

***Staphylococcus aureus* suşlarının kuinupristin / dalfopristin'e duyarlılıkları(*)**

Susceptibilities of Staphylococcus aureus strains to quinupristin/dalfopristin

M. Tevfik Yavuz, Mustafa Behçet, C. Elif Öztürk, Çiğdem Özaydın, Demet Kaya

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

İletişim / Correspondence: Dr. M. Tevfik YAVUZ Adres / Address: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD Konuralp 81620 DÜZCE E-mail: tyavuz@superonline.com

ÖZET

Bu çalışmanın amacı klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının yeni bir antibiyotik olan kuinupristin/dalfopristine (K/D) duyarlılıklarını araştırmaktır. Aralık 2003 ve Mart 2005 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen 100 metisiline duyarlı Staphylococcus aureus (MSSA) ve 100 metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) olmak üzere toplam 200 Staphylococcus aureus (S.aureus) kökeninin vankomisin ve K/D' e karşı duyarlılıkları araştırılmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI kurallarına uygun olarak disk difüzyon metodu uygulanarak yapılmıştır. MSSA suşlarında K/D direnci gözlenmez iken MRSA suşlarında 2003 yılında konjunktival sürüntüden elde edilen bir suş dirençli bulunmuştur. Tüm stafilocok suşları vankomisine duyarlı bulunmuştur.

Sonuç olarak S.aureus' larda özellikle son yıllarda bildirilmeye başlanan glikopeptid direncini önlemek amacıyla K/D'nin iyi bir alternatif oluşturabileceği ve ülkemizde henüz klinik kullanımda olmamasına rağmen dirence rastlanması antibiyotik kullanımında gerekli önlemlerin alınması ve bunların uygulanmasını gündeme getirmektedir.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus aureus, kuinupristin/dalfopristin*

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the susceptibility of Staphylococcus strains isolated from clinical specimens to a new streptogramin compound quinupristin/dalfopristin. A total of 200 Staphylococcus aureus strains, 100 were methicillin resistant (MRSA) and 100 methicillin susceptible (MSSA), isolated at Düzce Medical School Research Hospital Microbiology Laboratory were examined.

Antibiotic susceptibility tests were performed by Kirby-Bauer disc diffusion method according to CLSI recommendations. No resistant strain observed among methicillin susceptible Staphylococcus aureus strains while one methicillin resistant Staphylococcus aureus strain isolated from conjunctival sample in 2003 had resistance to quinupristin/dalfopristin. All strains were found to be susceptible to vancomycin.

In conclusion, quinupristin/dalfopristin can be a reasonable alternative for Staphylococcus infections in order to prevent the development of glycopeptide resistance that has been increased in recent years. However, although this drug is not on market in Türkiye, we observed a resistant strain in this study suggesting there is a need for strict regulations in selecting antibiotics.

Key words: *Staphylococcus aureus, quinupristin/dalfopristin*

(*)Bu çalışma XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (16-20 Kasım 2005) sunulmuştur.

GİRİŞ

Staphylococcus aureus hem toplum hem de hastane kökenli lokal ve sistemik infeksiyonlardan sıklıkla izole edilen ve metisiline direnci nedeniyle de tedavisi güç olabilen bir mikroorganizmadır (1).

Metisiline direnç hem koagülaz negatif stafilokoklar, hem de *S. aureus*'ta saptanmıştır. *MRSA* kökenlerinin çoğu aynı zamanda eritromisin, sefalosporinler, imipenem, tetrasiklin, klindamisin, aminoglikozidler ve mupirosin gibi topik ajanlara dirençlidirler (2).

Flourokinolonlara da direnç görülmekte ve tedavide vankomisin tek seçenek olarak kalmaktadır (3,4). Son yıllarda enterokok ve stafilokok gibi Gram pozitif mikroorganizmalarda vankomisin direncinin gelişmesinden dolayı da tedavide sorunlar ortaya çıkmaya başlamıştır (5).

Stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde en önemli konu metisilin direncidir. Metisiline dirençli stafilokokların beta laktamlara dirençli olması bu kökenler ile oluşan infeksiyonların tedavisinde glikopeptitlere alternatif olabilecek yeni antimikrobik arayışlarını gündeme getirmiştir (6).

