

VANKOMİSİNE DİRENÇLİ ENTEROKOK SUŞLARINDA TİGESİKLİNİN İN-VİTRO ETKİNLİĞİ

İlkay KARAOĞLAN*, Yasemin ZER**, Mustafa NAMIDURU*

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, GAZİANTEP

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, GAZİANTEP

ÖZET

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesinde takip edilen hastaların kan, idrar, rektal sürüntü, sonda ucu gibi çeşitli örneklerinden Ekim 2006-Mart 2008 tarihleri arasında 60 vankomisine dirençli enterokok suşu izole edilmiş, bu suşlarda E- test yöntemi ile tigesiklinin in-vitro etkinliği araştırılmıştır. 57 vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*, 3 vankomisine dirençli *Enterococcus gallinarum* suşunun tamamının tigesikline düşük ($MIC \leq 1 \mu g/ml$) konsantrasyonlarda duyarlı olduğu bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: tigesiklin, vankomisine dirençli enterokok

SUMMARY

In-vitro Activity of Tygecycline for Vancomycin-resistant *Enterococcus* Strains

Between October 2006-March 2008, 60 vancomycin resistant *Enterococcus* strains were isolated from patients' blood, urine, rectal swab and uretral catheter specimens in Gaziantep University School of Medicine, Sahinbey Hospital. In these strains, tygecycline sensitivity was investigated by E-test method. It was found that, 57 vancomycin resistant *Enterococcus faecium*, 3 vancomycin resistant *Enterococcus gallinarum* were all sensitive to tygecycline in low MIC values such as $\leq 1 \mu g/ml$.

Keywords: tygecycline, vancomycine resistant enterococcus

GİRİŞ

Vankomisine dirençli enterokoklarla (VRE) enfeksiyon insidansı tüm dünyada glikopeptidlerin kullanımı ile ilişkili olarak artmış durumdadır. Bu suşlarla gelişen nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde yaygın antibiyotik direnci, tedavide önemli problem oluşturmaktadır⁽⁸⁾. Tigesiklin gibi bazı yeni antibiyotik grupları bu enfeksiyonların tedavisinde kullanıma girmiştir. Tigesiklin, glisilsiklin adı verilen antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Yapısal olarak minosiklinin semisentetik bir derivativesidir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Esche-*

richia coli gibi çoğul dirençli bakteriler etki alanına girmektedir. Tetrasiklin direncinden sorumlu ribozomal korunma ve efluks mekanizmalarına karşı dirençli olması önemli bir özelliğidir ve antibakteriyel spektrumunu genişletir^(2,5,9,10).

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izole edilmiş vankomisine dirençli enterokok suşlarında E-test ile tigesiklin duyarlılıkları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖTEM

Ekim 2006-Mart 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde

Yazışma adresi: İlkay Karaoğlan, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, GAZİANTEP
Tel.: (0342) 360 60 60/76566

e-posta:ilkaykaraoglan@yahoo.com; ikaraoglan10@hotmail.com

Alındığı tarih: 02.04.2008, revizyon kabulü: 17.09.2008

(Bu yazı Hastane Enfeksiyonları Kongresi 2008'e bildiri olarak sunulmuştur)

çeşitli ünitelerde takip edilmiş hastalardan izole edilmiş 60 vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşunda E-test stripleri kullanılarak tigesiklin duyarlılığı araştırılmıştır. İzole edilen *Enterococcus* türlerinin tanımlanmasında Vitek2 (bioMerieux) otomatize tanımlama sistemi kullanılmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları ise CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine uygun olarak disk diffüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Vankomisin duyarlılığı E-test (AB Biodisk) yöntemi ile belirlenmiş olup, MİK ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ dirençli olarak saptanmıştır. Tigesiklin duyarlılığını belirlemek için de E-test stripleri kullanılmıştır. Bakterinin 1 McFarland bulanıklığında hazırlanan süspansiyonları Mueller-Hinton agar besiyerine yayılmış, tigesiklin E-test stripleri yerleştirilerek 37°C'de 24-48 saat inkübe edildikten sonra MİK değerleri okunmuştur.

