

## Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus* suşlarının telitromisine duyarlılıkları (\*)

### *Susceptibilities of Staphylococcus strains isolated from various clinical specimens to telithromycin*

Selçuk Kaya, Emel Sesli Çetin, Buket Cicioğlu Arıdoğan, Tülay Tetik, Hayati Güneş, Mustafa Demirci

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta

İletişim / Correspondence: Selçuk Kaya Adres / Address: İstanbul Cad. No: 52 Kat:4/14, Isparta  
Tel: 246 2112081 Fax: 246 2371762 E-mail: selcuk@med.sdu.edu.tr

#### ÖZET

Ketolidlere dahil olan ilk antibiyotik telitromisin 14 elemanlı makrolid eritromisin A'nın semi-sentetik türevidir. Makrolidlere direnç geliştirmiş olan solunum yolu patojenlerine spesifik olarak düzenlenmiştir. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocokların telitromisine duyarlılık oranlarının bildirilmesi amaçlanmıştır.

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen, 61'i *Staphylococcus aureus* ve 78'i koagülaz negatif stafilocok (KNS) olan 139 izolat çalışmaya alınmıştır. *S.aureus*'ların 19'u ve KNS'ların 29'u metisiline dirençli bulunmuştur. Suşların telitromisine duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiş, orta duyarlı suşlar dirençli olarak değerlendirilmiştir.

*S.aureus* suşlarının 8 (% 13)'ünde, KNS suşlarının 24 (% 31)'ünde olmak üzere 139 stafilocok suşunun 32 (% 23)'sinde telitromisin direnci saptanmıştır. Metisilin direncine göre değerlendirildiğinde, 19 MRSA'un 4 (% 21)'ü ve 29 MR KNS'un 12 (% 41)'si telitromisine dirençli bulunmuştur.

Telitromisin direnci KNS'larda *S.aureus*'tan daha fazla bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Metisiline dirençli suşlarda metisiline duyarlı suşlardan daha yüksek oranda telitromisin direnci saptanmışsa da fark anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). Telitromisinin etkinliğinin klindamisin ile benzer ( $p>0.05$ ) ve eritromisinden daha iyi olduğu ( $p=0.000$ ) saptanmıştır. Sonuç olarak, toplum kökenli üst solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde bu antibiyotik antibiyogram sonuçlarına göre kullanılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Antibiyotiklere duyarlılık, *Staphylococcus*, telitromisin

#### SUMMARY

Telithromycin is a new ketolide antimicrobial, specifically developed for the treatment of community-acquired respiratory tract infections. In this study, we aimed to report the susceptibility rates of staphylococci isolated from various clinical specimens to telithromycin.

Hundred and thirty-nine *Staphylococcus* strains [61 *S.aureus* and 78 coagulase negative staphylococci (CNS)] isolated from various clinical specimens were included in the study. Nineteen of *S. aureus* and 29 of CNS were methicillin resistant. Telithromycin resistance was tested by Kirby-Bauer disk diffusion method.

Telithromycin resistance were detected in 32 of 139 (23 %) staphylococci strains, 8 (13) of which were *S.aureus* and 24 (31 %) were CNS. When considered for methicillin resistance, 4 of 19 MRSA (21 %) and 12 of 29 (41 %) CNS strains were found to be telithromycin resistant.

Telithromycin resistance was found to be higher in CNS than in *S.aureus* ( $p<0.05$ ) and higher in methicillin resistant strains than in susceptible ones although the difference was insignificant ( $p>0.05$ ) Activity of telithromycin was detected to be similar to that of clindamycin ( $p>0.05$ ) and better than erythromycin ( $p=0.000$ ). In conclusion, it would be convenient to use this antibiotic, produced for the treatment of community-acquired respiratory tract infections, according to the antibiogram results.

**Keywords:** Antibiotic susceptibility, *Staphylococcus*, telithromycin

(\*) 20. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde (22-26 Mayıs 2005, Antalya) sunulmuştur.

