

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Klinik Örneklerden İzole Edilen Gram Pozitif Kokların Kinopristin/Dalfopristin Duyarlılığının İncelenmesi ve Diğer Antibiyotiklerle Karşılaştırılması

Susceptibility of Gram Positive Cocci Isolated from Clinical Samples to Quinupristin/Dalfopristin and Comparison with Other Antibiotics at Tepecik Training and Research Hospital

Melda TÜRKEN ULUSOY,^a
Şükran KÖSE,^b
Gülfem ECE,^b
Bengü TATAR^b

^aEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bolu Devlet Hastanesi Bolu

^bEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 16.08.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 19.03.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Gülfem ECE
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir
TÜRKİYE/TURKEY
gulferm.ece@gmail.com

ÖZET Amaç: Son yıllarda, çoklu ilaca dirençli Gram-pozitif kokların oluşturduğu enfeksiyonların sıklığı artmıştır. Bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sorunlarla karşılaşabilmektedir. Türkiye’de kullanıma girmemiş olan kinopristin/dalfopristin, streptogramin grubundan parenteral uygulanabilen ilk antibiyotiktir. Çalışmamızda, klinik örneklerden izole edilen Gram-pozitif kokların kinopristin/dalfopristin duyarlılığının saptanması ve Gram-pozitif koklara etkili diğer antibiyotiklere olan duyarlılık ile karşılaştırılması sonucunda bu antibiyotiklinin klinik kullanılabilirliğine ışık tutmak amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Haziran 2008-Haziran 2009 arasında klinik örneklerden izole edilen 279 Gram-pozitif kok çalışmaya alındı. Konvansiyonel yöntemler ve otomatize Vitek 2 (Biomerieux, Fransa) sistemi ile identifikasyon yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle incelendi. Stafilkok türlerinde metisilin direnci sefoksitin diski kullanılarak Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre belirlendi. Penisilin, vankomisin, teikoplanin linezolit ve kinopristin/dalfopristine dirençli kökenlerin, minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) E-testi (AB, Biodisk, Solna, İsveç) yöntemiyle incelendi. **Bulgular:** Çalışmaya alınan Gram-pozitif koklar arasında koagülaz negatif stafilkok (KNS) (103), *Staphylococcus aureus* (94), enterokok türleri (50), *Streptococcus pneumoniae* (21) ve diğer streptokok türleri (11) bulunmaktadır. Kinopristin/dalfopristin duyarlılığı, metisiline duyarlı stafilkok kökenlerinde %100, metisiline dirençli *S. aureus* kökenlerinde %93, metisiline dirençli koagülaz negatif stafilkok kökenlerinde %98,1, *Enterococcus faecalis* kökenlerinde %17,1, *Enterococcus faecium* kökenlerinde %80, *S. pneumoniae* kökenlerinde %85,7 ve diğer streptokok kökenlerinde %100 oranında saptanmıştır. Gram-pozitif bakteriler, iki *E. faecium* izolatı hariç glikopeptid antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. **Sonuç:** Çalışmaya alınan Gram-pozitif kokların kinopristin/dalfopristin ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları eş zamanlı saptanmıştır. Kinopristin/dalfopristinin Gram-pozitif koklara in vitro duyarlılığının yüksek olması nedeniyle, bu antibiyotiklerin, özellikle çoklu ilaç direnci gösteren ciddi enfeksiyonların tedavisinde diğer ilaçlara alternatif olabileceği, ancak bunun için klinik etkinliği değerlendirilen çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Quinupristin-dalfopristin; Gram-pozitif koklar; disk difüzyon antimikrobiyal testleri; streptograminler

