

Stafilokok ve Enterokok İzolatlarının Linezolid, Daptomisin, Teikoplanin ve Fusidik Aside İn Vitro Duyarlılığı

In Vitro Susceptibilities of Staphylococcus and Enterococcus Isolates to Linezolid, Daptomycin, Teicoplanin and Fusidic Acid

Günay TUNCER ERTEM,^a
Barış ÖZTÜRK,^a
Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU,^a
Korhan İPEKKAN,^a
Fatih ERDEM,^a
Ali K. ADİLOĞLU,^b
Necla TÜLEK^a

^aEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
^bTıbbi Mikrobiyoloji Bölümü,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.12.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 30.04.2013

Bu çalışma, 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Antalya'da)'nde sözlü sunum olarak bildirilmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Günay TUNCER ERTEM
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
tuncergunay@yahoo.com

doi: 10.5336/medsci.2012-33360

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(6)

ÖZET Amaç: Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve enterokoklarda glikopeptid direnci giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hastane kaynaklı metisiline dirençli stafilokok ve enterokok izolatlarının son yıllarda kullanıma giren linezolid ve daptomisin ile uzun zamandır kullanılan teikoplanin ve fusidik asit (enterokoklar hariç) için in vitro duyarlılığını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Hastane kaynaklı toplam 172 izolat [metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA, n: 60), metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS, n: 60) ve *Enterococcus spp.* (33 *E. faecalis*, 19 *E. faecium*)] çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatların tiplendirimi konvansiyonel metodlarla, ve ek olarak enterokoklar için VITEK II (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemle yapılmıştır. İzolatların tüm antimikrobiyal ajanlar için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri E-test (AB bioMérieux, İsviç) yöntemiyle çalışılmıştır. **Bulgular:** MRSA izolatlarında; en düşük MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri daptomisin (0,064 ve 0,125 mg/L) ve fusidik asite (0,032 ve 0,47 mg/L) karşı bulunmuştur. MRKNS izolatlarında ise en düşük MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri daptomisine (0,038 mg/L ve 0,38 mg/L) karşı saptanmıştır. *E. faecalis* izolatlarında en düşük MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri daptomisin için (0,125 ve 1 mg/L) bulunurken, *E. faecium* izolatlarında değerler daptomisin, linezolid ve teikoplanin için birbirine yakın çıkmıştır (1 ve 1,5-2 mg/L). Stafilokok ve enterokok izolatlarında daptomisin ve linezolid direnci bulunmamıştır. Fusidik aside karşı MRSA izolatlarında %8,3, MRKNS izolatlarında %31,7 oranında direnç bulunmuştur. Tüm MRSA izolatları teikoplanine duyarlıyken, 7 MRKNS ve 1 *E. faecalis* izolatı orta duyarlı, 3 MRKNS (%5) ve 2 *E. faecium* (%10,5) izolatı ise teikoplanine dirençli bulunmuştur. **Sonuç:** Stafilokoklarda teikoplanin direncinin düşük olması, ek olarak hem stafilokoklarda hem de enterokoklarda linezolid ve daptomisine karşı direnç bulunmaması sevindiricidir. Öte yandan MRKNS izolatlarında fusidik aside karşı direnç dikkat çekici düzeydedir.

Anahtar Kelimeler: Stafilokok; metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; enterokokus; ilaç direnci, bakteriyel

