

Teikoplanin ve vankomisin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına in-vitro etkinliklerinin karşılaştırılması

Dr. Mahmut BAYKAN*, Dr. Mustafa ALTINDIŞ**, Dr. Ali SÜTÇÜ*, Dr. Bülent BAYSAL*

* S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ** S.Ü.Tıp Fakültesi Hastanesi

ÖZET

Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına rutin inceleme için gönderilen ve değişik klinik örneklerden soyutlanan 620 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) kökeni ile çalışıldı. Çalışılan suşlardan 86'sı (%14.0) Metisiline dirençli *S. aureus*(MRSA) olarak tespit edildi. Vankomisinin 86, teikoplaninin ise 46 MRSA kökenine invitro etkinlikleri, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. Bunun için vankomisin (30 mcg) ve teikoplanin (30 mcg) standart diskleri (Oxoid), kontrol olarak da *S.aureus* ATCC 25923 standart suşu kullanılmıştır.

İncelenen 86 MRSA kökeninde vankomisine hiç direnç saptanmazken, 46 suшта teikoplanine karşı 2 (% 4.34) kökeninde direnç belirlendi.

Sonuçta, MRSA'larda direnç indikasyonunun vankomisinde, teikoplanine göre daha az olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Teikoplanin, vankomisin, Metisiline Dirençli *S. aureus* , invitro etkinlik.

GİRİŞ

Son on yıl içinde gram olumlu bakteriler (stafilokoklar, enterokoklar, piyojenik streptokoklar) giderek artan oranlarda karşılaşılan nazokomiyal patojenler haline gelmiştir. Beta-laktam antibiyotiklere dirençli stafilokoklar ve enterokoklardaki artış nedeniyle glikopeptid antibiyotikler (Vankomisin ve Teikoplanin) klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır (1).

SUMMARY

Comparison of invitro activities of teicoplanin and vancomycin against metycillin-resistant staphylococci

The study was performed on 620 *Staphylococcus* isolated from various clinical specimens sent to Selçuk University, Medical Faculty, Laboratory of Microbiology and Clinical Microbiology Department . 86 (14.0 %) of all microorganisms were detected to be methicillin-resistant. Activities of vancomycine and teicoplanin against 86 and 46 MRSA microorganisms in order were tested by Kirby-Bauer disc diffusion method. Vancomycine(30 mcg) and teicoplanin (30 mcg) standart discs were used and also *S. aureus* (ATCC 25923) standart strains was used as a control.

As a result, no resistance against vancomycine in 86 MRSA strains while there were 2 (4.34 %) resistant strains against teicoplanin in 46 MRSA microorganisms.

Key Words: Teicoplanin, vancomycin, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, in vitro efficacy.

Vankomisin, 1956 yılında Borneo'da bulunan *Streptomyces orientalis*'den izole edilmiş, pürifiye edilerek kullanıma girmiş, teikoplanin ise *Actinoplanes teichomyceticus*'tan 1978'de izole edilmiş ve 1984'de klinik çalışmalara alınmıştır. Kimyasal yapıları gibi etki mekanizmaları da birbirine benzer olup, gram-olumlu bakterilerde peptidoglikan tabakasının polimerizasyonunu inhibe ederek hücre duvarı sentezini önlerler (1).

Haberleşme Adresi: Mustafa ALTINDIŞ, S.Ü.T.F. Başhekimlik, 42080 - KONYA

Tel: 332. 323 26 00/1207 Fax: 323 26 41

Geliş tarihi : 8. 7. 1997

Kabul tarihi : 2.10. 1997

Vankomisin: Metisiline Dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisiline Dirençli Koagülaz Negatif stafilokokların (KNS)ların neden olduğu enfeksiyonların sağaltımında uzun yıllardan beri başarıyla kullanılan bir glikopeptiddir. Teikoplanin ise, sık kullanılan antibiyotiklere çoklu direnç gösteren gram olumlu bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların sağaltımında, ilk seçenek olmasının yanısıra MRSA ve metisiline Dirençli KNS'lara karşı da kullanılabilir (2). Bu çalışmada uzun yıllardır kullanımda olan vankomisin ile kullanım alanına yeni giren teikoplaninin MRSA'lara karşı invitro etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına, Haziran'1996 - Mart'1997 tarihleri arasında, rutin inceleme için gönderilen değişik klinik örneklerden soyutlanan 620 *S. aureus* kökeni ile çalışıldı. Çalışılan suşlardan 86'sı (%14.0) MRSA olarak tespit edildi. Vankomisinin 86, teikoplaninin ise 46 MRSA kökenine invitro etkinlikleri, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile NCCLS kriterlerine göre test edildi (3). Bunun için vankomisin (30 mcg) ve teikoplanin (30 mcg) standart diskleri (Oxoid-Lilly ve Marion Merrell Dow firmalarından), kontrol olarak da *S.aureus* ATCC 25923 standart suşu kullanılmıştır.

