

## HASTANE KÖKENLİ ACINETOBACTER BAUMANNII İZOLATLARINDA TİGESİKLİN DUYARLILIĞININ E-TEST YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI\*

Aytekin ÇIKMAN, Mehmet PARLAK, Bilge GÜLTEPE, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU,  
Mustafa BERKTAŞ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

### ÖZET

Laboratuvarımızda konvansiyonel yöntemlerle tanımlanan 130 *Acinetobacter baumannii* suşunun tigesiklin duyarlılıkları E-test yöntemi (AB bioMérieux, İsveç) ile belirlenmiştir. Diğer antibiyotiklere duyarlılıklar ise BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, A.B.D.) ile araştırılmıştır.

E-test yöntemiyle 130 izolatın 112'si (% 86) tigesikline duyarlı, 18'i (% 14) dirençli bulunmuştur. Suşların % 50'sinin imipeneme dirençli olduğu gözlenmiştir. İmipeneme duyarlı suşlarda 12, dirençli suşlarda ise 6 tigesiklin direnci saptanmıştır. Bu fark istatistik olarak anlamlı olmasa da, imipenem dirençli suşlarda tigesiklin duyarlılığının daha yüksek bulunması dikkati çekmiştir. Diğer antibiyotiklere direnç oranları ise tetrasikline % 19, trimetoprim/sulfametoksazole % 41, levofloksasine % 75, amikasin % 78, gentamisin % 87, piperasilin/tazobaktam % 90, siprofloksasine % 92, sefotaksime % 93, sefepime % 94, seftazidime % 95 ve aztreonam % 100 olarak saptanmıştır.

Hastane kökenli *A.baumannii* suşlarına karşı tigesiklin etkili bir antibiyotik olarak saptanmış ve imipeneme direnç söz konusu olduğunda bu etkinliğin daha da yükseldiği görülmüştür. Tigesiklin bu özelliğiyle, özellikle imipeneme dirençli *A.baumannii* suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif olabilir.

**Anahtar sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, E-test, hastane infeksiyonu, tigesiklin

### SUMMARY

#### Investigation of Tigecycline Sensitivity Rates in Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Isolates by E-test

The study was carried out on 130 *Acinetobacter baumannii* strains identified by the conventional methods used in our laboratory. Tigecycline susceptibilities of *A.baumannii* strains were determined by E-test method (AB bioMérieux, Sweden). Susceptibilities to other antibiotics were investigated by BD Phoenix (Becton Dickinson, USA) automated microbiology system.

Hundred and twelve (86 %) of 130 *A.baumannii* strains were found to be susceptible and 18 (14 %) strains to be resistant to tigecycline by E-test. Half of the strains were resistant to imipenem. Twelve of imipenem susceptible and 6 of imipenem resistant strains were found resistant to tigecycline. Although the difference between these two groups was not found statistically significant, our results showed that imipenem resistant strains were more susceptible to tigecycline. Resistant rates to other antibiotics were found to be 19 % to tetracycline, 41 % to trimethoprim/sulfamethoxazole, 75 % to levofloxacin, 78 % to amikacin, 87 % to gentamicin, 90 % to piperacillin/tazobactam, 92 % to ciprofloxacin, 93 % to cefotaxime, 94 % to cefepime, 95 % to ceftazidime and 100 % to aztreonam.

In this study, tigecycline was found as a very effective antibiotic against the isolates from hospital-acquired *A.baumannii* infections. Because of this feature, tigecycline appears to be a good alternative antibiotic, especially for the treatment of infections caused by imipenem-resistant *A.baumannii* strains.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, E-test, nosocomial infection, tigecycline

---

**İletişim adresi:** Mehmet Parlak, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

Tel: (0432) 216 47 11, GSM: (0505) 223 40 36

e-posta: mehmetparlak65@hotmail.com

Alındığı tarih: 18.02.2011, yayına kabul: 05.05.2011

\*XXXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No. PB-089 (7-11 Kasım 2010, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)

## GİRİŞ

Nonfermentatif, Gram-negatif bir bakteri olan *Acinetobacter baumannii* doğada, toprak ve sulara yaygın olarak bulunan fırsatçı bir patojendir<sup>(8,11)</sup>. *A.baumannii*, hastane ortamına yerleşerek yatan hastalarda nozokomiyal infeksiyonlara neden olabilmekte, yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda ventilatör ile ilişkili pnömoniler başta olmak üzere bakteriyemi, idrar yolu infeksiyonları, sekonder menenjit, cilt ve yara infeksiyonlarına yol açabilmektedir<sup>(22,24)</sup>. Nozokomiyal infeksiyonlarda sıklıkla izole edilen *A.baumannii* suşları karbapenemler dahil pek çok ilaca dirençlidir<sup>(10,20)</sup>. Son zamanlarda polimiksinler hariç tüm antibiyotiklere dirençli *A.baumannii* salgınları bildirilmektedir<sup>(17)</sup>. Bu durum, tedavide yeni seçenek ilaçların araştırılmasını zorunlu kılmaktadır<sup>(26)</sup>.