ABSTRACT Objective: Glycopeptide resistance is increasing among *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), coagulase negative staphylococci (CoNS) and enterococcus strains. The aim of our study was to evaluate of in vitro susceptibilities of nosocomial staphylococcus and enterococcus isolates to recently used antibiotics (linezolid, daptomycin) and long-standing used antibiotics (teicoplanin and fusidic acid, except for enterococci). **Material and Methods:** The study was performed with 172 clinical isolates [methicillin resistant *S. aureus* (MRSA, n:60) and (methicillin resistant coagulase negative staphylococcus (MRCoNS, n:60) and enterococci (33 *E. faecalis*, 19 *E. faecium*)]. Identification of the bacteria was done by conventional methods while VITEK II compact system (bioMérieux, France) was also used for enterococci. **Results:** The minimum inhibitory concentrations (MICs) of all antimicrobial agents were tested by E-test (AB bioMérieux, Sweden). In MRSA isolates, the lowest MIC₅₀ and MIC₉₀ values were found to daptomycin (0.064 and 0.125 mg/L) and fusidic acid (0.032 and 0.47 mg/L). In MRCoNS isolates, the lowest MIC₅₀ and MIC₉₀ values were as 0.038 mg/L and 0.38 mg/L for daptomycin. In *E. faecalis* isolates, the lowest values were 0.125 and 1 mg/L for daptomycin while in *E. faecium* isolates the values were similar (1 and 1.5-2 mg/L) for daptomycin, linezolid and teicoplanin. All isolates were susceptible to linezolid and daptomycin. Resistance to fusidic acid was as 8.3% and 31.7% in MRSA and MRCoNS, respectively. All MRSA isolates were susceptible to teicoplanin, but 7 MRCoNS and 1 *E. faecalis* isolates were intermediately susceptible, and 3 MRCoNS (5%) and 2 *E. faecium* (10.5%) were resistant. **Conclusion:** It was pleasing that teicoplanin resistance was low in staphylococci, and no resistance was found to linezolid or daptomycin in both staphylococci and enterococci. On the other hand, resistance to fusidic acid in MRCoNS is noteworthy.

Key Words: Staphylococcus; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; enterococcus; drug resistance, bacterial

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(6):1381-7

Stafilokoklar ve enterokoklar, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında önemli yere sahiptir. Bu mikroorganizmalar özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Hem koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ve *Staphylococcus aureus*'ta (*S. aureus*) hem de enterokoklarda beta laktam ve glikopeptid direnci giderek artan bir problem haline gelmiştir. KNS'ler *S. aureus*'a kıyasla antimikrobiyal ajanlara daha dirençli mikroorganizmalardır.¹ İlk glikopeptid direnci 1986 yılında KNS izolatlarında bildirilmiştir.² Japonya'da 1997 yılında vankomisine duyarlılığı azalmış ilk *S. aureus* izolatı [vankomisin için (minimum inhibitör konsantrasyon) MİK=8 mg/L, VISA veya GISA] raporlanmıştır.³ Ancak 2002 yılında vankomisine yüksek düzeyde dirençli (MİK>32 mg/L) ilk *S. aureus* izolatı ABD'den bildirilmiştir.⁴ İlk vankomisine dirençli enterokok (VRE) 1980'li yıllarda Avrupa'da bildirilmiş ve giderek diğer ülkelere yayılmıştır. VRE izolatları gösterdikleri fenotipe göre teikoplanine duyarlı veya dirençli olabilirler.⁵

Antimikrobiyal direnç sorunu nedeniyle yeni antibiyotik arayışları devam etmektedir. Linezolid ve daptomisin ülkemizde son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklerdir. Linezolid oksazolidinonlar sınıfından, daptomisin ise siklik lipopeptiddir. Her iki antibiyotik de metisiline dirençli stafilokok ve vankomisine dirençli enterokoklarda yüksek in vitro aktiviteye sahip antibiyotiklerdir.^{6,7} Fusidik asit ise özellikle metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) enfeksiyonlarının tedavisinde yıllardır kullanılmakta olan oral, dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Tek başına fusidik asit tedavisi sırasında direnç gelişebildiği bilinmektedir.⁸

Bu çalışmada, hastane enfeksiyonlarına neden olan MRSA, MRKNS ve enterokok izolatlarında; linezolid, daptomisin, teikoplanin ve fusidik asit (enterokok hariç) antibiyotikleri için MİK değerlerinin belirlenerek duyarlılıklarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratu-