Kuinupristin/Dalfopristin (K/D), % 30 kuinupristin (Streptogramin B), %70 dalfopristin (streptogramin A) içeren, Gram pozitif bakterilere etkili pristinamycin kaynaklı makrolid-linkozamid-streptogramin grubu yeni bir antibiyotiktir (7-8-9-10). K/D birleşimi stafilokoklar ve diğer Gram pozitif bakterilere karşı sinerjistik in-vitro antibakteriyel aktivite göstermektedir. Dalfopristin protein sentezini erken dönemde bloke ederken kinupristin geç dönemi inhibe etmektedir. Araştırmalar bu birleşimin *MRSA* kökenlerine karşı kinolon ve metisilin direncine bağlı olmadan % 90'ın üzerinde aktif olduğunu göstermektedir. K/D, *MRSA* kökenleri üzerine bakterisidal aktivitesi değişkendir (9).

Bu çalışmada amaç, AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran hastalardan izole edilen *S. aureus* suşlarının kuinupristin/dalfopristin'e karşı in vitro duyarlılıklarını belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 2003 ve Mart 2005 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 100 *MRSA* ve 100 *MSSA* olmak üzere toplam 200 suş alınmıştır. Suşların izole edildikleri materyallere göre dağılımları Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. *MSSA* ve *MRSA* suşlarının klinik örneklere göre dağılımları

Materyal	<i>MSSA</i>		<i>MRSA</i>	
	n	%	n	%
Yara, apse	32	32	36	36
Kan	20	20	25	25
İdrar	18	18	16	16
Burun	6	6	-	-
Solunum yolu	6	6	7	7
Genital akıntı	6	6	4	4
Plevra mayi	3	3	-	-
Periton mayi	-	-	3	3
konjunktiva	-	-	3	3
Diğer	9	9	6	6
Toplam	100	100	100	100

Tür düzeyinde identifikasyon dry SPOT (Oxoid, Birleşik Krallık) ve API Staph (Biomerieux, Fransa) kitleri kullanılarak yapılmıştır. Metisiline direncin saptanması için oksasilin 1µg (Oxoid, Birleşik Krallık), K/D ve vankomisin duyarlılığının saptanması için ise Q/D ve VA (Oxoid, Birleşik Krallık) diskleri kullanılmıştır. Tüm suşlar 18-24 saatte koyun kanlı agarda (Biolab, Macaristan) 37°C de üretilmişlerdir. Üreyen bakteriler serum fizyolojik ile süspanse edilerek 0.5 McFarland yoğunlukta ayarlanarak Müller Hinton agar (Biolab, Macaristan) içeren besiyerlerine ekilmiştir. *MRSA*'larda oksasilin için inhibisyon zon çapı <10 mm olan kökenler çalışmaya alınmıştır. Zon çapları vankomisin için ≥15mm duyarlı, K/D için ≤15 mm ise dirençli, 16-18 mm ise orta düzey duyarlı, ≥19 mm ise duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Kontrol bakterisi olarak ATCC 29213 kullanılan çalışmada tüm sonuçlar CLSI kriterlerine uygun olarak değerlendirilmiştir (11).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 2003-2004 yıllarında izole edilen suşların tümü vankomisin ve K/D'e duyarlı iken 2003 yılında konjunktival sürüntüden izole edilen bir *MRSA* suşu K/D'e dirençli bulunmuştur.

Tablo 2. *MRSA* ve *MSSA* suşlarının K/D ve glikopeptidlere duyarlılıkları

Antibiyotik	<i>MSSA</i>		<i>MRSA</i>	
	S(%)	R(%)	S(%)	R(%)
K/D	100	0	99	1
vankomisin	100	0	100	0

K/D: Kuinupristin/Dalfopristin

S: Duyarlı

R: Dirençli

TARTIŞMA

1940'lı yıllarda hastane kaynaklı stafilokokların %40'ı penisiline dirençli iken oran 1970'lerde %85'e çıkmıştır. Günümüzde ise hemen hemen tamamı penisiline dirençlidir. Stafilokoklarda penisilinaz üretiminin saptanmasından sonra bu enzime dirençli anti-stafilokokkal penisilinler (metisilin, oksasilin) geliştirilmiş ancak 1970'li yıllardan itibaren metisiline de direnç görülmeye başlanmıştır. Metisiline direnç hem koagülaz negatif stafilokoklarda hem de *S.aureus'ta* görülür(12). Ülkeden ülkeye değişmekle beraber yapılan süreyans çalışmalarında *MRSA* prevalansının gittikçe arttığını göstermektedir (13,14,15). Son yıllarda ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda hastanelerde izole edilen suşlarında metisiline dirençli %30-90 arasında değişmektedir. Metisiline dirençlinin klinikteki önemi, metisilin-dirençli kökenlerin aynı zamanda eritromisin, sefalosporinler, karbapenemler, tetrasiklin, klindamisin, aminoglikozid, kinolonlar gibi birçok antibiyotikçe de direnç göstermesidir(12).