ABSTRACT Objective: Recently, the prevalence of infections by multi-drug resistant Gram-positive cocci has increased. This leads to therapeutic problems in conditions caused by these organisms. Quinupristin/dalfopristin, which is not in clinical use in Turkey, is the first parenteral streptogramin antibiotic. We aimed to investigate the susceptibility of quinopristin/dalfopristin to Gram-positive cocci isolated from clinical samples and compare it with susceptibility to other antibiotics that are used to treat Gram-positives cocci, aiming to determine the efficacy of this antibiotic. **Materials and Methods:** Between June 2008 and June 2009, 279 Gram-positive cocci isolated from clinical samples were included in the study. Bacteria were identified by conventional methods and automatized Vitek 2 (Biomerieux, France) system. Antimicrobial susceptibility was measured by Kirby-Bauer disk diffusion test. Methicillin resistance was detected by measuring sefoxitin susceptibility according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria. The minimum inhibitory concentration (MIC) of penicillin, vancomycin, teikoplanin, linezolid and quinupristin-dalfopristin was detected by the E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden). **Results:** Coagulase negative staphylococcus (CoNS) (103), *Staphylococcus aureus* (94), enterococci (50), *Streptococcus pneumoniae* (21) and other streptococcal strains (11) were included in the study. The susceptibility rates were 100% for methicillin sensitive staphylococci, 93% for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 98.1% for methicilline resistant coagulase negative staphylococci (MRCoNS), 17.1% for *Enterococcus faecalis*, 80% for *Enterococcus faecium*, 85.7% for *Streptococcus pneumoniae* and 100% for other streptococci. All Gram-positive cocci were susceptible to glycopeptides except the two vancomycin resistant *E. faecium* isolates. **Conclusion:** We investigated the susceptibility of Gram-positive cocci to quinupristin/dalfopristin and other antibiotics. High susceptibility of Gram-positive cocci to quinupristin/dalfopristin may allow the use of this drug as an alternative in infections due to multidrug resistant pathogens. However, further studies are required to evaluate the clinical use.

Key Words: Quinupristin-dalfopristin; Gram-positive cocci; disk diffusion antimicrobial tests; streptogramins

doi: 10.5336/medsci.2011-25966

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(5):1260-6

Çeşitli organlarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilen Gram pozitif koklarda antibiyotik direncinin artması, tedaviye yanıtın azalmasına bağlı olarak morbidite ve mortalite oranlarında artışa neden olabilmektedir.¹ Özellikle *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokok (KNS), streptokok ve enterokoklar tedavide kullanılan standart antibiyotiklere karşı sıklıkla direnç göstermektedir. Bu nedenle tedavide kullanılabilecek yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulmaktadır.²

Kinopristin-dalfopristin, linezolit, daptomisin ve tigesikline dirençli Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisine alternatif olarak başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olmak üzere dünyada kullanıma sunulmuştur.³

Kinopristin/dalfopristin kombinasyonu, streptogramin grubunda yer alan, yarı sentetik ve parenteral uygulanan ilk antibiyotiktir. 1999 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VREF) enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması önerilmiştir. Kinopristin/dalfopristin Gram pozitif patojenlere, özellikle de metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, viridans streptokok ve VREF'ye karşı in vitro etkilidir. Preklinik ve klinik çalışmalar, bu organizmaların bakteriyemi ve kateter ile ilişkili enfeksiyonların tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir.⁴

Çalışmamızda, Türkiye'de henüz kullanıma girmemiş, ancak yakın bir gelecekte kullanılması beklenen kinopristin/dalfopristinin Gram pozitif koklara karşı duyarlılığının in vitro incelenmesi ve diğer antimikrobiyal ajanların duyarlılığıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1 Haziran 2008 ile 30 Haziran 2009 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran veya çeşitli nedenlerden dolayı yatarak tedavi gören hastalarda enfeksiyon etkeni olarak soyutlanan 279 Gram pozitif kok çalışmaya alındı.

Konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz, koagülaz, %6,5 NaCl içeren besiyeri, optokin testi ve safrada erime) ve otomatize Vitek 2.0 sis-

temi (Bio-Mérieux, Fransa) kullanılarak idantifikasyon yapıldı. Bu kökenlerin antimikrobiyal duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelendi. Stafilokok türleri için penisilin, sefoksitin, eritromisin, klindamisin, gentamisin, levofloksasin, trimetoprim-sülfometoksazol, vankomisin, teikoplanin, linezolit, kinopristin-dalfopristin, streptokok türleri için penisilin, ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, eritromisin, gentamisin, levofloksasin, vankomisin, teikoplanin, linezolit, kinopristin-dalfopristin (Becton Dickinson, ABD) duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre araştırıldı.⁵ Metisiline dirençli stafilokok türlerinin belirlenmesi için 30 µg sefoksitin içeren diskler kullanıldı; sefoksitin zon çapı ≤21 mm olanlar metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), ≤24 mm olanlar metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) olarak kabul edildi. Stafilokok türlerinde, makrolit-linkosamit-streptogramin B (MLSb) direncini saptamak için D-testi kullanıldı. Antibiyogramlarda kontrol olarak *S. aureus* ATCC 25923 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart kökenleri kullanıldı.

