

## ACINETOBACTER BAUMANNII SUŞLARINDA TİGESİKLİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

### THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF TIGECYCLINE ON ACINETOBACTER BAUMANNII STRAINS

Yasemin ZER<sup>1</sup> F. Ebru ÖZGÜR AKIN<sup>2</sup> Mustafa NAMIDURU<sup>3</sup>

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep

<sup>1</sup> Hastane Merkez Laboratuvarı

<sup>2</sup> Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup> Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Anahtar Sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, tigesiklin, *in vitro* duyarlılık, E-test, yoğun bakım ünitesi

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, tigecycline, *in vitro* susceptibility, E-test, intensive care unit

Geliş: 24 Ağustos 2007

Kabul: 19 Ekim 2007

## ÖZET

*Acinetobacter baumannii* bir çok hastanede nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında ilk sıralardadır. Özellikle yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'lerinde bakteriyemi, sekonder meninjit, üriner sistem infeksiyonları, geç başlangıçlı nozokomiyal pnömoni gibi infeksiyonların etkeni olarak izole edilmektedir. Bakterinin bir çok antibiyotiğe dirençli olması, tedaviyi zorlaştırmaktadır. Bu çalışma, YBÜ hastalarından izole edilen 62 *A. baumannii* suşuna, tigesiklinin *in vitro* etkinliğinin E test ile araştırılması amacı ile yapılmıştır. Çalışmaya alınan suşların 28'i (%45.16) trakeal aspirat, dokuzu (%14.51) kan kültürü, yedisi (%11.29) yara sürüntüsü, yedisi idrar (%11.29), altısı (%9.67) kateter ve beşi de (% 8.06) beyin-omurilik sıvısından izole edilmiştir. Tigesikline; 62 suştan 50'si (%80.64) duyarlı (MİK  $\leq$  2  $\mu$ g/ml), sekizi (%12.90) orta derecede duyarlı (MİK 4-6  $\mu$ g/ml) ve dördüde (%6.45) dirençli (MİK  $\geq$  8  $\mu$ g/ml) olarak bulunmuştur. MİK50, MİK90 değerleri sırasıyla 1  $\mu$ g/ml ve 4  $\mu$ g/ml olarak saptanmıştır. Tigesiklinin *in vitro* olarak *A. baumannii* suşlarına oldukça etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

## SUMMARY

*Acinetobacter baumannii* is a frequent cause nosocomial infections in most hospitals. It is isolated as an agent of bacteremia, seconder meningitis, urinary tract infection, late beginning nosocomial pneumonia, particularly in patients in intensive care units (ICU). The bacterium shows high resistance to antimicrobials, leading to difficulties in treatment.

The aim of this study was to search the *in vitro* effect of tigecycline on *A. baumannii* strains, using E-test. The strains were isolated from tracheal aspirate [28 (45.16 %)], blood culture [9 (14.51 %)], wound [7 (11.29 %)], urine [7 (11.29 %)], catheter [6 (9.67 %)] and cerebrospinal fluid [5 (8.06 %)]. Of the 62 strains 50 (80.64 %) were found sensitive (MIC  $\leq$  2  $\mu$ g/ml), 8 (12.90%) intermediately sensitive (MIC 4-6  $\mu$ g/ml) and 4 (6.45 %) resistant (MIC  $\geq$  8  $\mu$ g/ml) to tigecycline. MIC50 and MIC90 values were determined as 1  $\mu$ g/ml and 4  $\mu$ g/ml, respectively. It is concluded that tigecycline is quite effective on *A. baumannii* strains.

## GİRİŞ

*Acinetobacter baumannii* nonfermentatif, Gram-negatif bir bakteri olup özellikle YBÜ'de olmak üzere nozokomiyal infeksiyonların önemli nedenlerindedir (1, 2). Pnömoni, bakteriyemi, idrar yolu infeksiyonları, yara infeksiyonları, endokardit ve meninjit etkeni olarak izole edilmektedir (3). Nozokomiyal *A. baumannii* infeksiyonlarına bağlı mortalite

oranları oldukça yüksek olup, bakteriyemide %25-34, nozokomiyal pnömonide %40-80 olarak bildirilmektedir (4, 5).

*Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarındaki en önemli sorun, bakterinin karbapenemler de dahil bir çok antibiyotiğe dirençli olmasıdır (3, 4, 6). Bu durum tedavide yeni seçenek ilaçların araştırılmasını gerektirmiştir (7).

Tigesiklin (GAR-936), tetrasiklinlerin yeni jenerasyonu olan glisilsiklin grubuna ait bir minosiklin derivesi olup glisilsiklinlerin kullanıma sunulan ilk üyesidir (8). Tetrasiklinlerin temel çekirdeğinde 9 pozisyonunda yapılan N-alkil-glisilamit modifikasyonu ile geliştirilmiştir. Bu, çok geniş bir antibakteriyel spektrum ve tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılık sağlamaktadır. (8-11). Yapısal olarak tigesiklin, bir minosiklin derivesi olmasına rağmen, minosiklin ve tetrasikline oranla ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanır. Ribozomun 30S alt ünitesine bağlanıp, amino-açıl transfer RNA'nın hedefine girişini engelleyerek protein sentezini engeller ve bakteriyel üreme durur (8).

Tigesiklinin etkinliği 1997 yılından beri yapılan çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Geniş spektrumlu bu antibiyotik, çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşları dahil, bir çok bakteriye etkili olduğu gözlenmiştir (8). Bu çalışmada (YBÜ) hastalarından izole edilmiş olan *A. baumannii* suşlarına karşı tigesiklinin *in vitro* etkinliği irdelenmek istenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi cerrahi ve dahili YBÜ'de yatmakta olan hastalardan Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'ne rutin amaçla gönderilen örneklerinden izole edilen *A. baumannii* kökenleri ile prospektif olarak çalışılmıştır.

Bakteriler Vitek2 (bioMérieux) ve gerektiğinde klasik tanımlama yöntemleri kullanılarak tanımlanmıştır. *A. baumannii* olarak tanımlanan suşların antibiyotik duyarlılık testleri de CLSI kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır (12). Tigesiklinin *in vitro* etkinliği E test (AB Biodisk) stripleri kullanılarak test edilmiştir.

E test; bakterilerden 0.5 McFarland bulanıklığına eş süspansiyonlar hazırlanıp, Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine ekilerek E test stripleri yerleştirilmiştir. Plaklar 24 saat 37° C'de inkübe edildikten sonra, ertesi gün MİK değerleri okunarak kaydedilmiştir. Bulunan MİK değerleri;  $\geq 8$  µg/ml dirençli, 4-6 µg/ml orta derecede duyarlı ve  $\leq 2$  µg/ml duyarlı olarak değerlendirilmiştir (13).

## BULGULAR

İzole edilen 62 *A. baumannii* suşunun; 28'i (%45.16) trakeal aspirat, dokuzu (%14.51) kan kültürü, yedisi (%11.29) yara sürüntüsü, yedisi idrar (%11.29), altısı (%9.67) kateter ve beşi de (%8.06) beyin omurilik sıvısı

örneklerine ait olarak bulunmuştur. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. İncelenen suşların 10'u, beş hastaya ait olup, aynı hastanın farklı antibiyotipi olan farklı örneklerinden izole edilmiştir. Diğer suşların her biri farklı hastalardan soyutlanmıştır.

Tigesikline test edilen 62 suştan 50'si (%80.64) duyarlı, sekizi (%12.90) orta derecede duyarlı ve dördü de (%6.45) dirençli olarak bulunmuştur. MİK50 1 µg/ml, MİK90 4 µg/ml olarak saptanmıştır.

Tigesikline dirençli olarak bulunan suşların tümü farklı hastalardan izole edilmiştir.