## GİRİŞ

Ketolidlere dahil olan ilk antibiyotik telitromisin 14 elemanlı makrolid eritromisin A'nın semi-sentetik derivatıdır(1). Eritromisinden farkı, eritromisin A halkasında L-cladinose'ın yerine bir 3-keto grup, bulunmasıdır. Ketolidlerin eritromisin A'ya çok benzer bir etki mekanizması vardır. Bakteriyel 50S ribozomunun peptidil transferaz bölgesiyle etkileşime girerek protein sentezini inhibe ederler. Makrolidlere göre ribozomlara bağlanma afiniteleri daha yüksektir(1,2,3).

Telitromisin, beta-laktam ve makrolidlere dirençli solunum yolu patojenlerine karşı etkilidir(4,5). *Streptococcus pneumoniae* ve *H.influenzae*'ya karşı bakterisit aktivite gösterir. *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pyogenes*'e karşı da etkilidir(4,6,7). Ayrıca atipik patojenlere, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae*'ya karşı da etkilidir(8,9). Gram-pozitif ve bazı Gram negatif aeroblara karşı iyi aktivite gösterir. Ayrıca makrolidlere dirençli *Streptococcus* türlerine, *S.pneumoniae*'nın mefA ve ermB geni içeren suşları da dahil olmak üzere, etkilidir. Ketolidlerin güvenlik profilleri de yeni makrolidlere benzemektedir.

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokokların telitromisine duyarlılık oranlarının bildirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden (yara, kulak, burun, balgam, trakeal aspirat ve boğaz salgıları) izole edilen 61'i *S. aureus* ve 78'i koagülaz negatif stafilokok (KNS) olan 139 izolat çalışmaya alınmıştır. *S. aureus*'ların 19'u ve KNS'ların 29'u metisiline dirençli bulunmuştur. Antibiyotik duyarlılık testleri, National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'in önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine McFarland 0.5 eşeline göre bakteri süspansiyonu sürüldükten sonra antibiyotik diskleri [telitromisin

(15 µg), eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg), (Oxoid)] kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır(10). Telitromisin zon çapları < 18 mm dirençli, 19-21 mm orta duyarlı ve > 22 mm duyarlı olarak değerlendirilmiştir(11), bulgularda orta duyarlılar dirençli olarak bildirilmiştir.

## BULGULAR

Toplam 139 stafilokok suşunun 107'si (% 77) telitromisine duyarlı saptanmıştır. 61 *S.aureus* suşunun 53'ünde (% 87) ve 78 KNS suşunun 54'ünde (% 69) telitromisin duyarlılığı bulunmuştur. Metisiline dirençlerine göre stafilokoklardaki telitromisin, eritromisin ve klindamisin duyarlılık oranları tabloda verilmiştir. Stafilokoklar için telitromisinin etkinliğinin (özellikle *S. aureus* için) eritromisinden daha iyi (p=0.000) ancak klindamisin ile benzer (p>0.05) olduğu saptanmıştır.

**Tablo.** Stafilokoklarda telitromisin, eritromisin ve klindamisin duyarlılıkları [n,(%)].

	Eritromisin	Klindamisin	Telitromisin
Metisiline duyarlı (n:49)	16 (33)	35 (71)	37 (76)
Metisiline dirençli (n:29)	2 (7)	14 (48)	17 (59)
Metisiline duyarlı <i>S.aureus</i> (n:42)	27 (64)	38 (90)	38 (90)
Metisiline dirençli <i>S.aureus</i> (n:19)	7 (37)	14 (74)	15 (79)
Toplam (139)	52 (37)	101 (73)	107 (77)

## TARTIŞMA

Makrolid-linkozamid-streptogramin B grubuna yeni bir ekleme olan telitromisin, toplum kökenli solunum yolu infeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiştir(12). Makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) grubu antimikrobiallerin diğer elemanlarına çapraz direnci indüklemeyiz(13). En önemli solunum yolu patojenlerinden olan stafilokoklar, özellikle de *S. aureus* suşlarıyla olan infeksiyonlarda telitromisin ile klinik tedavi oranı % 84.9 ve bakteriyel eradikasyon oranı ise % 87.7 olarak bildirilmiştir(14).

