ANKEM Derg 2007;21(1):42-45.

KAN KÜLTÜRÜNDEN İZOLE EDİLEN *BRUCELLA MELITENSIS* SUŞLARINA TİGESİKLİNİN İN-VİTRO ETKİNLİĞİ

Yasemin ZER*, Mustafa NAMIDURU, Rıza ÇAM****

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, GAZİANTEP
** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

ÖZET

Bruselloz kronik seyirli zoonotik bir hastalıktır. Türkiye'nin özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu yörelerinde oldukça yaygın rastlanan bu hastalıkta tedavideki yetersizlikler, nüksler ve kullanılan antibiyotiklere ait yan etkilerden dolayı yeni tedavi protokolleri araştırılmaktadır. Bu çalışmada tigesiklinin Brucella bakterilerine in-vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Kan kültürü örneklerinden Ocak-Ekim 2006 arasında 10 ayda 39 Brucella spp. suşu izole edilmiştir. Soyutlanan suşların tümü Brucella melitensis olarak tanımlanmıştır. Bu izolatlara tigesiklinin etkinliği E test (AB Biodisk) stripleri kullanılarak test edilmiştir.

Çalışmaya alınan suşların MİK değerleri <0.016-0.094 µg/ml olarak bulunmuş, bulunan MİK değerlerinin çok düşük olduğu görülmüştür. Birçok bakteriyel infeksiyonun tedavisinde etkili olarak kullanılan tigesiklinin brusellozda da kullanılabileceği, bunun klinik çalışmalarla da desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: *bruselloz tedavisi, E test, tigesiklin*

SUMMARY

In-vitro Activities of Tigecycline for *Brucella melitensis* Strains Isolated from Blood Cultures

Brucellosis is a chronic zoonotic disease. This infection is common mainly in the East and Southeast Turkey. Because the current treatment has disadvantages such as relapse and side effects, new treatment protocols are under investigation. The aim of this study is to evaluate in-vitro activities of tigecycline against Brucella melitensis strains.

All of 39 strains isolated in 10 months (January-October 2006) from blood cultures were identified as Brucella melitensis. Tigecycline activity against these isolates was tested by E test (AB Biodisk) strips. The MICs values for 39 blood isolates of B.melitensis were found as <0.016-0.094 µg/ml. It was determined that all isolates in this study have very low MIC values.

Based on these findings it seems that tigecycline, efficiently used for several bacterial infections, could also be used for brucellosis treatment and this probability should be investigated by clinical trials.

Keywords: *brucellosis treatment, E test, tigecycline*

GİRİŞ

Bruselloz, Akdeniz ülkeleri ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık karşılaşılan, endemik olmayan bölgelere uluslararası seyahatler ve infekte yiyeceklerle taşınabilen bir hastalıktır[9,13,25]. Bir zoonoz olan bruselloz, koyun, keçi, sığır gibi hayvanların etleri, süt ve süt ürünleri, infekte gebelik materyalleri ile insana bulaşabilmektedir. İnsanlarda ateş, kas ve eklem ağrıları, halsizlik gibi semptomlarla belirerek çeşitli organlarda lokalize infeksiyonlara sebep olabilmektedir[4,20,21,25].

Yazışma adresi: Yasemin Zer. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, GAZİANTEP
Tel.: (0312) 360 60 60/77373
e-posta: yaseminzer@hotmail.com
Alındığı tarih: 08.03.2007, revizyon kabulü: 20.03.2007

Brusellozda eradikasyon programları uygulanmasına rağmen hâlâ gelişmekte olan ülkelerde en sık rastlanan zoonozdur[16]. Dünya Sağlık Örgütünün 1986 yılında yayınlanan kılavuzuna göre bruselloz tedavisindeki altın standart 6 hafta süreyle doksisiklin ve rifampisin veya 6 hafta doksisiklin, 2-3 hafta streptomisin kombinasyonudur[24]. Bu tedavi rejimleri ucuz, komplikasyonları az protokoller olmasına rağmen, bazı dezavantajları yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasını gerektirmiştir. Belirtilen tedavi rejimleri ile brusellozda relapslara rastlanması, özellikle tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde rastlanan rifampisin direnci, streptomisine bağlı ototoksik ve nefrotoksik yan etkiler ve ilaçların farmakokinetik-farmakodinamiğindeki yetersiz veya uygunsuz özellikler yeni tedavi seçeneklerini araştırmayı zorunlu kılmıştır[18].