Başta hastane infeksiyonları olmak üzere Gram pozitif mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların artmış olması ve beraberinde gelen çoğul antibiyotik direnci vankomisini bu infeksiyonlar için seçilen ilk tercih haline getirmiştir (5,16,17).

Bu çalışmada olduğu gibi pekçok çalışmada vankomisine direnç gözlenmemiştir (18).

Ne yazık ki vankomisine orta duyarlı *S.aureus* ilk kez 1997'de, vankomisine dirençli ilk *S.aureus* da 2002 yılında tanımlanmıştır. Henüz sporadik vakalar olmasına karşın gelecekte stafilokok suşlarında glikopeptid direncinin de yaygınlaşması tedaviyi daha da güçleştirecektir. Glikopeptid dirençli stafilokok infeksiyonları için yeni kullanıma giren K/D veya oxazolidinon grubu antibiyotikler umut vaat etmektedir(12).

Sinerjistik etkisinden dolayı ciddi stafilokok infeksiyonlardan beta laktamlar ve vankomisin aminoglikozidlerle kombine olarak kullanılmaktadır. Ancak artan yüksek doz aminoglikozid direnci bu kombinasyonun tedavide başarı oranını engellemektedir (19). K/D çoklu direnç gösteren *S.aureus* izolatlarına karşı vankomisine eşdeğer oranda mükemmel bir aktivite gösteren yeni antimikrobiyal ilaçlardan birisidir. Eritromisine dirençli *MRSA* infeksiyonlarının tedavisinde K/D, bakterisidal aktivitesi baskılanmasına rağmen hala en önemli seçeneklerden birisidir (20).

Gram pozitif mikroorganizmalarda K/D direnci ile ilgili olarak dünya çapında çok sayıda çok sayıda çalışma yapılmış % 0-%31 arasında direnç oranları bildirilmiştir (5,21,22,23,24,25,26). Kim ve ark.'nın (25) Kore'de yaptığı çalışmada 243 *MSSA* ve 439 *MRSA* olmak üzere toplam 682 *S.aureus* kökeninde K/D direncine rastlanamamışlardır. Luh ve ark.'ı (5) Taiwan'da yaptığı çalışmada *MRSA*'lar için bu direnci %31 olarak bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Baysallar ve ark. (26) *MRSA* için K/D direncini %1, Tünger ve ark. (27) %2.3 olarak bildirirken, Kılıç ve ark. (28) direnç saptamamışlardır. Çalışmamızda *MSSA* için direnç gözlenmez iken, *MRSA* için %1'lik direnç oranı ülkemizde yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumlu görülmektedir.

Bu çalışma sonucunda K/D'in glikopeptidlere iyi bir alternatif olabileceği kanısındayız. Ancak ülkemizde henüz kullanıma girmeyen bu antibiyotikçe karşı direnç görülmesi dikkat çekicidir.