**Tablo 1.** *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

| Antibiyotik                 | Dirençli suş sayısı (%) |
|-----------------------------|-------------------------|
| Amikasin                    | 28 (% 45.16)            |
| Gentamisin                  | 23 (% 37.09)            |
| Tobramisin                  | 8 (% 12.90)             |
| Seftazidim                  | 56 (% 90.32)            |
| Sefotaksim                  | 58 (% 93.54)            |
| Sefepim                     | 33 (% 53.22)            |
| Kolistin                    | 0 (% 0.0)               |
| Ampisilin-sulbaktam         | 49 (% 79.03)            |
| Piperasilin-tazobaktam      | 44 (% 70.96)            |
| Aztreonam                   | 60 (% 96.77)            |
| İmipenem                    | 24 (% 38.70)            |
| Siprofloksasin              | 51 (% 82.25)            |
| Trimetoprim-sulfametoksazol | 47 (% 75.80)            |

## TARTIŞMA

*Acinetobacter baumannii* son 15 yıldır önemli nozokomiyal patojenler olarak sıklıkla izole edilmektedir. *Acinetobacter* türleri sağlıklı erişkinlerin %20'inde deride kolonize olan fırsatçı patojenler olup hastane personellerinin de derilerinden en sık izole edilen Gram-negatif mikro-organizmalardır. Bakteri hastadan hastaya geçebilmektedir (14). Yoğun bakım ünitelerinde personelin derisine kolonize olmalarının yanı sıra mekanik aletlerin yüzeylerinden de izole edilmekte ve özellikle bu birimlerde yatan hastaların uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaları bu birimlerden sıklıkla dirençli suşların izole edilmelerine neden olmaktadır (15).

Mortalitesi yüksek infeksiyonlara neden olan *A. baumannii*'nin kullanılan bir çok antibiyotige dirençli olması oldukça ciddi bir sorundur (7). Bakterinin sefalosporinlere % 85 oranında dirençli olduğu, en etkili antibiyotiklerin karbapenem, kolistin ve sulbaktam oldu-

ğu bildirilmektedir (14). Bu çalışmada da seftazidime %90.32 ve sefepime %53.22 oranında direnç bulunmuştur. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda bu oranlar sırasıyla %73.6-88 ve %63.1-87 olarak (16-18) bildirilmiş olup, bu çalışmanın verilerine benzer olduğu görülmüştür. Çalışmada en etkili antibiyotik kolistin olarak bulunmuş olup dirence rastlanmamıştır. Kolistin kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte, klinik deneyim sınırlıdır. Ciddi yan etkileri olan kolistin, kullanımı sorun olan bir antibiyotiktir (14). Gerektiğinde yan etkileri de göz önünde tutularak kullanılabilir. İncelenen suşların %38.70'i imipenem dirençli bulunmuştur. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde daha önce yapılan benzer bir çalışmada (19). Yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalardan izole *A. baumannii* suşlarında imipenem direnci %25 oranında bulunmuş olup, direnç oranının yıllar içerisinde oldukça yüksek oranda arttığı gözlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda *A. baumannii*'de imipenem direnci % 0-39 olarak bildirilmektedir (16-18, 20, 21).

*Acinetobacter baumannii*'nin gittikçe daha sık infeksiyon etkeni olması ve bunun yanısıra antimikrobiyal direnç oranlarının sürekli artması ile tedavide yaşanan sorunlar, yeni tedavi seçeneklerinin denenmesini gerektirmiştir. *Acinetobacter baumannii* dahil, *Pseudomonas aeruginosa*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* gibi bir çok dirençli mikro-

organizmaya etkili olduğu gösterilmiş olan tigesiklin yeni tedavi alternatiflerinden biridir (22, 23). Tigesiklin ile yapılan çok sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar bildirilmektedir. Ibanez ve ark. (7) imipenem dirençli *A. baumannii* suşlarından %92'sini tigesikline duyarlı olarak bildirmişken, Venezia ve ark. (13) çoklu dirençli *A. baumannii* suşlarında yaptıkları benzer bir çalışmada suşların %22'sini tigesikline duyarlı olarak bulmuşlardır. Ersöz ve ark. (24) hastane infeksiyonu etkenleri ile yaptıkları bir çalışmada, izole ettikleri 21 *A. baumannii* suşunun tümünde 2.31-2.80 µg/ml arasında MİK değerleri bulmuşlardır. Sunulan bu çalışmadaki suşların %80.64'ü tigesikline duyarlı olarak bulunmuştur. Antibiyotik duyarlılık profillerinin hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin farklı birimlerinde aynı olmadığı göz önüne alınırsa, farklı direnç oranları bulunması beklenen bir sonuçtur. Tigesiklin belirgin bir yan etkisi olmayan oldukça geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (8, 25). Henüz ülkemizde kullanılmamakla birlikte, 2005 yılında FDA onayı almış olup, kullanımının zamanla yaygınlaşacağı düşünülmektedir (25).