varlarından 2008-2009 yıllarında üretilen MRSA, MRKNS ve enterokok izolatları dahil edilmiştir. Bir hastanın birden fazla örneğinde üreme olması durumunda, tek izolat çalışma kapsamına alınmıştır. Klinik örnekler %5 koyun kanlı agar, ezoin metilen blue agar, çikolata akar besiyerlerine ve kan kültür şişelerine ekilerek, 37°C'da inkübe edilmiştir. İzolatlar, laboratuvara ve hastaya dayalı sürveyans verilerine göre hastane kaynaklı olduğu belirlenen mikroorganizmalardan seçilmiş ve nereden izole edildikleri kayıt altına alınmıştır. Tüm mikroorganizmalar çalışılana kadar -20°C'lik dondurucuda saklanmıştır. Bakteriler konvansiyonel metodlarla tiplendirilmiştir. Metisilin direnci, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre disk difüzyon metodu ile 30 µg sefoksitin diski kullanılarak tespit edilmiştir.⁹ Koagülaz testi ile izolatlar MRSA veya MRKNS olarak ayrılmıştır. Enterokoklarda alt tip tayini VITEK II (bioMérieux, Fransa) otomatize sistem ile yapılmıştır.

MİK değerleri tayininde, üretici firmanın önerileri doğrultusunda E-test yöntemi (AB bioMérieux, İsveç) kullanılmıştır. Enterokoklar için teikoplanin, linezolid, daptomisin MİK değerleri çalışılmış, ayrıca stafilokoklarda fusidik asit için de MİK değeri hesaplanmıştır. Mueller-Hinton (MH) Broth'ta 0,5 McFarland standardına göre ayarlanmış bakteri süspansiyonundan MH agara ekim yapılarak çalışılmıştır. Besiyerleri 35°C'de, 24 saat inkübe edildikten sonra değerlendirilmiştir, ancak KNS'lerin inkübasyonu 48 saate uzatılmıştır. Daptomisin için MH agara 50 mg/L olacak şekilde kalsiyum eklenmiştir. Fusidik asitin duyarlılık ve dirençlilik oranları Fransız Mikrobiyoloji Derneği ve Antibiyogram Komitesince bildirilen sınır değerleri dikkate alınarak belirlenmiştir (MİK>1 mg/L ise dirençli).¹⁰ Diğer antibiyotikler için CLSI tarafından bildirilen sınır değerleri kullanılmıştır.⁹ Buna göre MİK değerleri; linezolid için stafilokoklarda ≤4 mg/L duyarlı, ≥8mg/L dirençli, enterokoklarda ≤2 mg/L duyarlı, 4 mg/L orta duyarlı, ≥8 mg/L dirençli; teikoplanin için hem stafilokoklarda hem enterokoklarda ≤8 mg/L duyarlı, 16 mg/L orta duyarlı, ≥32 mg/L dirençli; daptomisin için stafilokoklarda ≤1 mg/L duyarlı, enterokoklarda ≤4 mg/L duyarlı kabul edilmiştir. Standart suş olarak *S. au-*

reus ATCC 29213 ve *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ATCC 29212 kullanılmıştır. İstatistiksel analiz SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapılmış ve $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Direnç oranları Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile, MİK değerlerinin dağılımı ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 60 MRSA, 60 MRKNS ve 52 enterokok izolatu dahil edilmiştir. Enterokoklardan 33'ü *E. fa-*

ecalis iken, 19'u *E. faecium* olarak tiplendirilmiştir. Tablo 1'de izolatların üretildiği klinik materyaller gösterilmiştir. Buna göre MRSA ve MRKNS izolatları en sık kan, deri ve yumuşak dokudan, enterokoklar ise sırasıyla idrar, kan, deri ve yumuşak dokudan izole edilmiştir.

Tablo 2'de tüm antibiyotikler için MİK aralığı, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri gösterilmiştir. Çalışmamızdaki tüm stafilocok türleri linezolid ve daptomisine duyarlı bulunmuştur. Tablo 3'te ise her antibiyotik için duyarlılık ve direnç oranları verilmiştir. Buna göre MRSA'larda yalnızca fusidik asit

TABLO 1: Stafilocok ve enterokok izolatlarının üretildiği klinik materyallerin dağılımı.

