

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında İzole Edilen Bakterilerin Tigesiklin ve Diğer Antibiyotiklere Duyarlılığının İncelenmesi

Şükran KÖSE¹, Gülfem ECE^{al}, Melda TÜRKEN¹, Ayhan GÖZAYDIN², Bengü TATAR¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Tigesiklin, klasik tetrasiklinlerin semi-sentetik analogu olan glisisiklin adı verilen yeni antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Tigesiklin, 30 S ribozomal alt ünitesine bağlanır ve protein sentezini inhibe eder. Tigesiklin aerob Gram pozitif, Gram negatif, anaerob ve atipik bakterilere karşı etkinlik göstermektedir. Genel olarak bakteriostatiktir ancak bazı mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivitesi olduğu da bildirilmiştir. Bu çalışmada, hastanemiz polikliniklerine başvuran veya yatarak tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden (kan, idrar, yara, balgam) infeksiyon etkeni olarak izole edilen Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde tigesiklin duyarlılığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Konvansiyonel yöntemler ve otomatize Vitek 2 sistemi (BioMerieux, Fransa) ile identifikasyon yapılmıştır. E-test (AB Biodisk, Solna, İsveç) ile tigesiklin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya; 14 metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), 24 metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), 96 genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *E.coli*, 25 genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *K.pneumoniae*, 25 *E. feacalis*, 20 *Acinetobacter baumannii* olmak üzere toplam 204 suş alınmıştır. *Acinetobacter baumannii* suşlarının tigesiklin duyarlılığı %85, GSBL üreten *E.coli* suşlarının %97.9, GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarının %92, *S.aureus* ve Enterokok suşlarının ise %100 bulunmuştur.

Sonuç: Tigesiklin klinik çalışmalarda komplike deri, yumuşak doku infeksiyonları ve intraabdominal infeksiyonlarda standart tedaviler kadar etkili bulunmuştur. MRSA, Enterobacteriaceae türleri, GSBL üreten Gram negatifler ve çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalar ve dirençli Gram pozitif kokların etken olabileceği polimikrobiyal infeksiyonlarda tercih edilebilecek bir antibiyotiktir.

Anahtar Kelimeler: İntraabdominal infeksiyon, Gram negatif bakteri, Gram pozitif bakteri, Tigesiklin

ABSTRACT

Susceptibility of Tigecycline and Other Antibiotics to Strains Isolated at Tepecik Education and Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department

Objective: Tigecycline is the first member of glycylicycline group. It binds to the 30 S ribosomal subunit and inhibits protein synthesis. Tigecycline has antimicrobial activity against Gram positive, Gram negative and anaerob pathogens. It is a bacteriostatic agent but it also has bactericidal potential. In this study, we compared the susceptibility of tigecycline and other antimicrobial agents against different clinical strains isolated at our hospital. Different clinical specimens obtained from outclinic patients and hospitalized patients were taken into the study.

Materials and Methods: The identification was done both by conventional methods and automatized Vitek 2 (BioMerieux, France) system. The minimal inhibitor concentration values of tigecycline were studied by E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden).

Results: A total of 204 isolates were studied. The bacterial pathogens evaluated included methicilline resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (14), methicilline susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) (24), extended spectrum beta-lactamase (ESBL) positive *E. coli* (96), ESBL positive *Klebsiella pneumoniae* (25), *Enterococcus faecalis* (25), *Acinetobacter baumannii* (20). Tigecycline demonstrated excellent activity against all Gram positive cocci. The susceptibility of tigecycline against ESBL positive *E.coli* was 97.9%, ESBL positive *K. pneumoniae* 92%. This rate for Gram positive cocci were 100%. *Acinetobacter baumannii* isolates showed 85% tigecycline susceptibility.

Conclusion: Tigecycline exhibits strong activity among soft tissue and intraabdominal infections. Besides, tigecycline has shown great activity against MRSA, Enterobacteriaceae, ESBL producing Gram negative bacteriae and Gram positive cocci. It is an important choice in infections with polymicrobial pathogens.