Yarı-sentetik bir tetrasiklin (glisilsiklin) olan tigesiklin, *A.baumannii* ile bazı dirençli Gram-negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde umut vermektedir<sup>(17)</sup>. Tetrasiklinlerin yeni jenerasyonu olan glisilsiklinler, tetrasiklin direncinin önlenmesi amacıyla geliştirilmiş semisentetik analoglardır<sup>(14,18)</sup>. Glisilsiklinlerin kullanıma sunulan ilk üyesi tigesiklidir. Tigesiklin, diğer glisilsiklinlere göre tetrasikline dirençli türlere çok daha etkili ve daha iyi tolere edilebilir görülmektedir<sup>(1,14,19)</sup>.

Çalışmada, hastane infeksiyonları arasında ilk sıralarda yer alan, çoklu ilaç direnci nedeniyle tedavisi ve kontrolü güç bir mikroorganizma olan *A.baumannii* suşlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009-Ağustos 2010 arasında laboratuvarımızda konvansiyonel yöntemlerle tanımlanan ve CDC kriterlerine göre<sup>(9,13)</sup> hastane infeksiyonu etkeni olarak kabul edilen 130 *A.baumannii* suşunun tigesiklin duyarlılıkları E-test yöntemi (AB bioMérieux, İsveç) ile belirlenmiştir. Bakterilerden 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyonlar hazırlanıp, taze hazırlanmış Müeller-Hinton agar besiyeri yüzeyine eki-

lererek E-test stripleri yerleştirilmiş ve plaklar 24 saat 37°C'de inkübe edildikten sonra, tigesiklin için bulunan MİK sonuçları, Food and Drug Administration'in (FDA) *Enterobacteriaceae*'lerde önerdiği ( $\leq 2$  mg/L duyarlı, 4 mg/L orta duyarlı ve  $\geq 8$  mg/L dirençli) kriterlere göre değerlendirilmiştir<sup>(7)</sup>. Diğer antibiyotiklere karşı duyarlılık durumları ise BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, A.B.D.) ile araştırılmıştır. Tüm suşlar için, MİK sonucuna göre orta duyarlı ve duyarlı olduğu belirlenenler, çalışılan o antibiyotiğe duyarlı olarak kaydedilmiştir. Tigesiklin direnci görülme oranı bakımından, imipeneme dirençli olan ve olmayan gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Z testi ile oran karşılaştırması yapılmıştır.

## BULGULAR

İzole edilen 130 *A.baumannii* suşunun elde edildikleri klinikler: Yoğun Bakım % 41, Göğüs Hastalıkları % 18, Pediatri % 17, Ortopedi % 5, Nöroloji % 5 ve diğer klinikler % 14 olarak tespit edilmiştir. *A.baumannii* suşlarının izole edildiği klinik örnekler Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** 130 *A.baumannii* suşunun izole edildiği klinik örnekler [n (%)].

Trakeal aspirat	64	(49)
Yara materyali	27	(21)
Kan	26	(20)
Balgam	7	(5)
Vajen sürüntüsü	3	(2)
BOS	2	(2)
İdrar	1	(1)

E-test yöntemiyle 130 izolatin 112'si (% 86) tigesikline duyarlı, 18'i (% 14) dirençli bulunmuştur. *A.baumannii* suşlarının % 50'sinin imipeneme dirençli olduğu gözlenmiştir. İmipeneme duyarlı suşlarda 12, dirençli suşlarda ise 6 tigesiklin dirençli suş olmak üzere imipenem dirençli suşlarda tigesiklin duyarlılığı daha yüksek oranda saptanmıştır. Ancak bu direnç oranları bakımından iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p < 0.05$ ). Suşların antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** 130 *A.baumannii* suşunun antibiyotiklere direnç oranları [n (%)].