Tigesiklin, klasik tetrasiklinlerin semi-sentetik analoğu olup, glisilsiklin antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Bir çok bakteriyel infeksiyonun tedavisinde başarı ile kullanılabileceği gösterilmiştir[22]. Bu çalışmada tigesiklinin in-vitro olarak *Brucella melitensis*'e etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji birimine Ocak-Ekim 2006 aylarında gelen kan kültürü örnekleri BacT-Alert (bioMerieux) cihazında takip edilmiştir. Bu süre içerisinde gelen örneklerin 39'unda *Brucella* spp. soyutlanmıştır. Soyutlanan bakterilerin tanımlaması, klasik yöntemlerle[4] ve Vitec2 Compact (bioMerieux) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerden *Brucella* buyyonunda 1 McFarland bulanıklığında süspansiyonlar hazırlanarak, taze hazırlanmış % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar besiyerine yayılmış, tigesiklin E test stripleri yerleştirilecek 37°C'de 48 saat inkübe edilmiş ve MİK değerleri okunmuştur.

BULGULAR

Soyutlanan 39 *Brucella* suşunun tamamı *Brucella melitensis* olarak tanımlanmıştır. Suşların MİK değerleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo: *İzole edilen 39 B.melitensis suşunun MİK değerleri (µg/ml).*

	<0.016	0.016	0.023	0.032	0.047	0.064	0.094
Suş sayısı	11	5	7	7	6	1	2

TARTIŞMA

Bruselloz mortalitesi düşük (genellikle endokardite bağlı olarak ve % 2'nin altında), ancak morbiditesi oldukça yüksek bir hastalıktır[10,20]. Bakteri hücre içine yerleştiğinden infeksiyonun tedavisi uzun ve güçtür[25]. Tedavide DSÖ'nün önerisi ile uygulanan standart rejim, 6 hafta süreyle doksisiklin-rifampisin kombinasyonu veya 6 hafta doksisiklin, 2-3 hafta streptomisin kombinasyonudur[24]. Bu tedavi protokolleri ile hastalık yüksek oranda tedavi edilebilmektedir. Ancak ilaçların bazı dezavantajları, yeni ilaç seçeneklerinin araştırılmasını gerektirmektedir. Özellikle belirtilen rejimlerle yapılan tedavilerde relaps en sık rastlanan problemdir[18]. Tedavi edilen hastalarda tedaviden sonraki 12 ay içinde semptom ve/veya bulguların tekrarlaması veya kan kültürü pozitifliği nüks veya relaps olarak kabul edilir[3]. Standart tedavi protokolü olan doksisiklin-rifampisin kombinasyonu ile yapılan 6 haftalık tedavi sonrasında % 0-38.8 oranlarında relaps bildirilmiştir[1,2,3,14]. Bunun dışında diğer bir problem, ilaçlara bağlı yan etkilerdir. Tekrasiklin grubu ilaçlar gastrointestinal sistem semptomları (bulantı, kusma, epigastrik hassasiyet, retrosternal ağrı ve diyare), hipersensivite reaksiyonları (döküntü, fotosensivite gibi) ve kolestaz; aminoglikozidler böbrek fonksiyon bozuklukları, işitme ve denge problemleri; rifampisin, aminotransferaz yüksekliği ve trombositopeniye sebep olabilmektedir[5,7,23]. Bir diğer faktör de özellikle tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde rifampisine direnç olmasıdır[18]. Tüm bu faktörler gözönüne alınarak alternatif tedavi seçenekleri denenmek-

tedir.

Tigesiklin yapısal olarak minoksiklinin semi-sentetik bir derivesi olan bir glisilsiklindir. Ribozomlara bağlanarak etki gösterir ve kimyasal yapısı, çok geniş bir antibakteriyel spektrum ve tetrasiklin direnç mekanizmalarına dayanıklılık sağlar[6,22]. Tigesiklinin günümüzde tedavisi problem olan bir çok Gram negatif bakteride (çoklu dirençli *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri gibi), MRSA ve enterokoklarda çok etkili olduğu görülmüştür[11]. İlacın yarılanma ömrü 36 saattir. Uygulanma şekli günde iki doz intavenöz infüzyon şeklinde olmasına rağmen, yarılanma ömrünün uzun olması ve postantibiyotik etkisi nedeniyle günde tek doz kullanılması da yeterlidir[22].

Bruselloz tedavisinde alternatif olarak meropenem, pefloksasin, lomefloksasin ve azitromisin gibi bir çok antibiyotik denenmiş, ancak kimi zaman in-vitro, kimi zaman da in-vivo olarak etkili olmadıkları gözlenmiştir[8,12]. Tigesiklin de bruselloz tedavisinde akla gelen diğer bir seçenek olup, gelecekte bruselloz tedavisinde önem kazanacağı düşünülmektedir[17,18]. Tigesiklinin *Brucella*'lar üzerine etkisi tetrasiklinlere benzerdir. Ayrıca tigesikline antimikrobiyal direnç gelişimi daha zordur. Brusellozda tigesiklinle monoterapi farmakolojik olarak mümkün gibi gözükmektedir[18]. Fazla yan etkisi olmayan tigesiklinde bulantı ve kusma en sık rastlanan yan etkiler olarak bildirilmektedir[15,19]. Monoterapi ve günde tek doz olarak da verilse kullanımı kısıtlayabilecek en önemli faktör, yalnızca intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmasıdır. Bu, hastaların hospitalizasyonunu gerektirebilir.