CLSI kriterlerine göre, disk difüzyon yöntemiyle kinopristin/dalfopristin zon çapı ≥19 mm duyarlı, ≤15 mm ise dirençli kabul edildi. Disk difüzyon yöntemi ile penisilin, vankomisin, teikoplanin, linezolit ve kinopristin/dalfopristine dirençli olduğu saptanan kökenlerde E-testi (AB Biodisk, Solna, İsveç) yöntemi kullanılarak minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri araştırıldı. Kinopristin/dalfopristin MİK ≤1 µg/mL duyarlı, ≥4 µg/mL dirençli olarak kabul edildi.⁵

BULGULAR

Hastalardan izole edilen Gram pozitif kok kökenlerinin, örnekler ve bu örneklerin alındığı kliniklere göre dağılımı Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Toplam 279 Gram pozitif kok kökenininin 103 (%36,9)'ü KNS, 94 (%33,7)'ü *S. aureus*, 50 (%17,9)'si enterokok türleri, 21 (%7,5)'i *S. pneumoniae*, 11 (%3,9)'i diğer streptokok türleri olarak tanımlandı. Bu bakterilerin tür düzeyinde dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

TABLO 1: Hastalardan izole edilen kökenlerin kliniklere göre dağılımı.

Klinik adı	Köken sayısı (n)	%
Yoğun bakım üniteleri	124	44,5
Çocuk klinikleri	51	18,3
Dâhili klinikler	44	15,8
Cerrahi klinikler	31	11,1
Yenidoğan ünitesi	17	6,1
Hemodiyaliz ünitesi	8	2,8
Organ nakli	4	1,4
Toplam	279	100

TABLO 2: İzole edilen kökenlerin alınan örneklerle göre dağılımı.

Örnek tipi	Sayı (n)	%
Kan	159	57,0
İdrar	53	19,0
Yara	44	15,8
Balgam-BAL	10	3,6
Burun	7	2,6
BOS	4	1,4
Meni	1	0,3
Konjunktiva	1	0,3
Toplam	279	100

BAL: Brokoalveoler lavaj; BOS: Beyin-omurilik sıvısı.

TABLO 3: İzole edilen bakterilerin tür düzeyinde dağılımı.

Bakteri	Sayı (n)	%
Koagülaz negatif stafilocok	103	36,9
<i>S. aureus</i>	94	33,6
Enterokok türleri	50	17,9
<i>S. pneumoniae</i>	21	7,5
B grubu streptokok	6	2,2
Viridans streptokok	3	1,1
A grubu streptokok	1	0,4
D grubu streptokok	1	0,4
Toplam	279	100

Stafilokok kökenleri arasında 43 MRSA, 51 metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), 53 MRKNS, 50 metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS) saptandı. Çalışmaya alınan metisiline duyarlı stafilokok kökenlerinin test edilen antibiyotiklere ve kinopristin/dalfopristine karşı duyar-

lılıklarının karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir. Metisiline dirençli stafilokok kökenlerinin test edilen antibiyotiklere ve kinopristin/dalfopristine karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir. Disk difüzyon testiyle kinopristin/dalfopristine dirençli olan stafilokok kökenlerinin MİK değerleri ise Tablo 6'da belirtilmiştir.

Çalışmaya alınan streptokok türlerinin çalışılan antibiyotiklere ve kinopristin/dalfopristine karşı duyarlılık sonuçlarının karşılaştırılması ise Tablo 7'de gösterilmiştir. Disk difüzyon testinde kinopristin/dalfopristine dirençli olan streptokok ve enterokok suşlarının MİK değerleri Tablo 8'de belirtilmiştir.