BULGULAR

İzole edilen VRE'lerin 57'si *Enterococcus faecium*, 3'ü *Enterococcus gallinarum* olarak tanımlanmıştır. VRE için tigesikline duyarlılık sınırı E-test MİK ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ iken suşlarımız için MİK₅₀= 0.125 $\mu\text{g/ml}$, MİK₉₀= 0.50 $\mu\text{g/ml}$ olarak tespit edilmiştir.

Tablo: İzole edilen 60 VRE suşu için tigesiklinin MİK değerleri.

MİK ($\mu\text{g/ml}$)	E.faecium (57)	E.gallinarum (3)
≤ 0.094	17	0
0.125	20	0
0.19	10	0
0.25	5	0
0.38	0	1
0.50	5	0
0.75	0	1
1	0	1

TARTIŞMA

Antibiyotiklerin aşırı tüketimi zaten yapısal olarak birçok antibiyotiğe dirençli olan enterokokların normalde duyarlı oldukları glikopeptid antibiyotiklere karşı da direnç geliştirmelerine neden olmuştur^(7,8,12). Tüm dünyada

olduğu gibi ülkemizde de hastane infeksiyonlarında VRE suşlarının giderek artan oranlarda etken olması, tedavi seçeneklerinin oldukça kısıtlı ve pahalı olması, mortalitesinin yüksekliği bu infeksiyonların önemini artırmıştır.

VRE infeksiyonlarında tüm dünyada önerilen sayılı antibiyotik mevcuttur. Kinupristin/dalfopristin, linezolid, tigesiklin bunların en önemlileridir^(5,8,12). Bu antibiyotiklerin VRE infeksiyonunda kullanımı ile ilişkili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Kinupristin/dalfopristin parenteral bir streptogramin türevidir. ABD'de ve Avrupa'da 1999 yılında VRE infeksiyonlarında klinik kullanım için onay almıştır^(8,11,16). Fakat bu antibiyotik VRE infeksiyonlarında etkinliğini araştıran çalışmalarda bu antibiyotiğe karşı direnç saptanmıştır⁽⁸⁾. Bu da streptogramin türevi olan virginiamisin gibi antibiyotiklerin hayvan besiciliğinde sık kullanımı ve buna bağlı olarak hayvan gastrointestinal sistem florasında var olan VRE suşlarının kinupristin/dalfopristine çapraz direnç geliştirilmesi ile açıklanmıştır⁽⁸⁾.

Linezolid yeni bir antibiyotik olan oksozolidinon grubunun üyesidir. Bu ajan 2000 yılında ABD'de VRE bağlı infeksiyonların tedavisinde onay alınmıştır⁽¹¹⁾. Fakat linezolide karşı da direnç bildirilmiştir⁽³⁾. Vankomisine dirençli *E.faecium*'un etken olduğu 5 olguluk bir çalışmada 2 olguda başlangıçta linezolide duyarlı olan *E.faecium* suşlarının linezolid tedavisi sürecinde direnç geliştirdiği vurgulanmıştır⁽⁶⁾. Linezolidin en önemli dezavantajları, uzun süreli kullanımda kemik iliği inhibisyonu, özellikle trombositopeni yapabilesidir⁽¹¹⁾.

Tigesiklinin metisiline dirençli pnömokok, metisiline dirençli stafilokok, glikopeptidlere dirençli enterokok gibi dirençli Gram pozitif bakterilere etkili olduğu gösterilmiştir^(5,8,9). Ayrıca, tigesiklinin kinupristin/dalfopristin, linezolid ve daptomisine kıyasla VRE suşlarında daha etkili olduğu da yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir^(5,8). VRE suşlarının etken olduğu infeksiyonların tedavisinde gerek kinupristin/dalfopristine gerekse linezolide direnç özellikle vankomisine dirençli *E.faecium* suşlarında tespit edilmiştir^(3,6,15). Souli ve ark.⁽¹³⁾ 60 *E.faecium* suşunun hepsini tigesikline duyarlı olarak bulmuşlardır (MIC₅₀=0.03 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀=0.06

µg/ml). Gales ve Jones⁽⁴⁾ da vankomisine dirençli 40 *E.faecium* ve 20 *E.faecalis* suşlarının hepsini tigesikline duyarlı bulmuştur (MIC₉₀= 0.12 µg/ml). Çalışmamızda izole ettiğimiz 60 VRE suşunun 57'si vankomisine dirençli *E.faecium* olmasına rağmen tigesiklin direnci gözlenmemiştir. MİK değerlerimiz benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur^(1,5).

