

Klinik Örneklerden Soyutlanan Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus Suşlarına Tigesiklinin İn-Vitro Etkinliği

Esin DOĞANTEKİN^{a1}, Akif DOĞANTEKİN², Ali GÜREL³

¹Zirve Üniversitesi, Emine-Bahaeddin Nakıboğlu Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Bingöl Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Bingöl, Türkiye

³Fırat Üniversitesi, İç Hastalıkları Nefroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorun metisilin direncidir. Metisiline dirençli stafilokokların beta-laktam antibiyotiklere de dirençli olması bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlere alternatif olabilecek başka antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına sebep olmaktadır. Yeni bir glisilsiklin antibiyotik olan tigesiklin Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) suşları da dahil bir çok önemli patojen mikroorganizmaya karşı etkinlik göstermektedir. Bu çalışmada da amaç tigesiklinin MRSA suşları üzerindeki etkinliğini göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 50 MRSA suşunda CLSI kriterlerine göre minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) yöntemiyle tigesiklin direnci araştırılmıştır.

Bulgular: Tigesiklinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0,125 µg/ml ve 0,5µg/ml olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışma sonucunda elde edilen bulgular, kullanıma yeni giren bir antibiyotik olan tigesiklinin MRSA suşlarına karşı etkili bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: MRSA, Tigesiklin, Minimum inhibisyon konsantrasyonu.

ABSTRACT

In-Vitro Efficiency of Tigecycline on Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus Species Isolated from Clinical Specimens

Objective: The major problem about staphylococcal infections is methicillin resistance. Because of the fact that methicillin resistant staphylococci are also resistant to beta-lactam antibiotics, some new antibiotics are necessary that can be alternative to glucopeptides for treatment of these infections. Tigecycline a glycylycline antibiotic is effective for treatment of many pathogen microorganisms including methicillin resistant staphylococci (MRSA). Our object in this study investigating of tigecycline effectiveness on MRSA.

Material and Method: In this study we investigated tigecycline resistance in 50 clinical specimen isolated MRSA species according to CLSI criteria with minimal inhibitory concentration (MIK) method

Results: MIK₅₀ and MIK₉₀ values of tigecycline were ,125 µg/ml and 0,5µg/ml respectively.

Conclusion: Findings of this study presented that tigecycline, a new antibiotic on the market, has effective antibacterial activity on MRSA species.

Key Words: MRSA, Tigecyclin, Minimal inhibitory concentration.

Metisiline direnç, Staphylococcus aureus suşlarında ilk defa Barber tarafından 1961 yılında bildirilmiştir. O tarihten itibaren Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) özellikle nozokomiyal enfeksiyonların önemli bir nedeni olarak sürekli karşımıza çıkmaktadır (1). Temas yolu ile geçiş en yaygın bulaş şeklidir (2). MRSA'lar betalaktam antibiyotiklere dirençli olduklarından glikopeptidler bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde ilk sıradadırlar. Fakat son dönemlerde hücre duvarında kalınlaşma ile gelişen vankomisin direnci glikopeptid antibiyotiklere alternatif yeni antibiyotikler geliştirilmesini gerektirmektedir (3). Yeni geliştirilen bu antibiyotiklerden biri tigesiklindir. Tigesiklin, glisilsiklin grubu antibiyotiklerin ilk üyesidir. Yapısal olarak minosiklinin semisentetik bir derivativesidir (4). Ri-

bozomal korunma ve efluks mekanizmalarıyla tetrasikline direnç geliştiren Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkili olması en önemli özelliğidir. Tigesiklin, bakterilerin 30 S ribozomal alt ünitesine bağlanır ve tRNA'nın hedefine ulaşmasını engelleyerek protein sentezini inhibe eder. Bakteriyostatik etkili bir antibiyotiktir (5, 6).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden soyutlanan MRSA suşlarına karşı tigesiklinin in-vitro aktivitesi belirlenmeye çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen örneklerden izole edilen top-

^a Yazışma Adresi: Dr. Esin DOĞANTEKİN, Zirve Üniversitesi, Emine-Bahaeddin Nakıboğlu Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
Geliş Tarihi/Received: 30.01.2013

e-mail: esindogantekin@yahoo.com.tr
Kabul Tarihi/Accepted: 01.02.2013

lam 50 MRSA suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik örneklerde üreyen stafilokokların identifikasyonu için kanlı agar da üreyen kolonilere sırasıyla Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri yapılmıştır. S.aureus olarak belirlenen suşlarda metisilin direnci, Müler-Hinton agar da oksasilin diski ile belirlenmiştir. CLSI kriterlerine göre inhibisyon zon çapı 11 mm'den küçük olanlar MRSA olarak tanımlanmıştır. MRSA olarak tanımlanan suşlarda Tigesiklin duyarlılığı plak mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Tigesiklin (Wyeth Research, Pearl River, NY, ABD) aktif maddesi üreticinin önerileri doğrultusunda serum fizyolojik içerisinde süspanse edilerek hazırlanmıştır. İlk olarak tigesiklinin 256µg/ml olacak şekilde, Cation Adjusted Mueller Hinton Broth (CAMHB, Oxoid, İngiltere) ile ilk konsantrasyonu hazırlanıp iki katlı dilüsyonlar halinde sulandırılmıştır. Bakteri süspanasyonu; direkt koloni süspanasyonu metodu ile serum fizyolojik içerisinde McFarland 0.5 bulanıklıkta olacak şekilde hazırlanıp 96 kuyucuklu plastik plaklara 100 µg ilaç solüsyonu konulmuş ve üzerine 100µg bakteri süspanasyonu ilave edilerek ilk kuyucuktan başlayarak seri dilüsyonu hazırlanmıştır (128-0,062µg/ml). 35°C'de 18 saatlik inkübasyondan sonra gözle görülebilen üremeyi engelleyen en düşük ilaç konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edilmiştir. MRSA suşları için duyarlılık sınırı FDA (Food and Drug Administration)'nın önerileri doğrultusunda ≤0.5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çeşitli klinik örneklerden (yara, kan, idrar, kateter ucu) izole edilen toplam 50 MRSA suşu çalışmada kullanılmıştır. Tigesiklinin 50 MRSA suşu için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0,125 µg/ml ve 0,5µg/ml olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1.