Key words: İntraabdominal infection, Gram negative bacteriae, Gram positive bacteriae, Tigecycline

Tigesiklin; geniş spektrumlu yeni bir antibakteriyel ilaç sınıfı olan glisisiklinlerin ilk üyesi olup tetrasiklin direncini aşmak için özel olarak geliştirilmiştir. Yapısal olarak minosiklinin semisentetik bir analogudur (1, 2, 3). Fakat ribozomlara minosikline oranla beş kat daha güçlü bağlanır. Bakterilerde tetrasiklin direncinden

sorumlu iki farklı genetik mekanizmaya karşı dirençli olması en önemli özelliğidir.

Tigesiklin; bakterilerde protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe ederek 30 S ribozomal alt ünitesine bağlanır ve aminoacyl tRNA'nın hedefine girişini

^a Yazışma Adresi: Dr. Gülfem ECE, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel: 0 232 4696969
e-mail: gulfem.ece@gmail.com

engelleyerek etkisini gösterir (4). Böylece protein sentezi engellenir ve bakteriyel üreme durur (5).

Tigesiklin aerop Gram pozitif, Gram negatif, anaerop ve atipik bakterilere karşı etkinlik gösterir. Metisillin dirençli *S. aureus* (MRSA), penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*, vankomisine dirençli Enterokoklar, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Kebsiella pneumoniae* gibi çoğul dirençli bakteriler tigesiklinin etki spektrumu içindedir (6). Tigesiklin; Enterokoklar, Stafilkoklar, *E.coli* ve *K. pneumoniae*'ye karşı bakteriyostatik; *S. pneumoniae*'ye ise bakteriyostatik ve bakterisidal etki gösterir (7). Anti-pseudomonal aktivitesi çok az olup *Proteus* türlerine ise orta derecede etkilidir.

Bu çalışmamızda; hastanemiz İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde tigesiklin duyarlılığını saptayarak diğer antibiyotiklerle karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemize 1 Aralık 2008-1 Eylül 2010 tarihleri arasında poliklinikten başvuran veya yatarak tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden (kan, idrar, yara, balgam, solunum kantitatif) izole edilen Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde tigesiklin duyarlılığı araştırılmıştır. Konvansiyonel yöntemler ve otomatize Vitek 2 sistemi (BioMerieux, Fransa) ile identifikasyon yapılmıştır. Taze bakteri kültürlerinden üretici firma önerileri doğrultusunda steril fizyolojik tuzlu su içerisinde 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyon hazırlanarak Mueller Hinton agar (Oxoid) yüzeyine yayılıp E-test stripleri yerleştirilmiştir (AB Biodisk, Solna, İsveç). Plaklar, 37°C'de 24 saat inkübe edilip tigesiklin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri araştırılmıştır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2005 yılında sadece *Enterobacteriaceae* için tigesiklin MİK değerleri belirlenmiştir. *Enterobacteriaceae* için ≤ 2 µg/ml, *Enterococcus spp* için ≤ 0.25 µg/ml, *S.aureus* için ≤ 0.50 µg/ml, *Acinetobacter spp.* için ≤ 2 µg/ml duyarlı kabul edilmiştir. Tigesiklin (TYG) duyarlılığı ile karşılaştırmak için Gram pozitif bakterilerde eritromisin (E), klindamisin (CC), gentamisin (GN), levofloksasin (LEV), trimetoprim-sülfometaksazol (SXT), vankomisin (VAN), teikoplanin (TEC) ve linezolid (LIN) duyarlılıkları Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Gram negatif bakterilerde ise SXT, siprofloksasin (CIP), sefaperazon-sulbaktam (SCF), piperasilin-tazobaktam (TZP), amikasin (AK), imipenem (IMP), meropenem (MEM) antibiyotik duyarlılıkları incelenmiştir. Kalite kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 ve *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