Çalışmamızda ayrıca, diğer antibiyotiklere dirençli kökenlerde kinopristin/dalfopristin duyarlılığı karşılaştırılmıştır. D-testi ile saptanan 13 MLSB dirençli stafilokok kökeni, kinopristin/dalfopristine duyarlı bulunmuştur. Penisiline orta duyarlı/dirençli pnömokok kökenlerinde kinopristin/dalfopristin duyarlılığı %83,3 oranında bulunmuştur. Eritromisine dirençli dört pnömokok kökeninin ikisinde kinopristin/dalfopristin duyarlı bulunmuştur. Enterokok kökenlerinden ikisinde vankomisin direnci saptanmıştır ve bunların ikisinin de *E. faecium* izolatı (VREF) olduğu saptanmıştır. Bu iki VREF kökeninin biri, kinopristin/dalfopristine duyarlı bulunmuştur. Vankomisine duyarlı *Enterococcus faecalis* (VSEF) kökenlerinin kinopristin/dalfopristine duyarlılığı ise %84,6 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kinopristin/dalfopristin, parenteral uygulanabilen streptogramin türevi ilk antibiyotiktir. Gram pozitif bakterilere karşı geniş oranda antimikrobiyal etkinlik gösterir. Bakterilerde kinopristin/dalfopristine karşı direnç oranının düşük olduğu bildirilmiş ve sık kullanılan diğer antimikrobiyal ilaçlar ile çapraz direncin de az olduğu saptanmıştır.⁴

Kinopristin/dalfopristinin uzamış artık etkisi ve hücre içine iyi geçişi gibi farmakolojik özellikleri, bu ilacın antimikrobiyal etkinliğine katkıda bulunmaktadır. Böylece, K/D, MRSA, makrolit,

TABLO 4: Metisiline duyarlı stafilkok kökenlerinin antibiyotik duyarlılığı (%).

Köken sayısı (n)	Bakteri türü	P	E	CC	CN	LEV	SXT	VAN	TEC	LİN	K/D
51	<i>S.aureus</i>	13,7	86,3	90,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
50	<i>KNS</i>	64,0	80,0	90,0	100,0	98,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Toplam (101)		38,6	83,2	90,1	100,0	99,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

P: Penisilin; E: Eritromisin; CC: Klindamisin; CN:Gentamisin; LEV:Levofloksasin; SXT:Trimetoprim Sulfametaksazol; VAN:Vankomisin; TEC:Teikoplanin; LİN:Linezolit; K/D: Kinopristin/dalfopristin; KNS: Koagülaz negatif stafilkok.

TABLO 5: Metisiline dirençli stafilkok kökenlerinin antibiyotik duyarlılığı (%).

Köken sayısı (n)	Bakteri türü	E	CC	CN	LEV	SXT	VAN	TEC	LİN	K/D
43	<i>S.aureus</i>	37,3	39,5	30,2	39,5	72,1	100,0	100,0	100,0	93,0
53	<i>KNS</i>	15,1	52,9	47,2	41,5	56,6	100,0	100,0	100,0	98,1
Toplam (96)		25,0	46,9	39,6	40,6	63,5	100,0	100,0	100,0	95,8

E: Eritromisin; CC: Klindamisin; CN:Gentamisin; LEV: Levofloksasin; SXT:Trimetoprim Sulfametaksazol; VAN: Vankomisin; TEC: Teikoplanin; LİN: Linezolit; K/D: Kinopristin/dalfopristin; KNS: Koagülaz negatif stafilkok.

linkozamit veya vankomisine dirençli enterokok ve penisiline dirençli streptokok gibi çeşitli enfeksiyon etkeni kökenlerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinden, beta-laktam veya glikopeptit antibiyotikleri tolere edemeyen hastaların tedavisine kadar uzanan geniş bir kullanım alanına sahiptir.⁶ Bu ilacın bir diğer özelliği de, hücre içine yerleşen veya biyofilm üzerinde üreyen bakteriler üzerinde etkili olmasıdır. Biyofilm üzerinde üreyen *S. epidermidis* ve *S. aureus* kökenleri üzerinde K/D'nin etkinliğinin, glikopeptitlere göre daha iyi olduğu saptanmıştır.⁷ Ayrıca in vitro çalışmalar, kinopristin/dalfopristinin tek başına ve diğer antibiyotiklerle kombine kullanımının ümit verici olduğunu göstermektedir.^{8,9}

TABLO 6: Disk difüzyon testinde kinopristin/dalfopristine dirençli stafilkok kökenlerinin sayısı ve MİK değerleri.