Tigesiklinin en önemli yan etkisi bulantı ve kusma olarak belirtilmiştir. Bu yan etki tedaviyi bıraktıracak boyutta değildir⁽¹¹⁾. Tigesiklinin tüm vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Vücutta metabolize edilmeden dışkı ile atılması özellikle böbrek ve karaciğer yetmezliğinde klinik kullanım kolaylığı getirmektedir⁽¹⁴⁾.

Sonuç olarak tigesiklin her ne kadar VRE suşlarına in-vitro etkili olsa da, Türkiye'de yeni klinik kullanıma girdiğinden in-vivo etkinliği bilinmemektedir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu antibiyotikğin farmakokinetik, farmakodinamik avantajları, yan etki azlığı, VRE suşlarına yüksek etkinliği gözönüne alındığında VRE infeksiyonlarının tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği düşünülebilir. FDA tarafından tigesiklin sadece vankomisine duyarlı *E.faecalis* infeksiyonlarının tedavisi için onay almıştır. Türkiye'de de henüz VRE infeksiyonlarının tedavisinde kullanım onayı bulunmamaktadır. Dolayısıyla, halen tigesiklinin VRE infeksiyonlarının tedavisinde kullanımı 'endikasyon dışı' kullanım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ: In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States. Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004), Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):173-9.
2. Bradford PA: Tigecycline: A first in class glycycline, Clin Microbiol Newslett 2004;26:163-8.
3. Dobbs TE, Patel M, Waites KB, Moser SA, Stamm AM, Hoesley CJ: Nosocomial spread of Enterococcus faecium resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary care medical center, J Clin Microbiol 2006;44(9):3368-70.
4. Gales AC, Jones RN: Antimicrobial activity and spectrum of the new glycycline, GAR-936 tested against 1,203 clinical bacterial isolates, Diagn Microbiol Infect Dis 2000;36(1):19-36.
5. Garrison MW, Neumiller JJ, Setter SM: Tigecycline: an investigational glycycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms, Clin Ther 2005;27(1):12-22.
6. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP: Infections due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium resistant to linezolid, Lancet 2001;357(9263):1179.
7. Gültekin M, Günseren F: Vankomisine dirençli enterokoklar, Hastane İnfeksiyon Derg 2000;4(4):195-204.
8. Lee Do K, Kim Y, Park KS, Yang JW, Kim K, Ha NJ: Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinopristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from clinical isolates in Korea (1998 and 2005), J Biochem Mol Biol 2007;40(6):881-7.
9. Nathwani D: Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning, Int J Antimicrob Agents 2005;25(3):185-92.
10. Noskin GA: Tigecycline: a new glycycline for treatment of serious infections, Clin Infect Dis 2005;41(Suppl 5):S303-14.
11. Raad I, Hachem R, Hanna H et al: Prospective randomized study comparing quinopristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections, J Antimicrob Chemother 2004;53(4):646-9.
12. Robert C, Moellering JR: Enterococcus species, Streptococcus bovis and Leuconostoc species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. baskı" kitabında s. 2411-21, Elsevier Churchill Livingstone, New York (2005).
13. Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E et al: In vitro activity of tigecycline against multiple-drug resistant, including pan-resistant, Gram negative and Gram positive clinical isolates from Greek hospitals, Antimicrob Agents Chemother 2006;50(9):3166-9.
14. Ulusoy S: Tigesiklin, ANKEM Derg 2006;20(Ek 2):117-9.
15. Werner G, Klare I, Spencker FB, Witte W: Intra-hospital dissemination of quinopristin/dalfopristin -and vancomycin-resistant Enterococcus faecium in paediatric ward of a German hospital, J Antimicrob Chemother 2003;52(1):113-5.
16. Wesson KM, Lerner DS, Silverberg NB, Weinberg JM: Linezolid, quinopristin/dalfopristin, and daptomycin in dermatology, Dis Mon 2004;50(7):395-406.