BULGULAR

Kullanılan çalışmamıza hastanemiz Pediatri, Yoğun Bakım Ünitesi, Üroloji, Dahiliye, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Yenidoğan Ünitesi ve diğer birimlerden gönderilen çeşitli klinik materyallerden üreyen izolatlar alınmıştır (Tablo1, 2). Çalışmaya 14 MRSA, 24 metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), 96 genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* (*E.coli*), 25 genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *K. pneumoniae*, 25 *E. feacalis*, 20 *A.baumannii* suşları olmak üzere toplam 204 suş alınmıştır. *A. baumannii*'nin tigesikline duyarlılığı % 85, GSBL üreten *E.coli* suşlarının %97.9, GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarının %92, *S.aureus* ve Enterokok suşların ise %100 olarak bulunmuştur. *Enterobacteriaceae* için MİK değerleri 0.19-2 µg/ml, *S.aureus* için MİK değerleri 0.064-0.25 µg/ml, Enterokoklar için MİK değerleri 0.064-0.25 µg/ml, *A. baumannii* için 0.19-8 µg/ml arasında saptanmıştır. Çalışmaya alınan izolatların sayıları (n) ve antimikrobial duyarlılıkları Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 1. İzole edilen örneklerin materyale göre dağılımı

Örnek türü	Sayı
İdrar	127
Kan	37
Yara	27
Balgam	4
Solunum kantitatif	9

Tablo 2. Örneklerin kliniklere göre dağılımı

İzole edilen klinik birim	Sayı
Pediatri	69
Yoğun Bakım Ünitesi	51
Üroloji	29
Dahiliye	26
Enfeksiyon Hastalıkları	7
Yenidoğan	4
Diğer Birimler	18

Tablo 3. İzolatların tigesiklin ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı

İzolat	Antibiyotik Duyarlılık								
	*SXT	‡CİP	§SCF	†TZP	AK	**MEM	††IMP	‡‡TYG	
GSBL(+) <i>E.coli</i>									
n=96	%25	%29.2	%81.25	%84.4	%91.6	%100	%100	%97.9	
GSBL(+) <i>K.pneumoniae</i>	SXT	CİP	SCF	TZP	AK	MEM	IMP	TYG	
n=25	%20	%16	%60	%64	%88	%100	%100	%92	
MRSA	E	CC	^GN	LEV	SXT	VAN	TEC	LZD	TYG
n=14	%71.4	%78.6	%85.7	%85.7	%92.9	%100	%100	%100	%100
A. baumannii	TZP	SCF	CAZ	AK	IMP	MEM	TYG		
n=20	%20	%55	%0	%80	%30	%20	%85		
E. faecalis	¶E	***GN ₁₂₀	****LEV	&VAN	+++TEC	++LZD	TYG		
n=25	%20	%48	%52	%100	%100	%100	%100		
MSSA	E	CC	^GN	LEV	*SXT	VAN	TEC	LZD	TYG
n=24	%54.2	%58.3	%58.3	%79.2	%91.7	%100	%100	%100	%100

*SXT: Trimethoprim-sulfametaksazol

‡ CİP: Siprofloksasin

§ SCF: Sulbaktam-sefaperazon

†TZP: Tazobaktam-piperasilin

||AK: Amikasin

**MEM: Meropenem

††IMP: İmipenem

‡‡TYG: Tigesiklin

+CC: Klindamisin

¶E: Eritromisin

***GN₁₂₀: Yüksek Düzey Gentamisin

****LEV: Levofloksasin

& VAN: Vankomisin

++LZD: Linezolid

^GN: Gentamisin

+++TEC: Teikoplanin

TARTIŞMA

Antibiyotik direnci dünya genelinde bir sorun olup artan oranlarda morbidite, mortalite ve sağlık giderlerine neden olmaktadır. Dirençli bakterilerle oluşan infeksiyonlar; klinik, mikrobiyolojik ve ekonomik olarak sorunlara yol açmaktadır (8). Bu ciddi infeksiyonların tedavisinde yeni antimikrobial ajanlara gereksinim vardır. *Acinetobacter baumannii*, *MRSA*, *Klebsiella pneumoniae* gibi birçok dirençli mikroorganizmaya etkili olduğu gösterilmiş olan tigesiklin yeni tedavi alternatiflerinden biridir (9, 10). Tigesiklin, ilk olarak 15 Haziran 2005 tarihinde ABD'de FDA onayı almıştır. Bu ilaç; komplike deri, yumuşak doku infeksiyonları ve intraabdominal infeksiyonlarda standart tedaviler kadar etkili bulunmuştur. İdrarla atılımı düşük olduğu için üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ise kullanılması önerilmemektedir (11).