	MRSA n (%)	MRKNS n (%)	<i>E. faecalis</i> n (%)	<i>E. faecium</i> n (%)
Kan	27 (45)	43 (71.6)	11 (33.3)	6 (31.5)
Deri ve yumuşak doku	19 (31.7)	9 (15)	8 (24.1)	2 (10.6)
İdrar	0	1 (1.7)	12 (36.6)	9 (47.3)
BOS	5 (8.3)	1 (1.7)	1 (3)	0
İntravenöz kateter	4 (6.7)	2 (3.3)	0	0
Balgam	3 (5)	1 (1.7)	0	0
Periton sıvısı	2 (3.3)	3 (5)	1 (3)	1 (5.3)
Trakeal aspirat	0	0	0	1 (5.3)
Toplam	60	60	33	19

MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*; MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok; BOS: Beyin omurilik sıvısı.

TABLO 2: Stafilocok ve enterokok izolatlarında saptanan minimum inhibitör konsantrasyon değerleri.

		MİK ₅₀ (µg/mL)	MİK ₉₀ (µg/mL)	MİK aralığı	Median	p*
Linezolid	MRSA (n=60)	0,5	0,75	0,06-1,5	0,5	0,587
	MRKNS (n=60)	3	8	0,06-2	0,5	
	<i>E. faecalis</i> (n=33)	1,5	2	0,38-3	1,5	0,065
	<i>E. faecium</i> (n=19)	1	1,5	0,75-2	1	
Teikoplanin	MRSA	3	8	0,08-12	2,5	<0,001
	MRKNS	8	16	0,38-96	8	
	<i>E. faecalis</i>	0,19	4	0,094-16	0,19	0,001
	<i>E. faecium</i>	1	2	0,125-32	1	
Daptomisin	MRSA	0,064	0,125	0,016-0,94	0,064	0,166
	MRKNS	0,038	0,38	0,016-0,94	0,064	
	<i>E. faecalis</i>	0,125	1	0,032-4	0,125	<0,001
	<i>E. faecium</i>	1	1,5	0,064-2	1	
Fusidik asit	MRSA	0,032	0,47	0,01-24	0,032	0,004
	MRKNS	0,064	8	0,016-32	0,055	

MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*; MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok; MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon.

*p değerleri her antibiyotik için MRSA ile MRKNS'ler arasında ayrı; *E. faecalis* ile *E. faecium*'lar arasında ayrı hesaplanmıştır.

TABLO 3: Stafilokok ve enterokok izolatlarında antimikrobiyal duyarlılık sonuçları.

		MİK ₅₀ (µg/mL)	MİK ₉₀ (µg/mL)	MİK aralığı	P*
Linezolid	MRSA (n=60)	0,5	0,75	0,06-1,5	0,587
	MRKNS (n=60)	3	8	0,06-2	
	<i>E. faecalis</i> (n=33)	1,5	2	0,38-3	0,065
	<i>E. faecium</i> (n=19)	1	1,5	0,75-2	
Teikoplanin	MRSA	3	8	0,08-12	<0,001
	MRKNS	8	16	0,38-96	
	<i>E. faecalis</i>	0,19	4	0,094-16	0,001
	<i>E. faecium</i>	1	2	0,125-32	
Daptomisin	MRSA	0,064	0,125	0,016-0,94	0,166
	MRKNS	0,038	0,38	0,016-0,94	
	<i>E. faecalis</i>	0,125	1	0,032-4	<0,001
	<i>E. faecium</i>	1	1,5	0,064-2	
Fusidik asit	MRSA	0,032	0,47	0,01-24	0,004
	MRKNS	0,064	8	0,016-32	

MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*; MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok.
*duyarlı-orta duyarlı p=0,005, duyarlı-dirençli p=0,100.

direnci (n=5, %8,3) saptanmıştır. MRKNS izolatlarında %31,7 (n=19) oranında fusidik asit, %5 (n=3) oranında teikoplanin direnci bulunmuştur. Fusidik asit direncinin MRKNS izolatlarında yüksek olması istatistiksel açıdan da anlamlıdır (p=0,001). Teikoplanin direnci kıyaslandığında, MRKNS izolatlarında orta duyarlılık veya direnç oranı daha yüksek bulunmuştur (p=0,002). İkili karşılaştırma yapıldığında bu anlamlılığın teikoplanine orta duyarlı izolatlardan kaynaklandığı anlaşılmıştır (duyarlı-orta duyarlı izolatlar için p=0,005, duyarlı-dirençli izolatlar için p=0,100). Enterokoklarda ise *E. faecium* izolatlarında %10,5 (n=2) oranında teikoplanin direnci mevcuttur. Stafilokoklarda MİK değerlerinin dağılımı karşılaştırıldığında, teikoplanin ve fusidik asit için MİK değerlerinin MRKNS izolatlarında daha yüksek saptandığı dikkati çekmiştir (sırasıyla p<0,001 ve p=0,004). Enterokoklarda ise yalnızca *E. faecium* izolatlarında teikoplanin ve daptomisin için MİK değerleri daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,001 ve p<0,001).