Tigesiklin	18	(14)
Tetrasiklin	25	(19)
Trimetoprim/sulfametoksazol	53	(41)
İmipenem	65	(50)
Levofloksasin	97	(75)
Amikasin	101	(78)
Gentamisin	113	(87)
Piperasilin/tazobaktam	117	(90)
Siprofloksasin	119	(92)
Sefotaksim	121	(93)
Sefepim	122	(94)
Seftazidim	124	(95)
Aztreonam	130	(100)

## TARTIŞMA

Son yıllarda *A.baumannii*'ye bağlı morbidite ve mortalite oranlarındaki artış bu patojenin önemini arttırmıştır<sup>(5)</sup>. *A.baumannii* infeksiyonlarında yaygın olarak geniş spektrumlu betalaktam antibiyotikler ile karbapenemlerin kullanılması, bu antibiyotiklere karşı giderek artan direnç gelişimine neden olmaktadır<sup>(2,25)</sup>. Çoklu dirençli hastane infeksiyonları için tipik bir örnek olan *A.baumannii* izolatlarının neden olduğu infeksiyonlar ile antimikrobiyal direnç oranlarının giderek artış göstermesi ve tedavide yaşanan sorunlar, yeni tedavi seçeneklerinin denenmesini gerektirmiştir<sup>(2,17)</sup>.

Tigesiklin, başlıca çoklu ilaca dirençli suşlar olmak üzere *A.baumannii* infeksiyonların tedavisi için yeni umut veren ve klinik kullanıma en son giren antimikrobiyal ajanlardan biridir<sup>(4)</sup>. Tigesiklin ile yapılan çok sayıdaki çalışmada genellikle iyi sonuçlar bildirilmiştir. Yurtdışı kaynaklı çalışmalarda Pachón-İbáñez ve ark.<sup>(16)</sup>, imipeneme dirençli *A.baumannii* suşlarının % 92'sini tigesikline duyarlı olarak bildirmişlerdir. Ricciardi ve ark.<sup>(21)</sup> ise siprofloksasin, kloramfenikol, imipenem, levofloksasin, piperasilin ve piperasilin/tazobaktama dirençli *A.baumannii* suşlarının % 50'sini (MİK  $\leq$  2  $\mu$ g/ml) tigesikline duyarlı bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Gülhan ve ark.<sup>(12)</sup>, disk difüzyon yöntemiyle elde edilen zon çaplarının iki farklı kritere göre değerlendirildiği çalışmada tigesiklin direncini FDA'in *Enterobacteriaceae* için belirlediği disk difüzyon kriterleri ( $\geq$ 19 mm ve  $\leq$ 14 mm) kullanıldığında % 3, Jones ve ark.'nın kri-

terleri olan  $\geq$ 16 mm ve  $\leq$ 12 mm kabul edildiğinde ise % 1 oranında tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada *A.baumannii* suşlarının % 56'sında imipenem direnci de saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise Zer ve ark.<sup>(26)</sup>, yoğun bakım ünitesi hastalarından izole ettikleri 62 *A.baumannii* suşu için tigesiklin duyarlılığını (MİK  $\leq$  2  $\mu$ g/ml) % 80.6 olarak tespit etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada tigesiklin için elde ettiğimiz sonuçlar, hem ülkemiz hem de yurtdışı kaynaklı çalışmalarla uyum göstermektedir. *A.baumannii* izolatlarında tigesiklin direncinin E-test ve sıvı mikrodilüsyon metodu ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, E-testin duyarlılık oranlarını daha düşük tespit ettiği vurgulanmaktadır<sup>(15)</sup>. Bu nedenle çalışmamızda elde edilen tigesiklin direnç oranının daha az olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer antibiyotiklere karşı saptanan direnç oranları ise oldukça yüksek bulunmuştur. Suşların yarısının imipenem dirençli olduğu çalışmamızda, imipeneme duyarlı suşlarda 12, dirençli suşlarda ise 6 tigesiklin direnci saptanmıştır. Bu direnç oranları bakımından iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamış olsa da, imipenem dirençli suşlarda tigesiklin duyarlılığının daha yüksek oranda görülme eğilimi dikkat çekmiştir.

Tigesiklinden sonra en etkili antibiyotik olarak tetrasiklin ve trimetoprim/sulfametoksazol belirlenmiştir. Birçok çalışmada, *A.baumannii* için en etkili antibiyotik kolistin olarak bildirilmektedir. Ancak ciddi yan etkileri olan kolistin, kullanımı sorun olan bir antibiyotiktir. Gerektiğinde yan etkileri de göz önünde tutularak kullanılabilir<sup>(26)</sup>. Çetin ve ark.<sup>(23)</sup>, imipenem direncini % 67 olarak buldukları *A.baumannii* suşlarında en etkili antibiyotikleri sırasıyla tobramisin ve netilmisin olarak belirlerken, Eser ve ark.<sup>(6)</sup> YBÜ'deki hastalardan izole ettikleri suşlarda imipenem ve sefoperazon/sulbaktamı sırasıyla en etkili antibiyotikler olarak bildirmişlerdir.