Köken sayısı (n)	Bakteri türü	K/D duyarlılığı (disk difüzyon testi)	MİK (µg/mL) (E-test)
1	MRKNS	R	≥ 4 µg/mL
3	MRSA	I	1-4 µg/mL

K/D: Kinopristin/dalfopristin; MİK: Minimal inhibisyon konsantrasyonu; MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilkok; MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

Günümüzde yapılan klinik çalışmalar, kinopristin/dalfopristinin, çeşitli Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve hastane kaynaklı pnömoni tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir.^{8,10,11}

TABLO 7: Streptokok türlerinin antibiyotik duyarlılığı (%).

Köken sayısı (n)	Bakteri türü	P	AMP	SAM/AMC	E	CN	LEV	VAN	TEC	LİN	K/D
21	<i>S.pneumoniae</i>	42,9	80,9	85,7	80,9	80,9	100,0	100,0	100,0	100,0	85,7
35	<i>E.feacalis</i>	5,7	11,4	34,3	31,4	65,7*	62,9	100,0	100,0	100,0	17,1
15	<i>E.faecium</i>	6,7	6,7	13,3	0	20,0*	20,0	86,7	86,7	93,3	80,0
6	<i>S.agalactia</i>	83,3	100,0	100,0	100,0	100,0	83,3	100,0	100,0	100,0	100,0
3	<i>Viridans strep.</i>	100,0	100,0	100,0	100,0	66,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	<i>S.pyogenes</i>	100,0	100,0	100,0	0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	<i>S.suis</i>	100,0	100,0	100,0	0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

*Enterokok kökenlerinde yüksek düzey aminoglikozit direnci (CN 120 µg) bakılmıştır.

P: Penisilin; E: Eritromisin; CN: Gentamisin; LEV: Levofloksasin; VAN: Vankomisin; TEC: Teikoplanin; LİN: Linezolit; K/D: Kinopristin/dalfopristin; AMP: Ampisilin; SAM/AMC: Subklinik-Ampisilin/Amoksisilin-Klavulanik asit.

TABLO 8: Disk difüzyon testinde kinopristin/dalfopristine dirençli olan enterokok ve streptokok kökenlerinin sayısı ve MİK değerleri.

Köken sayısı(n)	Bakteri	K/D duyarlılığı (disk difüzyon testi)	MİK (µg/mL) (E-testi)
1	<i>S. mitis</i>	I	≤1
2	<i>S. pneumoniae</i>	I	1-4
2	<i>S. pneumoniae</i>	R	≥4
2	<i>E. faecium</i>	I	1-4
1	<i>E. faecium</i>	R	≥4
1	<i>E. faecalis</i>	I	≤1
3	<i>E. faecalis</i>	I	1-4
9	<i>E. faecalis</i>	R	4
15	<i>E. faecalis</i>	R	8
2	<i>E. faecalis</i>	R	16

I: Orta duyarlı; K/D: Kinopristin/dalfopristin; MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyonu; R: dirençli.

Baysallar ve ark., MRSA ve VRE izolatlarında kinopristin/dalfopristin duyarlılığını E-testi yöntemi ile incelemişler ve tüm MRSA kökenlerini duyarlı saptarken, dört VRE izolatında direnç bildirmişlerdir.¹² Doğanay ve ark.nın yaptığı çalışmada, 71 *S. aureus*, 97 KNS, 74 enterokok ve 58 streptokok türünün kinopristin/dalfopristin ve diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir ve *S. aureus* ve KNS'lerin tamamı, *E. faecalis* kökenlerinin %13,6'sı ve *E. faecium* kökenlerinin %72,7'si kinopristin/dalfopristine duyarlı olarak bildirilmiştir.¹³ Yavuz ve ark. 100 MSSA ve 100 MRSA olmak üzere toplam 200 izolatın vankomisin ve kinopristin/dalfopristine karşı duyarlılıklarını araştırmışlar ve konjunktival sürüntüden izole edilen bir MRSA kökeni haricinde tüm izolatları kinopristin/dalfopristine karşı duyarlı bulduklarını bildirmişlerdir.¹⁴ Kim ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada, sekiz üniversite hastanesinden gönderilen 682 *S. aureus* (243 MSSA and 439 MRSA) izolatının tamamının kinopristin/dalfopristine karşı duyarlı olduğu saptanmıştır.¹⁵ Bizim çalışmamızda da MSSA, MRSA, MSKNS ve MRKNS kökenleri, kinopristin/dalfopristine sırasıyla %100, %93, %100 ve %98,1 oranında duyarlı bulunmuştur. Bu durum, literatürde bildirilen çalışmaların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.^{2,13-16}

MRSA izolatları tüm beta-laktamlara ve tedavide kullanılan diğer antibiyotik sınıflarına da dirençli olduğu için, yeni antibiyotiklerin henüz kullanıma girmediği dönemde glikopeptid antibiyotikler (vankomisin ve teikoplanin) tek tedavi seçeneği olarak kalmıştır.