TARTIŞMA

Stafilokoklarda glikopeptid direnci, bakteride aşırı peptidoglikan üretimine bağlı olarak hücre duvarındaki kalınlama ve hedef bölgedeki değişiklik

sonucu meydana gelmektedir. Enterokoklarda ise glikopeptid direnci, glikopeptidin bağlanma bölgesindeki değişiklik sonucu daha düşük afiniteli peptidoglikan prekürsörlerinin üretimiyle açıklanmaktadır. Fusidik asit direnci, antibiyotığın hedef bölgesinde oluşan değişiklik ve hücre membran geçirgenliğinde azalmaya bağlı olarak gelişmektedir.^{5,11}

Glikopeptid antibiyotikler metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Türkiye’de stafilokoklarda glikopeptid direncini araştıran çeşitli çalışmalar yayımlanmıştır.¹²⁻¹⁴ Bunlar arasında vankomisin direnciyle ilgili yayınların fazla olduğu dikkat çekmiştir. O dönemde temin zorluğu nedeniyle çalışmamız teikoplaninle sınırlandırılmıştır. Ancak, teikoplanin ülkemizde uzun yıllardır kullanılan ve iyi sonuçlar aldığımız bir glikopeptid olduğundan, MİK değerlerinin araştırıldığı yayınların artması pratikte yararlı olacaktır. Çalışmamızda heterojen glikopeptid direncini araştırmadık. Çalışmalara göre; ülkemizde vankomisin direnci saptanmamış olmasına rağmen vankomisine duyarlılığı azalmış stafilokoklar %0,9-17,9 oranında bildirilmiştir.^{12,13} Bu farklı oranların kullanılan yöntemler ve bölgesel farkla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Teikop-

lanin için MİK değerlerini araştıran ve tüm stafilkokların duyarlı bulunduğu çalışmalar vardır.¹⁵⁻¹⁷ Öte yandan Nakipoğlu ve ark. heterojen glikopeptid direncini araştırdıkları çalışmalarında 81 *S. aureus* izolatında %1,2 oranında, 54 KNS izolatında ise %11,1 oranında teikoplanine orta derecede duyarlılık ve %0,01 oranında direnç saptamışlardır.¹⁴ Tunçcan ve ark., KNS izolatlarının (n: 179) %1,1'inde E-test yöntemiyle azalmış duyarlılık saptamışlardır.¹⁸ Yabancı literatürlerde bildirilen teikoplanin direnci KNS'lerde %0,4-30, *S. aureus*'larda ise %0,1 oranındadır.^{1,6,19} Çalışmamızda *S. aureus*'larda teikoplanin duyarlılığı ve KNS'lerde azalmış duyarlılığa sahip (%11,7) izolatların oranı literatür verileriyle uyumludur. Ancak dirençli KNS izolatlarının oranı (%5), ülkemizdeki literatürlere kıyasla yüksek saptanmıştır. Özellikle KNS'lerde bildirilen yüksek MİK değerlerinin tedavi başarısızlığına yol açtığı bilinmektedir.¹⁸ Ek olarak glikopeptid tedavisi sırasında KNS'lerde MİK değerlerinin yükselebileceğini gösteren çalışmalar vardır.¹⁹ Bundan dolayı ampirik tedavide glikopeptid kullanımının sınırlandırılması yararlı olabilir.