Kaynaklar

1. Brumfitt W, Hamilton Miller J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *N Engl J Med* 1989; 320:1188-1196.
2. Cohen FL, Tartasky D: Microbial resistance to drug therapy: a review. *Am J Infect Control* 1997; 25:51-64.
3. Johnston BL: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia-a critical review. *Semin Respir Infect* 1994; 9:199-206.
4. Sanders CC, Sanders WE Jr, Thomson KS: Fluoroquinolone resistance in staphylococci: new challenges. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14(Suppl 1): 6-11.
5. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, et al: Quinupristin-dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob Chemother* 2000; 44:3374-80.
6. Waldogel FA: *Staphylococcus aureus* (Including toxic shock syndrome). In: Mandell GL, Benett J.E, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4 th ed , New York: Churchill Livingstone, 1995; 1754-77.
7. S.J. Rehm, D.R. Graham, L. Srinath, P. Prokocimer, M.P. Richard and G.H. Talbot: Successful administration of quinupristin/dalfopristin in the outpatient setting. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 639-645.
8. R.R. Reinert, C. von Eiff, M. Kresken et al: Nationwide German multicenter study on prevalence of antibiotic resistance in streptococcal blood isolates from neutropenic patients and comparative in vitro activities of quinupristin-dalfopristin and eight other antimicrobials. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1928-1931.
9. P.C. Fuchs, A.L. Barry and S.D. Brown: Bactericidal activity of quinupristin/dalfopristin against *Staphylococcus aureus*: clindamycin susceptibility as a surrogate indicator. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2880-2882.
10. R.E. Reese, R.F. Betts and B. Gumustop: Vancomycin, linezolid, and quinupristin/dalfopristin. In: *Handbook of antibiotics* (3rd ed ed.), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000; 503-520.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eighth Informational Supplement. NCCLS Document M100-S8. Villanova, PA:nccls (2000).
12. Demirtürk N, Demirdal T: Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Kocatepe Tıp Derg* 2004; 5:2.
13. Pfaller, M. A, R. N. Jones, G. V. Doern, H. S. Sader, K. C. Kugler, M. L. Beach, et al: Survey of blood stream infections attributable to gram-positive cocci: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 33:283-297.
14. Santos Sanches, I. S., R. Mato, H. de Lancastre, A. Tomasz, et al: Patterns of multidrug resistance among methicillin-resistant hospital isolates of coagulase-positive and coagulase-negative staphylococci collected in the international multicenter study RESIST in 1997 and 1998. *Microb Drug Resist* 2000; 6:199-211.
15. Witte, W. 1999. Antibiotic resistance in gram-positive bacteria: epidemiological aspects. *J. Antimicrob. Chemother* 44:1-9.
16. Moellering Jr RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1196-9.
16. Limoncu MH, Ermertcan S, Cosar G ve Tunger O: In vitro effectiveness of quinupristin/dalfopristin against *Staphylococcus aureus* strains. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:493-5.
17. Teng LJ, Hsueh PR, Chen YC, Ho SW, Luh KT: Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci in Taiwan with an emphasis on the high rates of resistance to penicilin and macrolides in *Streptococcus oralis*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:621-7.
18. Talay Sarıbaş B, Hoşgör Limoncu M: Metisiline dirençli *Stafilococcus aureus* kökenlerinde vankomisin direncinin araştırılması. *İnfek Derg* 2005; 19:339-344.
19. Lowy, F.D: *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; 339:520-532.
20. Entenza, J.M., H. Drugeon, M.P. Glauser, and P. Moreillon: Treatment of experimental endocarditis due to erythromycin-susceptible or-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with RP 59500. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995; 39:1419-1424.
21. Ishikawa K, Hayakawa S, Katayama T, et al: Epidemiological study of vancomycin-resistant enterococcus isolated from a single medical university hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2001; 7:163-8.
22. Jones RN, Ballow CH, Biedenbach DJ, Deinhart JA, Schentag JJ: Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin (RP 59500 Synercid) tested against over 28,000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31:437-51.
23. Rybac MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz 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; 44:1062-6.
24. Abb J: In vitro activity of linezolid, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, teicoplanin, moxifloxacin and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparative evaluation by the Etest and a broth microdilution method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43:319-21.
25. Hong Bin Kim, Hee-Chang Jang, Hee Jung Nam, Yeong Seon Lee, Bong Su Kim, Wan Beom Park, Ki Deok Lee, Young Joo Choi, Sang Won Park, Myoung-don Oh, Eui-Chong Kim, and Kang Won Choe. In Vitro Activities of 28 Antimicrobial Agents against *Staphylococcus aureus* isolates from Tertiary-Care Hospitals in Korea: a Nationwide Survey. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2004; 48: 1124-1127.
26. 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; 23:510-2. Erratum in: *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:93.

27. Tünger A, Aydemir Ş, Uluer S ve Cilli F: In vitro activity of linezolid & quinupristin/dalfopristin against Gram-positive cocci, *Indian J Med Res* 2004; 546-552.

28. Kılıç A, Şener K, Baysallar M ve Doğanç L: Nosokomiyal metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kökenlerine karşı çeşitli florokinolonlar kinupristin-dalfopristin ve linezolidin in vitro etkinliğinin araştırılması [P-014]. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, 2004; 271.