Bu çalışmada, *S. aureus* suşlarında telitromisinin eritromisinden daha etkili ancak özellikle klindamisin ile benzer etki gösterdiği saptanmıştır. Bir

çalışmada telitromisinin, makrolidleri enzimatik olarak yıkan veya dışarı atan eritromisine dirençli suşlara, eritromisin duyarlı suşlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. Bu konuda yapılan çalışmalarda, eritromisine duyarlı MSSA suşlarında telitromisin duyarlılığı % 97 bulunurken<sup>(16)</sup>, eritromisine ancak % 16 oranında duyarlı olan *S. aureus* suşlarında da % 97 duyarlılık bulunmuştur<sup>(17)</sup>. Ancak *ermA* veya *ermC* eksprese eden M<sub>14-16</sub>LSB dirençli *S. aureus* suşlarına etkili olmadığı bildirilmiştir<sup>(15)</sup>. Bir çalışmada MSSA'da % 97.7 olan duyarlılık oranı MRSA'da % 2.1 olarak bulunmuştur<sup>(18)</sup>. Betriu ve ark.<sup>(19)</sup> da, MRSA'larda telitromisinin etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Florokinolon dirençli 36 MRSA suşu ile yapılan bir çalışmada da, suşların sadece 2'sinde telitromisin duyarlılığı tespit edilmiştir<sup>(20)</sup>. Çalışmamızda telitromisin duyarlılığı MSSA için % 90 ve MRSA için % 79 olarak saptanmıştır.

MRSA suşlarında telitromisin duyarlılığının bölgelere göre çok değişken olduğunu gösteren PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) çalışmasında, bölgelere göre telitromisin duyarlılığı MSSA için Asya'da % 79.53, Avrupa'da % 97.85, Avustralya'da % 100, Latin Amerika'da % 97.67, Kuzey Amerika'da % 97.35; MRSA için Asya'da % 3.92, Avrupa % 32.92, Avustralya'da % 71.43, Latin Amerika'da % 2.15 ve Kuzey Amerika'da % 25.33; toplamda ise MSSA'da % 95.32 ve MRSA'da % 17.85 olarak bildirilmiştir<sup>(21)</sup>.

Bir çalışmada klindamisine duyarlı 522 KNS izolatının % 98.1'i telitromisine duyarlı ve klindamisine dirençli 136 suşun % 90.4'ü telitromisine dirençli olduğu bildirilmiştir; KNS suşlarında eritromisine % 34.6 oranında dirence karşılık telitromisine % 20.2 direnç ile telitromisinin aktivitesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir<sup>(22)</sup>. Bu bulgu başka bir çalışmada da desteklenmiştir<sup>(19)</sup>. Hamilton ve ark.<sup>(17)</sup>, eritromisinin % 56 oranında etkili olduğu KNS suşlarında telitromisinin etkinliğini % 88 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda da,

78 KNS suşunun % 69'una etkili olan telitromisinin, klindamisin (% 63) ve özellikle eritromisinden (% 23) daha etkili olduğu saptanmıştır.