Rybak ve ark.nın yaptığı ve dirençli Gram pozitif bakterilere karşı vankomisin, linezolit, daptomisin ve K/D'nin karşılaştırıldığı çalışmada, MRSA ve metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE) kökenlerine daptomisin daha etkili iken, vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA) ve VREF'de daptomisin ve K/D'nin etkinliği diğerlerinden daha yüksek bulunmuştur.¹⁷

Yapılan çalışmalarda pnömokokların K/D'ye duyarlılığının %90-100 oranında olduğu, penisiline dirençli veya duyarlı kökenlerde bu oranın çok farklı olmadığı görülmektedir.¹⁸ Çalışmamızda da pnömokokların, penisiline duyarlı ve orta duyarlı/dirençli kökenlerinde K/D duyarlılığı benzer (sırasıyla %88,9 ve %83,3) bulunmuştur.

Calatayud ve ark.nın çalışmasında, eritromisine dirençli *S. pneumoniae* kökenlerinin tamamı K/D'ye duyarlı bulunmuştur.¹⁹ Çalışmamızdaki eritromisine dirençli dört pnömokok kökeninin ikisi (%50) K/D'ye duyarlı bulunmuştur. K/D MLSB direncinden etkilenmemektedir.

Malbruny ve ark.nın çalışmasında, klindamisin veya linkozamide dirençli *Streptococcus agalactia* kökenlerinde dalfopristin (streptogramin A) MİK değerleri yüksek saptanmış, buna karşılık bakteriler, kinopristin (streptogramin B) ve makrolitlere duyarlı bulunmuştur.²⁰ Bu yeni direnç fenotipi, linkozamit-streptogramin A (LSA) olarak adlandırılmıştır.

Çalışmamızda izole edilen üç viridans streptokok ve altı *S. agalactia* kökeni K/D'ye duyarlı bulunmuştur.

Enterokoklarda glikopeptid direnci özellikle *E. faecium*'da yaygındır. Bu dirence *E. faecalis*'de ise daha az rastlanmaktadır.²¹ Çalışmamızda vankomisin direnci saptanan iki *E. faecium* izolatının biri K/D'ye duyarlı bulunmuştur. Vankomisine duyarlı *E. faecium* (VSEF) suşlarının K/D duyarlılığı ise yüksek (%84,6) saptanmıştır.

Enterokoklarda kinopristin/dalfopristin direncinin, *E. faecalis* kökenlerinde, *E. faecium* kökenlerinde olduğundan daha fazla olduğu bildirilmektedir.^{18,22,23}

Kyung Lee ve ark.nın çalışmasında, VRE'lere karşı mupirosin, daptomisin, linezolit, K/D ve tigesikline karşı antimikrobiyal etkinlik MİK değerleri incelenerek karşılaştırılmış, tigesiklin dışındaki diğer antibiyotiklerin MİK değerlerinde bu sürede artış saptandığı belirtilmiştir.²⁴

Hayes ve ark.nın çalışmasında 127 VREF örneğinin %63'ü K/D'ye dirençli saptanırken, direnç determinantları *ermA* %6, *ermB* %10 olarak belirlenmiştir.²⁵ K/D'ye dirençli VREF'lerin direnç genlerinin incelendiği bir çalışmada, çoğunda *ermB* tipi direnç, %2 oranda da *vatE* direnci saptanmıştır.²⁶

Gittikçe önem kazanan MRSA ve VREF gibi çok ilaca dirençli bakteri kökenlerinin geniş bir serisinde kinopristin/dalfopristin duyarlılığının öncelikle disk difüzyon yöntemiyle araştırılması önerilmektedir.²³ Disk difüzyon yönteminde zon çapında daralma olması halinde MİK düzeyleri bakılması önerilmiştir. Barry ve ark., E-testi yöntemiyle 452 streptokok kökeninin yedisini kinopristin/dalfopristine dirençli bulurken, disk difüzyon yöntemiyle bu yedi kökenin üçünün duyarlı olarak saptandığını bildirmişlerdir.²³ Çalışmamızda da disk difüzyon testinde duyarlı olmayan kökenlerde E-testi ile K/D MİK değerleri bakılmıştır. Sadece bir streptokok ve bir enterokok kökeni, disk difüzyon testinde dirençli olduğu halde, E-testinde duyarlı saptanmıştır.