BULGULAR

İncelenen 86 MRSA kökeninin tamamında vankomisine direnç saptanmazken, 46 suшта teikoplanine karşı 2 (% 4.34) kökende direnç belirlendi. Direnç saptanan 2 kökenin, agar dilüsyon yöntemi ile doğrulanması yapıldı.

TARTIŞMA

Amerika'da Ulusal Nazokomiyal Enfeksiyon Çalışma grubu, gram olumlu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda kayda değer bir artış saptarken, gram olumsuz enfeksiyonlarda göreceli bir azalma bildirmişlerdir. Aynı grup MRSA'da da artış saptamış, 1992 yılında *S. aureus* enfeksiyonlarının yaklaşık % 40'ını metisiline dirençli bulmuşlardır. Ayrıca halen hastanelerdeki (*Staphylococcus epidermidis*) epidermidis enfeksiyonlarının % 80'i metisiline dirençli olarak bildirilmiştir. Üçüncü sıklıkta enterokoklar gelmekte olup, bunlarda metisiline direnç % 10'ları bulmuştur (4).

Son 5 yıl içerisinde hastane kökenli enfeksiyonlardaki mikroorganizmaların % 50'den fazlası gram olumlu olarak bulunmuş, *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokokların beta-laktamlara, aminoglikozidlere ve glikopeptidlere karşı duyarlılıkları azalmaya başlamış, böylece vankomisin ve teikoplaninin önemi belirgin şekilde artmıştır (4).

Vankomisin ve teikoplanin büyük polar moleküller olup, çoğalmakta olan bakteriler üzerine bakterisidal etki gösterirler. Gram olumsuz bakterilerin lipid membranından penetre olamadıkları için, bu mikroorganizmalar üzerinde etkili değildirler (5).

Vankomisin, esas olarak gram olumlu bakteriler üzerine etkili olup, hem *S. aureus* ve hemde *S. epidermidis* bu ajanın bakterisidal etkisine çok duyarlıdır. Düşük konsantrasyonlarda bile metisiline dirençli suşların çoğu üzerinde inhibitör etkisi vardır. Ancak suşların yaklaşık % 20'sinde, otolizinlerdeki defekt nedeniyle, vankomisinin bakterisidal etkisine rölatif tolerans gözlenir (6). Vankomisin 30 yıldan fazladır kullanımda olmasına karşın, bazı enterokok ve stafilokok suşlarında kazanılmış direnç dışında, özellikle stafilokok suşlarında direnç henüz klinik olarak problem teşkil edecek düzeyde değildir (7). Teikoplanin ise *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, streptokoklar (*A. B* ve *Viridans* grubu, pnömokoklar) ve enterokoklar gibi gram pozitif bakteriler üzerine etkili olup, bu mikroorganizmaların çoğuna karşı invitro aktivitesi vankomisine eşdeğerdir. *S. aureus* için MIC değerleri genellikle 2mg/l'nin altındadır. Teikoplaninin hem MRSA hemde MSSA (Metisiline duyarlı *S. aureus*) suşları üzerindeki etkinliğinin aynı olduğu kabul edilmektedir. Teikoplanin, *S. aureus* suşlarının çoğuna karşı vankomisine eşdeğer ya da biraz daha üstün aktiviteye sahiptir. Koagülaz negatif stafilokokların teikoplanine duyarlılığı ise değişken olmakla birlikte, içlerinde en dirençli tür *Staphylococcus haemolyticus*'tur. Teikoplanin, streptokok

ve enterokoklar üzerine vankomisine göre daha etkili bulunmuştur (8. 9). Teikoplanin için, antimikrobiyal etkisi yönünden olmasa da, yan etkilerinin az olması, doz ve kullanım kolaylığı yanı sıra enterokoklara vankomisine göre daha etkin bulunmasına rağmen, direnç gelişimi açısından dikkatli izlenmesinin gereği üzerinde durulmaktadır (10). Glikopeptidlere dirençli stafilocoklar ve enterokoklar, diğer tüm antibiyotiklere de dirençli olacağı için büyük önem taşımaktadır. *S. aureus*, koagülaz negatif stafilocoklar ve enterokoklara (özellikle *E. faecium*) teikoplanin direnci tanımlanmıştır (11).