Bu çalışmada *A. baumannii*'ye karşı tigesiklin oldukça duyarlı bulunmuştur. Türkiye'de ve hastanemizde kullanımının yaygınlaşmasının direnç üzerine etkisini irdelemek açısından verilerimizin, başlangıç bulgularından olacağını, bu konuda daha fazla çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Horrevorts A, Bergman K, Kollee L, Breuker I, Tjernberg I, Dijkshoorn L. Clinical and epidemiological investigations of *Acinetobacter* genomospecies 3 in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* **1995**; 33: 1567-72.
2. Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* **1995**; 20: 790-6.
3. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* **1996**; 22: 1026-32.
4. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* **1993**; 94: 281-8.
5. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez- Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* **2003**; 36: 1111-8.
6. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Queda C, Martinez Beltran J. Characterization of nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance. *J Clin Microbiol* **2000**; 38: 3299-305.
7. Pachon Ibanez ME, Jimenez Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agent Chemother* **2004**; 48: 4479-81.
8. Ulusoy S. Tigesiklin. *ANKEM Derg* **2006**; 20: 117-9.
9. Betriu C, Rodriguez-Avial I, Sanchez BA, et al. *In vitro* activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 40: 173-7.
10. Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Activities of the glycolcyclopeptide tigecycline (GAR-936) against 1.924 recent European clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**; 47: 400-4.

11. **Peterson PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT.** *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido derivate of minocycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother* **1999**; 43: 738-44.
12. **Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri Editörü Gür D).** Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları Onbeşinci Bilgi Eki. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **2005**.
13. **Navon Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y.** High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* **2007**; 59: 772-4.
14. **Saltoğlu N.** *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları ve tedavisi. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 14-18 Mart 2007, Antalya kitabında. İstanbul: KLİMİK Derneği, **2007**: 204-7.
15. **Mulin B, Talon D, Viel JF, et al.** Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1995**; 14: 569-76.
16. **Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H.** 2004-2006 yıllarında izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* **2007**; 21: 32-6.
17. **Özakay N, Ağuş N, Cengiz A, Taneri N.** *Acinetobacter* kökenlerinin antibiyotik duyarlılığındaki on yıllık değişim. *ANKEM Derg* **2006**; 20 (Ek 1): 8.
18. **Yavuz MT, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* **2006**; 20: 107-110.
19. **Karslıgil T, Balcı İ.** Nozokomiyal *Acinetobacter* izolatlarında antibiyotik direnci. *İnfek Derg* **2000**; 14: 511-4.
20. **Özyurt M, Albay A, Kısa Ö, Başustaoğlu A, Gün H.** Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfek Derg* **1998**; 12: 365-9.
21. **Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğlu B.** Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter suşlarının* antibiyotik direnç durumlarının araştırılması. *İnfek Derg* **2002**; 16: 55-8.
22. **Livermore DM.** Tigecycline: what is it, and where should it be used?. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 56: 611-4.
23. **Arslan U, Işık F, Tuncer İ.** Klinik örneklerden soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin *in-vitro* aktivitesi. *ANKEM Derg* **2006**; 20: 199-201.
24. **Ersöz G, Akdağ A, Otağ F, Kaya A.** Hastane enfeksiyonu etkenlerinin tigesiklin duyarlılıkları. *KLİMİK 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları 14-18 Mart 2007, Antalya* kitabında. İstanbul: KLİMİK Derneği, **2007**: 274.
25. **Jose J, Jimmy B, Saravu K.** Tigecycline a novel expanded spectrum antibiotic for the treatment of serous infections. *J Clin Diagn Res* **2007**; 1: 181-4.

#### İLETİŞİM

Uz. Dr. Yasemin ZER  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Merkez Laboratuvarı  
27310 GAZİANTEP  
e-posta: yaseminzer@hotmail.com