Yenişehirli ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinden izole edilen 137 enterokok kökeninin ampisilin ve siprofloksasine duyarlılıkları agar dilüsyon, vankomisin, teikoplanin, linezolit ve kinopristin/dalfopristin için MİK değerleri ise E-testi yöntemiyle belirlenmiştir. Tüm enterokok izolatlarının vankomisin, teikoplanin ve linezolide duyarlı olduğu bildirilmiştir.²⁷ *E. faecalis* kökenlerinin %72,9'u, *E. faecium* kökenlerinin ise

%7,3'ü kinopristin/dalfopristine dirençli bulunmuştur.²⁷

Gül den ve ark., *S. aureus* ve *E. faecium* kökenlerinde kinopristin/dalfopristin ile vankomisin ve gatifloksasin kombinasyonlarının in vitro etkinliklerini karşılaştırmışlardır.²⁸ Çalışmaya, çeşitli klinik örneklerden soyutlanan dört MSSA, beş MRSA, üç VSEF ve beş VREF olmak üzere 17 Gram-pozitif izolat alınmıştır. Çalışma verilerine göre, kinopristin/dalfopristin ile gatifloksasin kombinasyonunun, kinopristin/dalfopristin ile vankomisin kombinasyonuna göre özellikle MRSA ve VREF izolatlarına karşı daha iyi etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.²⁸ Bu durum, çoklu direnç gösteren Gram-pozitif kökenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde, antibiyotik kombinasyonları ile elde edilen sinerjistik etkinin, direnç gelişmesini azaltmada etkili olabileceğini gösterebilir.

Kateter ile uygulama zorunluluğu, artralji ve miyalji gibi yan etkileri olmasına karşın, kinopristin/dalfopristin *S. aureus* ve *E. faecium*'u da içeren çok ilaca dirençli Gram pozitif patojenlerin neden olduğu ciddi ve inatçı enfeksiyonların tedavisinde etkili bir alternatif olarak görülmektedir. *E. faecium* kökenlerinden sonra MRSA kökenlerinde de vankomisin duyarlılığında azalmanın gözlenmeye başlaması, kinopristin/dalfopristin gibi yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir.⁴