Kuşçu ve ark. (12), yaptıkları çalışmada; Dahiliye ve Cerrahi Yoğun Bakım birimlerinden izole ettikleri 121 adet *A. baumannii* izolatının tigesiklin duyarlılığını incelemiştir. İzolatlar derin trakeal aspirat, idrar, yara yeri, kan, beyin omurilik sıvısı, periton sıvısı ve kateter ucu örneklerinden soyutlanmıştır. İzolatların; 96'sı (%79) tigesikline duyarlı, 19'u (%16) orta derecede duyarlı, altısı (%5) ise dirençli bulunmuştur.

Bir diğer çalışmada; Ünlü ve ark. (13), 2005-2007 yıllarında klinik örneklerden soyutlanan 100 *E.coli* ve 100 *K.pneumoniae* izolatının tigesiklin duyarlılığını araştırmış; tüm *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarını tigesikline duyarlı saptamışlardır.

Zer ve ark. (14), Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Cerrahi ve Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan hastalardan izole edilen *A.baumannii* kökenlerinin tigesiklin duyarlılığını incelemiştir. Çalışmada incelenen 62 izolattan 50'si (%80.64) duyarlı, sekizi (%12.90) orta derecede duyarlı ve dördü de (%6.45) dirençli olarak saptanmıştır.

Manoharan ve ark. (15), Hindistan'daki yedi merkezden 2005-2007 yılları arasında izole ettikleri 727 izolatın (*Escherichia coli* (166), *Staphylococcus aureus* (125), *Klebsiella spp* (120), *Streptococcus pneumoniae* (102), *Enterococcus spp.* (100), *Pseudomonas aeruginosa* (50), *Acinetobacter spp.* (50) ve *Enterobacter spp.* (14)) tigesiklin ve diğer antimikrobial ajanlara duyarlılığını araştırmışlardır. Çalışmaya kan dolaşım, yumuşak doku, idrar yolu ve solunum yolu infeksiyonlarından soyutlanan suşlar alınmıştır. Tigesiklin; tüm Gram pozitif koklara, *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp* izolatlarına etkili olup *Acinetobacter spp.* izolatlarına ise %70.6 duyarlı olarak bildirilmiştir.

Ersöz ve ark. (16), hastane infeksiyon etkeni olduğu bilinen 95 suşun tigesiklin minimum inhibitör konsantrasyonunu (MİK) E-test ile incelemiştir. İzolatların soyutlandığı infeksiyonları pnömoni, sepsis, idrar yolu, cerrahi alan, diyabetik ayak infeksiyonu ve sinüzit olarak bildirmişlerdir. Çalışmaya alınan *MRSA*, *Klebsiella* ve *Acinetobacter* izolatlarının tigesiklin MİK değerleri beklenenin üstünde tespit edilmiştir.

Lu ve ark. (17), 622 GSBL pozitif Gram negatif izolatın tigesiklin duyarlılığını araştırmışlardır. Tigesiklin duyarlılığı; *E. coli*'de %99.6, *K. pneumoniae*'da %98.5, *Proteus mirabilis*'te %73.3 ve *K. oxytoca*'da % 100 olarak bildirilmiştir.

Gales ve ark.'nın (18), yaptığı bir diğer çalışmada ise 1326 Gram pozitif izolat (505 *S. aureus*, 269 *S. pneumoniae*, 227 Koagülaz Negatif Staphylococcus, 129 *H. influenzae*, 80 *Enterococcus spp.*, 54 *M. catarrhalis*, 28 beta hemolitik streptococci, 26 viridans grup streptococci) ve sekiz *N. meningitidis* çalışmaya alınmış ve izolatlar tigesikline duyarlı olarak bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise toplam 204 izolat incelenmiştir. Tigesiklin duyarlılığı *Acinetobacter baumannii*' de %85, GSBL pozitif *E.coli*' de %97.9, GSBL pozitif *K. pneumoniae*' de % 92, *S.aureus* ve *Enterokok* izolatlarında ise % 100 olarak bulunmuştur.