Çalışmamızda MİK₉₀ değerlerine göre MRSA' larda en etkili antibiyotikler sırasıyla daptomisin ve fusidik asit, KNS izolatlarında ise daptomisin ve linezolidir. Ülkemizde MİK değerlerinin araştırıldığı çalışmalarda linezolide duyarlılığı azalmış veya dirençli stafilkokok izolatı bildirilmemiştir.^{15,17,18,20} Ancak, başka ülkelerden dirençli izolatlar ender de olsa rapor edilmiştir.⁷ Çok merkezli bir sörveyans çalışmasında, çoğunluğunu ABD'nin oluşturduğu, ayrıca Avrupa, Latin Amerika ve Asya Pasifik Bölgesinden toplanan 74 *S. aureus* ve KNS izolatında linezolide duyarlılıkta azalma (MİK: >4 mg/L) saptanmıştır. Bu izolatların moleküler analizinde %90 oranında gen mutasyonu gösterilmiştir.⁷ Linezolid direnciyle ilişkilendirilen mutasyonlar en sık 23s rRNA bölgesinde gösterilmiştir.²¹ Glikopeptidlere göre kullanımı daha yeni olan linezolidin, ampirik kullanımının sınırlandırılması direncin artması ve yayılmasını önleyebilir.

Çalışmamızda stafilkoklarda ve *E. faecalis* izolatlarında en etkili antibiyotığın daptomisin ol-

duğu görülmektedir. Türkiye'de stafilkoklarda daptomisin için in vitro duyarlılığı araştıran çalışmalarda direnç bulunmamıştır.^{16,18} Dünyada az da olsa dirençli stafilkokok izolatları bildirilmeye başlamıştır.^{22,23} Bu izolatlar, özellikle de uzun süreli bakteremiyle seyreden veya gerekli cerrahi girişimin ertelendiği olgularda üretilmiştir.²² Tedavi başarısızlığına yol açan daptomisin direncinin nedeni tam bilinmemektedir. Ancak hücre duvarındaki kalınlaşmanın dirençle ilgili olabileceği düşünülmektedir.^{22,23}

Fusidik asit, MRSA dahil stafilkokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde oral kullanılabilmesiyle kolaylık sağlayan bir antibiyotiktir. Bu ilaç ABD'de ruhsatlı olmadığından, sınır değerleri Fransız Mikrobiyoloji Derneği ve Antibiyogram Komitesi önerilerinden alınmıştır. MRSA dahil tüm stafilkoklarda dünyada ve ülkemizde direnç bildirilmiştir.^{24,25} Bu çalışmada, MRSA izolatlarında MİK₉₀ (0,47 mg/L) değerinin linezolidkinden düşük olduğu dikkat çekicidir. Fakat KNS'lerde hem MİK₉₀ değeri (8 mg/L) yüksek, hem de direnç oranı (%31,7) *S. aureus*'lardakinden (%8,3) fazla bulunmuştur. Her iki stafilkokok grubu arasında saptanan bu direnç farkı, üç farklı bölgeden elde edilen izolatlarla yapılan bir uluslararası çalışmanın sonuçlarıyla benzerdir.²⁴ Ancak bulduğumuz direnç yüzdesi diğer çalışmalara kıyasla biraz fazladır.^{24,25} Fusidik asidin MRSA için oral kullanılan bir seçenek olması, uzun süreli tedavi gerektiren enfeksiyon hastalıklarında avantaj sağlamaktadır.

Türkiye'de 1998 yılından beri çeşitli merkezlerden VRE bildirilmiştir. Direnç fenotipine göre değişmekle birlikte, vankomisine dirençli izolatlar teikoplanine duyarlı veya dirençli olabilir.¹¹ Çalışmamızda, teikoplanine orta duyarlı bir *E. faecalis* izolatı (MİK: 16 µg/mL) ve dirençli iki *E. faecium* izolatı (%10,5) saptanmıştır. Dış yayınlarda teikoplanin direnci *E. faecalis* izolatlarında %0,8-33,3, *E. faecium*'larda %5,6-76 arasında raporlanmıştır.^{1,6,7} Ülkemizden bildirilen çalışmalarda teikoplanin direnci disk difüzyon, otomatize sistemler, E-test veya mikrodilüsyon gibi farklı metodlarla çalışılmıştır.²⁶⁻²⁸ Gülmez ve Hascelik, mikrodilüsyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada *E. faecalis* izolatların-