Ülkemizde: Gürdoğan ve ark. (12) Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilocoklarda, Sünbül ve ark. (13) ve Bahar ve ark. (14) koagülaz olumlu-olumsuz stafilocoklarda yaptıkları çalışmalarda vankomisin ve teikoplanine hiç direnç saptamazlarken, Vural ve ark. (15) ile Diler ve ark. (16) farklı hastanelerin personellerinde burun-boğaz portör taramalarından izole ettikleri koagülaz olumlu-olumsuz stafilocoklarda vankomisine hiç direnç tesbit etmemişler, teikoplanine ise sırası ile % 11.0 ve % 3.2 rezistans bulduklarını bildirmişlerdir. Özkan ve ark.(17) yaptıkları çalışmada koagülaz-olumsuz stafilocoklara vankomisin ve teikoplanin direnci araştırmışlar ve vankomisine direnç saptamazlarken, 117 kökenin 5'ini (% 4.3) teikoplanine dirençli bulduklarını bildirmişlerdir. Hikmet ve ark. (18), Ağaç ve ark (19) ile Kapuağası ve ark (20) homojen ve çeşitli MRSA kökenlerinde hiç vankomisin direnci gözlemediklerini rapor etmişlerdir. Bizde araştırmamızda yukardaki çalışmalarla uyumlu olarak, soyutulan 86 MRSA kökeninde vankomisine hiç direnç belirlemezken, bakılabilen 46 suşda teikoplanine % 4.34 (2/46) oranında direnç saptadık. Dirençli bulunan 2 kökenin, agar dilüsyon yöntemi ile doğrulanması yapıldı.

Ayrıca Kaatz ve ark. tarafından *S. aureus* endokarditli bir hastada, teikoplanin tedavisine direnç geliştiği bildirilmiştir (21). Leclerg ve ark. (22) tarafından iki ayrı *E. faecium* izolatında plazmid aracılığı ile transfer edilen yüksek derecede vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmıştır.

Hollanda'da yapılan bir çalışmada, 1985 yılında izole edilen 100 koagülaz negatif stafilocokun hem vankomisin hemde teikoplanine duyarlı olduğu, 1994 yılında izole edilen 106 koagülaz negatif stafilocok suşundan ise yalnızca 87'sinin teikoplanine duyarlı olduğu saptanmıştır (hepsi vankomisine duyarlı, 19 suşta teikoplanine intermediate direnç). Duyarlılık sonuçları karşılaştırıldığında (E test) dokuz yıllık dönemde koagülaz negatif stafilocokların teikoplanine duyarlılığında belirgin bir azalma olduğu, vankomisine duyarlılıkta ise değişme olmadığı belirlenmiştir (23).

İnvitro koşullarda özellikle *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşları üzerine teikoplanin ve aminoglikozidlerin sinerjik etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca hem vankomisin hemde teikoplanin MRSA'lara etkin olmasına karşın, yapılan çalışmalar teikoplanini *S. aureus*'lara, vankomisini de *S. haemolyticus*'lara en etkili ajan olarak tanımlamıştır (24).

Vankomisin ve teikoplanin *S. aureus* üzerinde in-vitro aktiviteye sahip olmalarına rağmen, her iki ilaca da dirençli suşlar, teikoplanin kullanımı sırasında daha kolay seleksiyona uğramaktadır. Vankomisin aksine teikoplanin tedavisi alan hastalarda teikoplanine dirençli *S. aureus* suşlarının ortaya çıktığı saptanmıştır. Vankomisine dirençli enterokok suşlarının çoğu teikoplanine dirençli, yalnızca bir kısmı duyarlıdır (24).