Çalışmamızda tigesiklin için tüm suşlarda oldukça düşük MİK değerleri bulunmuştur. Özellikle in-vitro olarak bulunan bu sonuçların in-vivo olarak karşılaştırılması gerekmektedir. Tekli kullanımı, tedavi süresi, relaps oranı, komplikasyon gelişme oranları ve tedavi başarısı gibi değişkenlerin klinik olarak ispatı gereklidir. Çalışmamızda bulmuş olduğumuz in-vitro etkinlik, bu konuda hiçbir çalışmanın yapılmamış olması açısından önemli olup, bundan sonraki çalışmalara baz oluşturacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Akova M, Uzun O, Akalın HE, Hayran M, Unal S, Gur D: Quinolones in the treatment of human brucellosis: comperative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampicin, Antimicrob Agents Chomother 1993;37(9):1831-4.
2. Ariza J, Guidol F, Pallares R, Rufi G, Fernandez-Viladrich P: Comparative trial of rifampicin-doxycyclin versus tetracycline-streptomycin in therapy of human brucellosis, Antimicrob Agents Chemother 1985;28(4):548-51.
3. Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y, Doğanay M, İnan M: Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi, Klimik Derg 1995;8(1):13-6.
4. Baysal B: Brusella, "Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö (eds): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" kitabında s. 571-7, Güneş Kitapevi, Ankara (1999).
5. Bonnetblanc JM: Doxycycline, Ann Dermatol Venereol 2002;129(6-7):874-82.
6. Chopra I: Glycylcyclines: third-generation tetracycline antibiotics, Curr Opin Pharmacol 2001;1(5):464-9.
7. Cunha BA: Antibiotic side effects, Med Clin North Am 2001;85(1):149-85.
8. Domingo S, Gastearena I, Vitas AL et al: Comparative activity of azithromycin and doxycycline against Brucella spp. infection in mice, J Antimicrob Chemother 1995;36(4):647-56.
9. Doyle TJ, Bryan RT: Infectious disease morbidity in US region bordering Mexico, 1990-1998, J Infect Dis 2000;182(5):1503-10.
10. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Hoşoğlu S, Ayaz C: Brusellozlu 154 hastanın değerlendirilmesi, Dicle Tıp Fak Derg 2002;29(1):1-2.
11. Livermore DM: Tigecycline: what is it, and where should it be used?, J Antimicrob Chemother 2005;56(4):611-4.
12. Maletskaia OV: Efficacy of some new antibiotics in treating experimental brucellosis, Antibiot Khimioter 2002;47(11):13-7.
13. Memish ZA, Balkhy HH: Brucellosis and internal travel, J Travel Med 2004;11(1):49-55.
14. Montero MJ, Alberola I, Glez-Zarate P et al: Open, randomized therapeutic trial of six antimicrobial agents in the treatment of human brucellosis, Clin Infect Dis 1993;16(5):671-6.
15. Murray J, Wilson S, Klein S, Yellin A, Loh E: The clinical response to tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized patients, a phase 2 clinical trail, 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago (2003).
16. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E: Brucellosis, N Engl J Med 2005;352(22):2325-36.
17. Pappas G, Papadimimitriou P, Christou L, Akritidis N: Future trends in human brucellosis treatment, Expert

Opin Investig Drugs 2006;15(10):1141-9.
18. Pappas G, Solera J, Akritidis N, Tsianos E: New approaches to the antibiotic treatment of brucellosis, Int J Antimicrob Agents 2005;26(2):101-5.
19. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E, Tigecycline 200 Study Group: Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients, Clin Ther 2004;26(5):704-14.
20. Sümerkan B: Brucella türleri, "Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji" kitabında s.1647-52, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul (2002).
21. Taşova Y, Saltoğlu N, Şahin G, Aksu HS: Osteoarthricular involvement of brucellosis in Turkey, Clin Rheumatol 1999;18(3):214-9.
22. Ulusoy S: Tigesiklin, ANKEM Derg 2006;20(Ek 2):117-9.
23. Westphal JF, Vetter D, Brogard JM: Hepatic side-effects of antibiotics, J Antimicrob Chemother 1994;33(3):387-401.
24. World Health Organization: Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. Sixth report, Technical Report Series 740, WHO, Geneva (1986).
25. Young EJ: Brucella species, "Mandell G, Bennett JI, Dolin R (eds): Principles and Practice Infectious Diseases, 5.baskı" kitabında s.2386-93, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).