da %0,1, *E. faecium*'larda %7,8 oranında; Ulusoy ve ark. ise *E. faecium*'larda %13,3 oranında direnç saptamışlardır.^{17,26} *E. faecium* izolatlarında antimikrobiyal direnç *E. faecalis*'lere göre daha yüksek çıkmaktadır.^{1,6} Sonuçlarımız, direncin düşük olduğu ülkelere ait verilerle uyumlu bulunmuştur. Hastanemizin Enfeksiyon Kontrol Komitesi verilerine göre nozokomiyal enterokoklar arasında VRE oranını, 2008 ile 2012 yılları arasında %1,1 ile %9,4 gibi değişen oranlarda saptanmıştır. Türkiye'de enterokoklarda teikoplanin direnci şu an için büyük sorun oluşturacak düzeyde değildir. Ancak hastanede yatan hastalar arasında bariyer önlemlerine dikkat edilmesi, glikopeptide dirençli izolatların yayılmasını engellemek için önemlidir.

Linezolid direnci, dış yayınlarda *E. faecalis*'lerde %3,4, *E. faecium*'larda ise %10,4 oranında bildirilmiştir. Çalışmalarda izolatların arasında vankomisine dirençli olanlar da vardır, bunların MİK değerleri daha yüksek çıkmaktadır.^{1,7,29} Bizim çalışmamızda direnç bulunmamıştır. Türkiye'de yapılan çoğu çalışmada linezolid direnci saptanmamıştır.^{20,27,28,30} Ancak Ulusoy ve ark. *E. faecium* (n:15) izolatlarında %6,7 oranında linezolid direnci bildirmişlerdir.¹⁷ VRE'lerin sorumlu olduğu ve baktereminin eklenmediği enfeksiyonlarda, linezolid iyi bir seçenek olma özelliğini korumaktadır.

Daptomisin, bakteride lizis oluşturmadan hızlı bakterisidal etki gösteren bir antimikrobiyaldir. Bu mekanizma ile daptomisin bakteremi tedavisinde avantaj oluşturmaktadır. Çalışmamızda daptomisine dirençli enterokok saptanmamıştır. MİK₉₀ değerlerine göre daptomisin *E. faecalis*'lerde linezolidten iki kat daha etkili bulunmuşken, *E. faecium*'larda benzer etkiye sahiptir. Dünyada daptomisin direnci *E. faecium* izolatlarında %0,5-1,5 oranında bildirilmiştir.²⁹ Türkiye'de enterokoklar üzerinde yapılan in vitro fazla çalışma olmamakla birlikte direnç bildirilmemiştir.^{27,31}

SONUÇ

Ne stafilokoklarda ne de enterokoklarda, linezolid ve daptomisin direnci bulunmamıştır. Ancak, az sayıda da olsa teikoplanine dirençli stafilokok ve enterokok izolatı saptanmıştır. Fusidik asit direnci KNS izolatlarında daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu nedenle tedaviye yanıtız veya geç yanıt veren olgularda MİK değerlerinin çalışılması ve belli aralıklarla tekrarlanması uygun olacaktır.

Teşekkür

E-testlerin temininde koşulsuz destek veren Koçak Farma, Sanofi Pasteur, Pfizer ve Novartis İlaç Sanayi Ltd. Şirketlerine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Zhao C, Sun H, Wang H, Liu Y, Hu B, Yu Y, et al. Antimicrobial resistance trends among 5608 clinical Gram-positive isolates in China: results from the Gram-Positive Cocci Resistance Surveillance program (2005-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(2):174-81.
- Del Bene VE, John JF Jr, Twitty JA, Lewis JW. Anti-staphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin, and other antimicrobial agents: the significance of methicillin resistance. *J Infect Dis* 1986;154(2):349-52.
- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino 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.
- Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis* 2008;46(5):668-74.
- Murray BE, Nannini EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin, dalfopristin), and lipopeptides (daptomycin). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 449-67.
- Streit JM, Jones RN, Sader HS. Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical Gram-positive organisms. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(4):669-74.
- Mendes RE, Jones RN, Deshpande LM, Ross JE, Sader HS. Daptomycin activity tested against linezolid-nonsusceptible gram-positive clinical isolates. *Microb Drug Resist* 2009;15(4):245-9.
- Yu XH, Song XJ, Cai Y, Liang BB, Lin DF, Wang R. In vitro activity of two old antibiotics against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antibiot (Tokyo)* 2010;63(11):657-9.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement M100-s20*, 2010. Wayne, PA.
- Comite De L'antibiogramme De La Societe Francaise De Microbiologie. *Recommandations (Edition de Janvier)*. 2010; p35.
- Gür D. [Antimicrobial resistance in bacteria]. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*. 3. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p.243-57.
- Kuşcu F, Öztürk DB, Gürbüz Y, Tütüncü EE, Şencan İ, Gül S. [Investigation of reduced vancomycin susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus*]. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(2):248-57.

