRSA, MS-KNS, MR-KNS için sırasıyla 1 µg/mL, 2 µg/mL, 4 µg/mL, 4 µg/mL olarak saptanmıştır. Ertem ve arkadaşlarının çalışmasında MRSA suşlarında vankomisin için MİK₉₀ değeri 1 µg/mL, teikoplanin için 2 µg/mL olarak bulunmuştur (15). Güleröğlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MRSA suşlarında vankomisin için MİK₅₀ değeri 1 µg/mL, MİK₉₀ değeri 2 µg/mL; teikoplaninin MİK₅₀ değeri 2 µg/mL, MİK₉₀ değeri 8 µg/mL; MR-KNS suşlarında vankomisin için MİK₅₀ değeri 2 µg/mL, MİK₉₀ değeri 4 µg/mL; teikoplaninin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri 4 µg/mL olarak bulunmuştur (16). Türkiye’den yapılan çalışmalarda vankomisine dirençli MRSA suşuna rastlanmamış, MRSA suşlarının %0.3’ünün vankomisine, %0.8’inin teikoplanine azalmış duyarlılık gösterdiği, MR-KNS suşlarında ise bu oranların %0.4 ve %1.3 olduğu saptanmıştır (9,15-19).

Düzyakim takibi yapılabilmesi ve daha ucuz olması nedeniyle vankomisin, teikoplaninden daha sık kullanılmasına rağmen teikoplanin MİK değerlerinin artması, vankomisin MİK değerlerinin aynı kalması dikkat çekicidir. Daha önce yayımlanan bir çalışmada da benzer şekilde uzun vankomisin tedavisi alan hastalarda vankomisin duyarlılığı korunurken, teikoplanin duyarlılığının azaldığı belirtilmiştir (20). Derbentli’nin derlemede de vankomisine duyarlı, ancak teikoplanine duyarlılığı azalmış suşlara giderek artan sıklıkta rastlandığı belirtilmektedir (9). 1997-1999 yılları arasında Türkiye izolatlarını da içeren çok uluslu bir çalışmada, Avrupa ülkelerinde *S. aureus* suşlarının %0.3’ü için vankomisin MİK değeri > 4 µg/mL, %0.1’i için teikoplanin MİK değeri > 16 µg/mL bulunmuş, bu oranlar KNS suşları için sırasıyla %2.3 ve %0.4 olarak rapor edilmiş ve VRSA suşuna rastlanmamıştır (21).

Elde edilen MİK değerlerinin metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklar arasında belirgin farklılık göstermemesi dikkat çekicidir. Bu bulgu, literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumludur (22,23).

Deneysel verilerin yanı sıra klinik gözlemler de glikopeptid kullanımı arttıkça glikopeptid duyarlılığı azalmış suşların ortaya çıkma olasılığının arttığını göstermiştir (12-14). Glikopeptid kullanımının yoğun olduğu merkezlerde gelecekte glikopeptid duyarlılığı azalmış stafilokok suşlarının ortaya çıkması oldukça muhtemeldir.

Sonuçta, vankomisin ve teikoplanin halen metisiline dirençli stafilokokların tedavisinde güvenle kullanılabilir ilaçlardır. Çalışılan suşlar içinde glikopeptidlere karşı duyarlılığı azalmış veya dirençli stafilokok suşuna rastlanmaması sevindiricidir. Ancak teikoplaninin MİK değerlerindeki artış dikkat çekicidir. Sayıları henüz az olmakla birlikte, vankomisine dirençli stafilokokların ortaya çıkması gelecekte tedavi seçeneklerini azaltacağından, glikopeptidlerin uygun endikasyonda kullanılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis* 2005;40:562-73.
2. Esel D, Doğanay M, Alp E, Sümerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: Epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect Dis* 2003;9:1038-44.
3. Fridkin SK, Hegeman J, McDougal LK, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. *Clin Infect Dis* 2003;36:429-39.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States. *MMWR* 2002;51:565-7.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*- Pennsylvania. *MMWR* 2002;51:902.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*- NewYork, 2004. *MMWR* 2004;53:322-3.
7. Arslan H, Tunçbilek S, Nazlier S. Nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen stafilokoklarda glikopeptid antibiyotiklerin in vitro etkinliği. *İnfeksiyon Dergisi* 1998;12:347-9.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), formerly NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 5th Informational Supplement. CLSI/NCCLS document M100-S15. Wayne, PA: CLSI, 2005.
9. Derbentli Ş. Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye Haritası. *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 2):54-60.
10. Altun B, Kocagöz S, Haşçelik G, et al. Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilokok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33:8-11.
11. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:275-80.
12. Fridkin SK. Vancomycin intermediate and resistant *Staphylococcus aureus*: What the infectious disease specialist needs to know. *Clin Infect Dis* 2001;32:108-15.

13. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998;36:1020-7.
14. Daum RS, Gupta S, Sabbagh R, Milewski M. Characterization of *S. aureus* isolates with reduced susceptibility to vancomycin and teicoplanin: Isolation and purification of a constitutively produced protein associated with reduced susceptibility. *J Infect Dis* 1992;166:1066-72.
15. Ertem GT, Gültekin B, Aydın N, Sakarya S. Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının vankomisin ve teikoplanine karşı in vitro duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17:185-8.
16. Güleröğlü S, Nakipoğlu Y, Derbentli Ş. Metisiline dirençli stafilokoklarda vankomisin, teikoplanin ve fusidik asit direncinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *ANKEM Dergisi* 2002;16:457-62.
17. Küçükateş E, Kocazeybek B, Çakan H, et al. Dört farklı merkezin cerrahi yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen stafilokok kökenlerinin vankomisin ve teikoplanine in vitro etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2002;16:325-7.
18. Kayaokay Y, Haşçelik G, Gür D, Akalın E. The in vitro activity of teicoplanin and vancomycin against gram positive microorganisms. *Mikrobiyol Bul* 1991;25:321-5.
19. Azap A, Timurkaynak F, Kuru İnci E, Arslan H. *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisin direncinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17:289-91.
20. Jonson AP, Uttley AHC, Woodford N, George RC. Resistance to vancomycin and teicoplanin: An emerging clinical problem. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:280-91.
21. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in The United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2):114-21.
22. Neu HJ, Chin NX, Niu WW. In vitro activity of the new glycopeptide decaplanin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;5:458-62.
23. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:50-5.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm. Dr. Özlem KURT AZAP

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

06490 Bahçelievler-ANKARA

e-mail: okurtazap@baskent-ank.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 18.08.2005 Kabul Tarihi: 10.07.2006