Telitromisin direnci KNS'larda *S. aureus*'tan daha fazla bulunmuş ve metisiline dirençli suşlarda da metisiline duyarlı suşlardan (fark anlamlı olmasa da) daha fazla bulunmuştur. Telitromisinin KNS ve *S. aureus* suşlarına etkinliğinin eritromisinden çok daha iyi olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, toplum kökenli üst solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde telitromisinin antibiyogram sonuçlarına göre kullanılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Ackermann G, Rodloff AC. Drugs of the 21st century: telithromycin (HMR 3647)-the first ketolide. J Antimicrob Chemother 2003; 51:497-511.
2. Yassin HM, Dever LL. Telithromycin: a new ketolid antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. Expert Opin Invest Drugs 2001; 10:353-67.
3. Zhanel GG, Hoban DJ. Ketolides in the treatment of respiratory infections. Expert Opin Pharmacother 2002; 3:277-97.
4. Agouridas C Bonnefoy A, Chantot JF. Antibacterial activity of RU 64004 (HMR 3004), a novel ketolide derivative active against respiratory pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:2149-58.
5. Leclercq R. Overcoming antimicrobial resistance: profile of a new ketolide antibacterial, telithromycin. J Antimicrob Chemother 2001; 48 (Suppl T1):9-23.
6. Goldstein EJ, Citron DM, Hunt Gerardo S, Hudspeth M, Merriam CV. Activities of HRM 3004 (RU 64004) and HRM 3647 (RU 66647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and eight other antimicrobial agents against unusual aerobic and anaerobic human and animal bite pathogens isolated from skin and soft tissue infection in humans. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:1127-32.
7. Reinert RR, Bryskier A, Luticken R: In vitro activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1509-11.
8. Baltch AL, Smith RP, Ritz WJ, Franke MA, Michelsen PB. Antibacterial effect of telithromycin (HMR 3647) and comparative antibiotics against intracellular *Legionella pneumophila*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 51-5.
9. Saez-Nieto JA, Vazquez JA. In vitro activities of ketolides HRM 3647 and HRM 3004, levofloxacin, and other quinolones and macrolides against *Neisseria* spp. and *Moraxella*

- la catarrhalis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:983-4.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests; Approved Standard-Seven Edition, 2000; M2-A7, Vol 20, No 1, Wayne, PA.
11. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Interpretative criteria and quality control parameters for telithromycin disk diffusion susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:121-5.
12. Besier S, Hunfeld KP, Giesser I, Schafer V, Brade V, Wichelhaus TA. Selection of ketolide resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 87-8.
13. Bonnefoy A, Girard AM, Agouridas C, Chantot CF. Ketolides lack inducibility properties of MLSB resistance phenotype. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 85-90.
14. Low DE, Felmingham D, Brown SD, Rangaraju M, Nusrat R. Activity of telithromycin against key pathogens associated with community-acquired respiratory tract infections. *J Infect* 2004; 49: 115-25.
15. Schmitz FJ, Petridou J, Milatovic D, Verhoef J, Fluit AC, Schwarz S. In vitro activity of new ketolides against macrolide-susceptible and-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with defined resistance gene status. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 580-2.
16. Millan L, Cerda P, Rubio MC et al. In vitro activity of telithromycin, quinupristin/dalfopristin, linezolid and comparator antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *J Chemother* 2004; 16:230-7.
17. Hamilton-Miller JM, Shah S. Patterns of phenotypic resistance to the macrolide-lincosamide-ketolide-streptogramin group of antibiotics in staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:941-9.
18. Mendes C, Marin ME, Quinones F et al. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Latin America: results from the PROTEKT surveillance study (1999-2000). *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 44-61.
19. Betriu C, Redondo M, Boloix A, Gomez M, Culebras E, Picazo JJ. Comparative activity of linezolid and other new agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and teicoplanin-intermediate coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:911-3.
20. Munoz Bellido JL, Gutierrez Zufiaurre MN, Sanchez Hernandez FJ, Yague Guirao G, Segovia Hernandez M, Garcia-Rodriguez JA. In vitro activity of linezolid, synergid and telithromycin against genetically defined high level fluoroquinolone-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:61-4.
21. Canton R, Loza E, Morosini MI, Baquero FJ. Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* in the PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000. *Antimicrob Chemother* 2002; 50(Suppl):9-24.
22. John MA, Pletch C, Hussain Z. In vitro activity of quinupristin/dalfopristin, linezolid, telithromycin and comparator antimicrobial agents against 13 species of coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:933-8.