13. Sancak B, Ercis S, Menemenioglu D, Colakoglu S, Hascelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3): 519-23.
14. Nakipoglu Y, Derbentli S, Cagatay AA, Katranci H. Investigation of *Staphylococcus* strains with heterogeneous resistance to glycopeptides in a Turkish university hospital. *BMC Infect Dis* 2005;5:31.
15. Ertem TG, Gültekin B, Aydın N, Sakarya S. [Comparative in vitro activity of vancomycin and teicoplanin against staphylococci]. *Turkish Journal of Infection* 2003;17(2):185-8.
16. Çelikkbilek N, Özdem B, Gürelik FC, Güvenman S, Güner HR, Açıkğöz ZC. [In vitro susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates to vancomycin, teicoplanin, linezolid and daptomycin]. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):512-8.
17. Ulusoy MT, Köse Ş, Ece G, Tatar B. [Susceptibility of gram positive cocci isolated from clinical samples to quinupristin/dalfopristin and comparison with other antibiotics at Tepecik Training and Research Hospital]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(5):1260-6.
18. Tunçcan OG, Keten DT, Dizbay M, Şenol E. [Susceptibility to teicoplanin and daptomycin among coagulase-negative staphylococci isolated from bloodstream infections in patients with hematological malignancies]. *Flora* 2011; 16(2):67-70.
19. Bertin M, Muller A, Bertrand X, Cornette C, Thouverez M, Talon D. Relationship between glycopeptide use and decreased susceptibility to teicoplanin in isolates of coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(5):375-9.
20. Baysallar M, Kilic A, Aydogan H, Cilli F, Doganci 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.
21. Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(2):603-12.
22. van Hal SJ, Paterson DL, Gosbell IB. Emergence of daptomycin resistance following vancomycin-unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a daptomycin-naïve patient—a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(5):603-10.
23. Yang SJ, Nast CC, Mishra NN, Yeaman MR, Fey PD, Bayer AS. Cell wall thickening is not a universal accompaniment of the daptomycin nonsusceptibility phenotype in *Staphylococcus aureus*: evidence for multiple resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(8):3079-85.
24. Castanheira M, Watters AA, Bell JM, Turnidge JD, Jones RN. Fusidic acid resistance rates and prevalence of resistance mechanisms among *Staphylococcus* spp. isolated in North America and Australia, 2007-2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(9):3614-7.
25. Azap A, Aygün H, Özkan S, Memikoğlu O, Bozkurt GY, Genç A, et al. [In-vitro activity of fusidic acid against *Staphylococcus aureus*]. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005;58(1):39-41.
26. Gülmez D, Hascelik G. [Comparison of microdilution method and Phoenix automated system for testing antimicrobial susceptibilities of *Enterococcus* strains]. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1):21-7.
27. Şamlıoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. [Daptomycin susceptibility in gram positive cocci isolated from intensive care units]. *ANKEM Derg* 2011;25(3):173-7.
28. Dinç BM, Arca EA, Yağcı S, Karabiber N. [In-vitro antibiotic susceptibility of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from various clinical samples]. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2009;66(3):117-21.
29. Cantón 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.
30. Efe Ş, Sınırtaş M, Özakin C. [In vitro susceptibility to linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus strains]. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(4):639-43.
31. Sader HS, Moet G, Jones RN. Update on the in vitro activity of daptomycin tested against 17,193 Gram-positive bacteria isolated from European medical centers (2005-2007). *J Chemother* 2009;21(5):500-6.