*A.baumannii* izolatlarında antibiyotiklere direnç gelişimi son derece hızlıdır. Corbella ve ark.<sup>(3)</sup>, 1991 yılında kandan izole ettikleri *A.baumannii* suşlarının % 100'ünü imipeneme duyarlı bulmuşlar, 2000 yılında ise bu oranın % 50'ye düştüğünü göstermişlerdir. YBÜ'deki yanlış uygulamalar da antibiyotiklere direnç

gelişimine katkıda bulunur. Direncin önemli nedenlerinden biri de YBÜ'lerinde hasta başına kullanılan antibiyotik miktarının belirgin şekilde yüksek olmasıdır.

Çalışmada; hastane kökenli *A.baumannii* suşlarına karşı tigesiklin, % 86 oranı ile çok etkili bir antibiyotik olarak saptanmış, imipeneme direnç söz konusu olduğunda bu etkinliğin % 91'e yükseldiği görülmüştür. Ülkemizde yeni kullanıma giren tigesiklin bu özelliği ile, özellikle imipeneme dirençli *A.baumannii* suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif olarak görülmektedir.

### KAYNAKLAR

1. 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;46(3):892-5. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.3.892-895.2002> PMID:11850282 PMCID:127504
2. Candel FJ, Calvo N, Head J et al. A combination of tigecycline, colistin, and meropenem against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a renal transplant recipient: pharmacodynamic and microbiological aspects, *Rev Esp Quimioter* 2010;23(2):103-8. PMID:20559610
3. Corbella X, Montero A, Pujol M et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*, *J Clin Microbiol* 2000;38(11):4086-95. PMID:11060073 PMCID:87546
4. Çalık N, Akova M. Tigesiklin, *ANKEM Derg* 2007; 21(Ek 2):29-33.
5. Dent LL, Marshall DR, Pratap S, Hulette RB. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital, *BMC Infect Dis* 2010;10:196. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-196> PMID:20609238 PMCID:2909240
6. Eser ÖK, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Hasçelik G. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerin değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(1):75-80.
7. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *J Antimicrob Chemother* 2007;59(4):772-4. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm018> PMID:17353223
8. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management, *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(4):332-9. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e32833ae38b> PMID:20581674
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control* 1988;16(3):128-40. [http://dx.doi.org/10.1016/0196-6553\(88\)90053-3](http://dx.doi.org/10.1016/0196-6553(88)90053-3)
10. Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2009;63(4):775-80. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn555> PMID:19158109
11. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance, *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(3):219-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.024> PMID:20047818
12. Gülhan B, Nergiz Ş, Meşe S, Özekinci T, Atmaca S. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin için disk difüzyon yöntemiyle elde edilen zon çaplarının iki farklı kritere göre değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2009;23(2):78-81.
13. Horan TC, Andrus M, Dudek MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting, *Am J Infect Control* 2008;36(5):309-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002> PMID:18538699
14. Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Activities of the glycylicycline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(1):400-4. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.1.400-404.2003> PMID:12499224 PMCID:149011
15. Özgür Akın FE, Bayram A, Balcı İ. Çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklin direncinin saptanmasında disk difüzyon, E-test ve buyyon mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bült* 2010;44(2):203-10. PMID:20549954
16. Pachón-Ibáñez ME, Jiménez-Mejías ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachón J. Activity of tigecycline

- (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(11):4479-81. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.11.4479-4481.2004> PMID:15504889 PMCID:525443
17. Peleg AY, Potoski BA, Rea R et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report, *J Antimicrob Chemother* 2007;59(1):128-31. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl441> PMID:17082201
  18. Peterson LR. Antimicrobial activity and pharmacokinetics/pharmacodynamics of the novel glycylicycline, tigecycline, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(3):163-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.06.011> PMID:16105559
  19. Petersen 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(4):738-44. PMID:10103174 PMCID:89200
  20. Poirrel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(9):826-36. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x> PMID:16882287
  21. Ricciardi R, Ricciardi AM, Danzi G. In vitro activity of tigecycline against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates, *Infez Med* 2009;17(4):236-9. PMID:20046104
  22. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Hollis DG (Çeviren P.Zarakolu). *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella* ve diğer nonfermentatif Gram-negatif basiller, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) (Çeviri ed: A.Başustaoglu). *Klinik Mikrobiyoloji, 9.baskı*" kitabında s.770-802, Atlas Kitapçılık, Ankara (2009).
  23. Sesli Çetin E, Kaya S, Tetik T, Arıdoğan BC. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının örneklere göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2006;20(4):202-5.
  24. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy, *J Hosp Infect* 2009;73(4):355-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.03.032> PMID:19700220
  25. Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M, Tsakris A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities, *J Infect Dev Ctries* 2009;3(5):335-41. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.240>
  26. Zer Y, Özgür E, Namuduru M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):193-6.