SONUÇ

Sonuç olarak, metisiline duyarlı ve dirençli stafilokok kökenlerine karşı yüksek in vitro etkinliğe sahip olması, entrensek dirence sahip olan *E. faecalis* dışındaki tüm enterokok ve streptokoklara etkili olması nedeniyle kinopristin/dalfopristinin uygun endikasyonun olduğu durumlarda, özellikle çoklu ilaç direnci gösteren Gram pozitif kok enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın, kinopristinin/dalfopristinin ülkemizde kullanıma girdiğinde klinik etkinliğini değerlendiren yeni çalışmalara yol gösterici olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Hizel K. [Treatment and management of infections caused by resistant gram-positive cocci]. ANKEM Derg 2011;25(Suppl 2):50-3.
2. Bouanchaud DH. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin. J Antimicrob Chemother 1997;39(Suppl A): 15-21.
3. Arman D. [Infections due to resistant gram positive cocci: treatment alternatives in use]. ANKEM Derg 2008;22(Suppl 2):287-96.
4. Ermertcan Ş. [The first parenteral streptogramin: quinupristin/dalfopristin]. Turkish Journal of Infection 2003;17(3):369-73.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S19. Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları. On-dokuzuncu Bilgi Eki . Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009. p.52-9.
6. Rubinstein E, Bompert F. Activity of quinupristin/dalfopristin against gram-positive bacteria: clinical applications and therapeutic potential. J Antimicrob Chemother 1997; 39(Suppl A):139-43.
7. El-Azizi M, Rao S, Kanchanapoom T, Khardori N. In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2005;4:2.
8. Allington DR, Rivey MP. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. Clin Ther 2001; 23(1):24-44.
9. Kang SL, Rybak MJ. In-vitro bactericidal activity of quinupristin/dalfopristin alone and in combination against resistant strains of Enterococcus species and Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1997;39(Suppl A):33-9.
10. Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gilbert C, Cheadle WG, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(3 Pt 1):753-62.
11. De Robertis E, Viscidi D, Servillo G, Pezza M, Piazza O, Giuliano CA, et al. Use of quinupristin/dalfopristin in a critical patient with a methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. Minerva Anestesiol 2004;70(10): 747-9; 749-51.
12. Baysallar M, Kiliç A, Aydoğan H, Cilli F, Dogancı L. Linezolid and quinupristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant Staphylococcus aureus prior to clinical use in Turkey. Int J Antimicrob Agents 2004;23(5):510-2.
13. Doğanay V, Kizirgil A. [In vitro activities of quinopristin/dalfopristin and eight other antimicrobial agents against gram positive cocci]. Fırat University Medical Journal of Health Sciences 2007;21(3):129-32.
14. Yavuz TM, Behçet M, Öztürk CE, Özaydın Ç, Kaya D. [Susceptibilities of Staphylococcus aureus strains to quinupristin/dalfopristin]. Journal of the Turkish Microbiological Society 2006;36(4):190-4.
15. Kim HB, Jang HC, Nam HJ, Lee YS, Kim BS, Park WB, et al. In vitro activities of 28 antimicrobial agents against Staphylococcus aureus isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(4):1124-7.
16. Baddour MM, Abuelkheir MM, Fatani AJ. Trends in antibiotic susceptibility patterns and epidemiology of MRSA isolates from several hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006;5:30.
17. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Gruz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against Staphylococci and Enterococci, including vancomycin- intermediate and -resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(4): 1062-6.
18. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, Pan HJ, Chen YC, Lu JJ, et al. Quinupristin-dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(12):3374-80.
19. Calatayud L, Ardanuy C, Cercenado E, Fenoll A, Bouza E, Pallares R, et al. Serotypes, Clones, and Mechanisms of Resistance of Erythromycin-Resistant Streptococcus pneumoniae Isolates Collected in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(9):3240-6.
20. Malbrun B, Werno AM, Anderson TP, Murdoch DR, Leclercq R. A new phenotype of resistance to lincosamide and streptogramin A-type antibiotics in Streptococcus agalactiae in New Zealand. J Antimicrob Chemother 2004; 54(6):1040-4.
21. Gülay Z. [Gram positive bacterial infections: resistance and epidemiology]. ANKEM Derg 2008;22(Suppl 2):276-86.
22. Hwang SH, Kim MN, Pai CH, Huh DH, Shin WS. In vitro activities of quinupristin/dalfopristin and eight other antimicrobial agents against 360 clinical isolates from Korea. Yonsei Med J 2000;41(5):563-9.
23. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Susceptibility to RPR 106,972, quinupristin/dalfopristin and erythromycin among recent clinical isolates of enterococci, staphylococci and streptococci from North American medical centres. J Antimicrob Chemother 1998;42(5):651-5.
24. Lee do K, Kim Y, Park KS, Yang JW, Kim K, Ha NJ. Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from clinical isolates in Korea (1998 and 2005). J Biochem Mol Biol 2007; 40(6):881-7.
25. Hayes JR, Wagner DD, English LL, Carr LE, Joseph SW. Distribution of streptogramin resistance determinants among Enterococcus faecium from a poultry production environment of the USA. J Antimicrob Chemother 2005; 55(1):123-6.
26. Donabedian SM, Perri MB, Vager D, Hershberger E, Malani P, Simjee S, et al. Quinupristin-dalfopristin resistance in Enterococcus faecium isolates from humans, farm animals, and grocery store meat in the United States. J Clin Microbiol 2006;44(9):3361-5.
27. Yenişehirlı G, Bulut Y. [Antibiotic resistance of enterococci isolated from an intensive care unit]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26(5): 477-82.
28. Güllden E, Ermertcan Ş. [In vitro activities of quinupristin/dalfopristin in combination with vancomycin and gatifloxacin against Staphylococcus aureus and Enterococcus faecium clinical isolates]. Bulletin of Microbiology 2009; 43(1):53-60.