Antibiyotik	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı
Tigesiklin	0,125 µg/ml	0,5µg/ml	0,062-1 µg/ml

TARTIŞMA

Staphylococcus aureus tüm dünyada yaygın metisilin direnç paterni ile hala problem olmaya devam etmektedir. MRSA taşıyıcıları hastanelerdeki en önemli rezervu-

arlarıdır. Temas yolu ile geçiş en yaygın bulaş şeklidir. Bu kadar yaygın olması sınırlı sayıdaki tedavi seçeneklerinin hastanelerde yaygın, bazen uygun olmayan kullanımına yol açmaktadır (2).

European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) tarafından Türkiye' den de suşların bulunduğu 31,591 izolatın %22' si MRSA olarak identifiye edilmiştir (7). Farklı kliniklerden elde edilen MRSA oranları da farklıdır. Bu oran yoğun bakımlarda ortalama %12 (%2-26) olarak bulunmuştur. Yoğun bakımlarda diğer servislere göre daha sık izole edilen MRSA ülkemizin de içinde bulunduğu pek çok Avrupa ülkesinde %60' ın üzerindedir (7-9).

Günümüzde halen MRSA' ların tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotikler ilk sıradadır (10). Fakat yapılan son çalışmalarda MRSA' larla oluşan bazı enfeksiyon olgularında düşük düzeyde de olsa glikopeptid direnci bildirilmiştir (11, 12). Bu sebepten başta MRSA' lar başta olmak üzere çoklu ilaç direnci gösteren Gram pozitif bakteriler için yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Tigesiklin çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerin tedavisinde yeni geliştirilen ajanlardan biridir. İlaç Haziran 2005 tarihinde FDA onayı almış ve Türkiye' de de 2008 yılında kullanıma girmiştir (13).

Dünyada ve Türkiye' de 2001 yılından beri tigesiklin duyarlılığı birçok araştırmacı tarafından araştırılmaktadır. Altındış ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada tigesiklinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.5-0.5 µg/ml; Arslan ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada 0.094-0.25, Tunçkanat ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmada 0.125-0.5, Fritsche ve ark.'nın (17) çalışmasında 0.125-0.5; Sader ve ark.'nın (18) çalışmasında 0.125-0.25; Souli ve ark.'nın (19) çalışmasında ise 0.125-0.5 µg/ml olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre tigesiklin için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.125 ve 0.5 µg/ml bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu değerler FDA önerileri referans alınarak incelendiğinde çalışmada kullandığımız MRSA izolatlarının hepsinin tigesikline duyarlı olduğu görülmekte ve MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak alternatif bir antibiyotik olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Johnson AP, Pearson A, Duckworth G. Surveillance and epidemiology of MRSA bacteraemia in the UK. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 455-62.
- Taşova Y. Etkenler nasıl değişti? Elimizde ne kaldı? ANKEM Derg 2009; 23: 25-36.
- Lin M, Weinstein RA, Hayden MK. Multiply drug-resistant pathogens: epidemiology and control, Jarvis WR (ed): Bennet and Brachman's Hospital Infections, 5th ed. Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007; 191-222.
- Curcio D, Fernández F. Acinetobacter spp. Susceptibility to Tigecycline: A worldwide Perspective. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 449-50.
- Hoban DJ, Bouchillon SK, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility of extended-spectrum β-lactamase producers and multidrug-resistant acinetobacter baumannii throughout the united states and comparative in vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline antimicrobial. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 423-8.
- Pankey GA. Tigecycline. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 470-80.

7. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Med* 2004; 10: 122-9.
8. European Academies Science Advisory Council (EASAC): Tackling antibacterial resistance in Europe, The Royal Society <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V13N47/art19045.pdf> erişim tarihi: Mart 2009.
9. Lin M, Weinstein RA, Hayden MK. Multiply drug-resistant pathogens: epidemiology and control, "Jarvis WR (ed): Bennet and Brachman's Hospital Infections, 5th ed. Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007; 191-222.
10. Kılıç A, Baysallar M, Küçükaraaslan A, Aydoğan H, Doğanç L. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının kinupristin/dalfopristine invitro duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 2004; 18: 453-6.
11. French G. Linezolid. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 59-63.
12. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillinresistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-6.
13. Ulusoy S. Tigesiklin. *ANKEM Derg* 2006; 20: 117-9.
14. Altındış M, Şafak B, Demirdal T, Çetinkaya Z, Aktepe OC. Kan kültürlerinden izole edilen etkenlerde tigesiklin duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2007; 21: 171-4.
15. Arslan U, Yüksekaya Ş, Işık F, Tuncer İ. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının linezolid ve tigesikline invitro duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2006; 20: 210-3.
16. Tunçkanat F, Sarıbaş Z, Ercis S. Metisiline dirençli stafülokok klinik izolatlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması, 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları, 2008; 57: 216-7.
17. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Potency and spectrum of tigecycline tested against an international collection of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections (2000-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 195-201.
18. Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 181-6.
19. Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E, et al. In vitro activity of tigecycline against multiple-drugresistant, including pan-resistant, Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from Greek Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3166-9.