Sonuç olarak; MRSA'larda direnç indüksiyonunun vankomisinde, teikoplanine göre daha az olduğu kanısına varılmıştır. Vankomisin, MRSA'larla meydana gelen ciddi infeksiyonlarda yada herhangi bir nedenle metisilin veya birinci kuşak sefalosporinlerin kullanılmadığı stafilocokal infeksiyonlarda ilk tercih edilecek antibiyotiklerin başında gelmektedir. Ayrıca, IV kateter yada yabancı cisimlerle ilişkili koagülaz negatif stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde, en güvenilir ajan olma özelliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Çetinkaya Y, İnal S. Glikopeptid antibiyotikler- vankomisin ve teikoplanin. Flora. 1997; 2(Ek 1): 2-13.
2. Del bene VE, Jhon JF, Twitty JA, Lewis JW. Anti-staphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin and other antimicrobial agents: The significance of methicillin resistance. J Infect Dis. 1986; 154: 349.
3. NCCLS: National Committee Control Laboratory Standarts: Performance standarts for antimicrobial disk susceptibility test. 1992; 12: 20.
4. Serazin V, Mougeot C, Libert JM. Methicillin resistant *S. aureus* and glycopeptides. Pathol Biol, 1994; 42: 323-7.
5. Fekety R. Vancomycin and Teicoplanin. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. eds. Principles and Practise of Infection Diseases. Churchill-Livingstone, New York: 1995: 347-54.
6. Sabaht L, Wheeler N, Kaverdiere M, Smith SR, Davies JM. A new type of penicillin resistance in *S. aureus*. Lancet, 1977; 1: 443-50.
7. Evans RC, Holmes CJ. Effect of vancomycin on *Staphylococcus epidermidis* biofilm associated with silicone elastomere. Antimicrob Agents Chemother, 1987; 31: 889-94.
8. Greenwood D. Microbiologic properties of teicoplanin. J Antimicrob Chemother, 1988; 21(suppA): 1-13.
9. Pallanza R, Berti M, Goldstein BP, Silva J, Becvers B. Teichomycin; Invitro and invivo evaluation in comparison with other antibiotics. J Antimicrob Chemother, 1983; 11:419-23.
10. Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. J Antimicrob Chemother, 1996; 37: 209.
11. Arioli V and Pallanza R. Teicoplanin-resistant coagulase negative staphylococci. Lancet, 1987; 3: 39.
12. Gürdoğan K, Arman D, Aktaş F, Dizbay M. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilocoklarda antibiyotik direnci. 12. ANKEM Kongresi (2-6 Haziran 1997, Antalya) Derg, 1997: 89.
13. Sünbül M, Eroğlu C, Çınar T, Saniç A, Leblebicioğlu H. Vankomisin ve teikoplaninin stafilocok suçlarına in-vitro etkinliklerinin mikrodilasyon yöntemi ile araştırılması. 12. ANKEM Kongresi (2-6 Haziran 1997, Antalya) Derg, 1997: 92.
14. Bahar G, Erhan M, Türkkkan A, Taş E, Çağatay M, Tülek N ve ark. Koagülaz olumlu- olumsuz stafilocoklara metisilin, vankomisin ve teikoplaninin in-vitro etkinliği. 12. ANKEM Kongresi (2-6 Haziran 1997, Antalya) Derg, 1997: 95.
15. Vural T, Çolak D, Felek R, Şekercioğlu AO, Öngüt G. Koagülaz olumlu- olumsuz stafilocok türlerinin metisilin ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılıkları. 12. ANKEM Kongresi (2-6 Haziran 1997, Antalya) Derg, 1997: 95.
16. Diler M, Kocabeyoğlu Ö, Erdemoğlu A. Hastane personelinin burun ve boğaz kültürlerinden izole edilen suçlarının vankomisin, teikoplanin ve diğer bazı antibiyotiklere duyarlılığı. 12. ANKEM Kongresi (2-6 Haziran 1997, Antalya) Derg, 1997: 94.
17. Özkan F, Tünger A, Ulusoy S, Ermertcan Ş, Burhanoğlu D Özinel MA, Tokbaş A. Teikoplanin ve vankomisinin koagülaz-olumsuz stafilocoklara karşı invitro etkinliklerinin karşılaştırılması. infeksiyon Derg. 1995; 9(4): 399-401.
18. Hikmet G, Benzonana N, Taşer B, Özer S. Homojen MRSA suçlarında antibiyotik direnci paternleri. 12. ANKEM Kongresi (2-6 Haziran 1997, Antalya) Derg, 1997: 89.
19. Ağaç E, Çetmeli G, Dinç E, Aktüre S, Özdemir A ve ark. Stafilocokların antimikrobiklere duyarlılıkları. 12. ANKEM Kongresi (2-6 Haziran 1997, Antalya) Derg, 1997: 91.
20. Kapuağası A, Ağalar C, Diri C, Apaydın N, Türkyılmaz R. Stafilocok suçlarına metisilin direnci. 12. ANKEM Kongresi (2-6 Haziran 1997, Antalya) Derg, 1997: 92.
21. Kaatz GW, Seo SM, Dorman N, Lerner SA. Emergence of teicoplanin resistance during therapy of *S. aureus* endocarditis. J Infect Dis, 1990; 162: 103-8.
22. Leclercq R, Deriot E, Duval J, Duval J, Courvalin P. Plasmid mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Eng J Med 1988; 319: 157-61.
23. Sloos JH, van de Klundert JAM, van Boven CPA. Changing susceptibilities for glycopeptides in coagulase-negative staphylococci. European Congress of Chemotherapy, May 1996, Scotland. Abstract Book, T163.
24. Shales DM, Shales JH. Teicoplanin selects for *S. aureus* that is resistant to vancomycin. Clin Infect Dis, 1995; 20: 1071-3.