İncelenen örneklerin 127 tanesi idrar, 37'si kan, 27'si yara, dördü balgam ve dokuz tanesi solunum yolu örneğidir. Bu sonuçlar; tartışmada belirtilen yazarların sonuçları ile benzer olup yine tigesiklin MİK değerlerimiz de FDA kriterleri ile örtüşmektedir; ancak *A.baumannii* izolatları için beklenenden daha yüksek MİK değerleri bulunmuştur.

Preklinik çalışmaların sonuçlarına göre, tigesiklin ciddi infeksiyon nedeniyle hastanede yatan hastaların intravenöz tedavisi için uygun bir antibiyotiktir (19).

Komplike deri, yumuşak doku ve intraabdominal infeksiyonlarda standart tedaviler kadar etkili olan tigesiklin; MRSA, *Enterobacteriaceae* türleri, GSBL üreten Gram negatifler ve çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* türleri ve dirençli Gram pozitif kokların etken olabileceği polimikrobiyal infeksiyonlarda tercih edilebilecek bir antibiyotiktir.

KAYNAKLAR

- Bradford PA. Tigecycline: A first in class tygecycline. Clin Microbiol Newsletter 2004; 26: 163-168.
- Garrison MW, Neumiller JJ, Seter SM. Tigecycline: An investigational glycylyccline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms, Clin Therapeutics 2005; 27: 12-22.
- Noskin GA. Tigecycline. A new glycylyccline for treatment of serous infections, Clin Infect Dis 2005; 41: 303-314.
- Bauer G, Berens C, Projan SJ, Hillen W. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed FE2+ cleavage of 16S rRNA, J Antimicrob Chemother 2004; 53: 592-599.
- Bergeron J, Ammirati M, Danley D et al. Glycylycclines bind to the high affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)-and Tet(O)-mediated ribosomal protection. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2226-2228.
- Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. Pharmacotherapy 2006; 26: 1099-1110.
- Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning, Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 185-192.
- Pankey GA. Tigecycline. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 470-480.
- Biedenbach DJ, Beach ML, Jones RN. In vitro antimicrobial activity of GAR-936 tested against antibiotic-resistant Gram-positive blood stream infection isolates and strains producing extended-spectrum beta-lactamases. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40: 173-177.
- Arslan U, Işık F, Tuncer İ. Klinik örneklerden soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin in-vitro aktivitesi. ANKEM Derg 2006; 20: 199-201.
- Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? J Antimicrob Chemother 2005; 56: 611-614.
- Kuşcu F, Öztürk DB, Tütüncü EE, Uslu M, Gürbüz Y, Gülen G, Şencan İ. Çoğul Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında Tigesiklin Duyarlılık Oranlarının E-Test Yöntemiyle Araştırılması. Klimik Dergisi 2009; 22: 48-51.
- Ünlü Vardar G, Ünlü M, Yağmuroğlu A, Yıldırım D. Klinik örneklerden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarına tigesiklin etkinliği. ANKEM Derg 2009; 23: 22-25.
- Zer Y, Akın F, Özgür E, Namıdur M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2007; 21: 193-196.
- Manoharan A, Chatterjee S, Madhan S, Mathai D. Evaluation of tigecycline activity in clinical isolates among Indian medical centers. Indian J Pathol Microbiol 2010; 53: 734-737.
- Ersöz G, Akdağ A, Otağ F, Kaya A. Hastane infeksiyonu etkenlerinin tigesiklin duyarlılıkları Klimik 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Sözlü Sunum-04.
- Lu CT, Chuang YC, Sun W et al. Nationwide surveillance in Taiwan of the in-vitro activity of tigecycline against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Int Antimicrob Agents 2008; 32: 179-183.
- Gales AC, Jones RN, Andrade SS et al. In vitro activity of tigecycline, a new glycylyccline, tested against 1,326 clinical bacterial strains isolated from Latin America. Braz J Infect Dis 2005; 9: 348-356.
- Bhattacharya M, Parakh A, Narang M. Tigecycline. J Postgrad Med 2009; 55: 65-68.

Gönderilme Tarihi: 25.08.2011