

KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINA TİGESİKLİN ETKİNLİĞİ

Mehmet ÜNLÜ, Gülhan VARDAR-ÜNLÜ, Aysel YAĞMUROĞLU,
Dilara YILDIRIM

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

ÖZET

Yeni bir glisilsiklin antibiyotik olan tigesiklin, *Staphylococcus aureus* suşları da dahil olmak üzere, birçok yaygın patojen mikroorganizmaya karşı *in-vitro* olarak etkinlik göstermektedir. Bu çalışmada, klinik örneklerden soyutlanan 100 metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve 100 metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşunun tigesikline direnci minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) yöntemi ile araştırılmıştır. Tigesiklinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri MRSA suşları için 0.12 µg/ml ve 0.25 µg/ml, MSSA suşları için 0.06 µg/ml ve 0.25 µg/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular, tigesiklinin hem MRSA hem de MSSA suşlarına karşı güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, *Staphylococcus aureus*, tigesiklin

SUMMARY

Tigecycline Activity on *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Clinical Specimens

Tigecycline, a new glycylicycline antibiotic, exhibits *in-vitro* activity against many common pathogens, including *Staphylococcus aureus* strains. In this study, tigecycline resistance of 100 methicillin resistant *S.aureus* (MRSA) and 100 methicillin susceptible *S.aureus* (MSSA) strains isolated from clinical specimens was investigated by minimum inhibitory concentration (MIC) method. MIC₅₀ ve MIC₉₀ values for tigecycline were determined as 0.12 µg/ml and 0.25 µg/ml for MRSA strains and as 0.06 µg/ml and 0.25 µg/ml for MSSA strains, respectively. These results demonstrate that tigecycline appears to have a strong antibacterial activity against both MRSA and MSSA strains.

Keywords: antibiotic resistance, *Staphylococcus aureus*, tigecycline

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, hastane ve toplumsal kaynaklı infeksiyonların başlıca nedenlerinden birisidir. Bireylerin derisinde ve burun deliklerinde kolonize olabilen ve popülasyonda önemli oranlarda taşınabilen *S.aureus*, deri ve yumuşak dokuda selülit, impetigo ve yumuşak doku apseleri gibi morbidite ve mortalitesi yüksek değişik infeksiyonlara neden olmaktadır^(8,17). Stafilokok infeksiyonlarının tedavisi için birçok antibiyotik bulunmasına rağmen, geçmiş yıllarda özellikle beta-laktam ve glikopeptid grubu antibiyotiklere direnç yüzdesinin artması teda-

vide güçlük yaratmaktadır. Bu dirençli suşların etken olduğu infeksiyonlarda kullanılacak olan sınırlı sayıda antibiyotik bulunmaktadır. Bu antibiyotiklerden biri olan tigesiklin, tetrasiklinlerin semisentetik analogu olan glisilsiklin antibiyotik grubunun ilk üyesidir^(7,18,20-22,27). Tetrasiklin direncinin üstesinden gelmek için geliştirilen tigesiklin, tetrasikline yapısal benzerlik göstermekle birlikte, bakterilerin geliştirdikleri ribozoma bağlanmayı engelleme ve özgül pompa sisteminin olmaması ile geniş spektrumlu aktivite gösterir^(10,28). Bu çalışmada, klinik örneklerden soyutlanan metisiline dirençli 100 *S.aureus* (MRSA) ve metisiline duyarlı 100

Yazışma adresi: Mehmet Ünlü, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS
Tel.: (0346) 219 10 10/2165, GSM: (0505) 779 60 90
e-posta: unlum@yahoo.com

Alındığı tarih: 19.11.2008, revizyon kabulü: 16.12.2008

S.aureus (MSSA) suşu olmak üzere toplam 200 *S.aureus* suşunun tigesikline direnci, minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) yöntemi ile saptanarak araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Her hastaya ait sadece bir suş olmak üzere, 2005-2007 yıllarında klinik örneklerden soyutlanan 100 MRSA ve 100 MSSA olmak üzere toplam 200 *S.aureus* suşu çalışmaya alınmıştır. Bakterilerin tanımlanması, koloni morfolojisi, üreme ve Gram boyanma özelliği, katalaz ve koagülaz testleri gibi klasik yöntemlerin yanı sıra, Phoneix (Becton Dickinson) sistemi de kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bakterilerin metisiline duyarlılık testleri, % 4 NaCl ve 6 µg/ml oksasilin (Sigma) içeren Mueller-Hinton besiyeri kullanılarak agar tarama yöntemi ile yapılmıştır⁽¹⁾. Tüm suşların MİK değerleri, buyyonda dilüsyon yöntemi ile katyon ayarlı taze hazırlanmış Mueller-Hinton buyyon (Becton-Dickinson) kullanılarak, CLSI kılavuzuna göre

saptanmıştır⁽⁹⁾. Tigesiklinin (Wyeth İlaçları AŞ, ABD) seri dilüsyonları, firmadan sağlanan 2 g "Tigecycline powder" kullanılarak, final konsantrasyonları 0.015 µg/ml - 16 µg/ml olacak şekilde steril distile su ile hazırlanmış, suşlar ekildikten sonra 35°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. *S.aureus* ATCC 29213 (MİK değeri 0.03-0.25 µg/ml) kullanılarak duyarlılık testinin doğruluğu değerlendirilmiştir⁽³⁰⁾. *S.aureus* için duyarlılık sınırı ≤ 0.5 µg/ml olarak kabul edilmiştir⁽³⁰⁾.

BULGULAR

Çeşitli klinik örneklerden (cerrahi yara materyali, kan, cerahat, kateter ucu, boğaz, idrar ve burun salgısı) soyutlanan 100 MSSA ve 100 MRSA suşu değerlendirmeye alınmıştır. MİK değeri aralığı MRSA suşlarında ≤0.015 µg/ml - 1 µg/ml, MSSA suşlarında ise ≤0.015 µg/ml - 0.5 µg/ml olarak saptanmıştır (Tablo 1). Tigesiklinin MİK₉₀ değerleri, MRSA ve MSSA suşları için 0.25 µg/ml olarak saptanmıştır.

Tablo 1. MSSA ve MRSA suşlarında saptanan tigesiklin MİK değerleri (µg/ml).

Mikroorganizma	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Suş sayıları ve MİK değerleri						
				0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1
MRSA	≤0.015-1.0	0.12	0.25	15	12	18	25	27	2	1
MSSA	≤0.015-0.5	0.06	0.25	11	27	25	21	13	3	-

TARTIŞMA VE SONUÇ

Metisilin direncine sahip ve beta-laktamaz enzimi üreten *S.aureus* suşlarının oluşturduğu infeksiyonların tedavisi son yıllarda giderek artan bir şekilde önemli sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Stafilokoklara karşı oluşan antibiyotik direnci yeni antibiyotiklerin denenmesine yol açmaktadır. Bu tip infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotikler oldukça sınırlı sayıdadır. Tigesiklin bu antibiyotiklerden biri olup, Türkiye'de 2008 yılında klinik kullanıma girmiştir. Tigesiklin, tetrasikline benzerlik gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotik olup, 30S ribosomal altbirime bağlanarak protein sentezi-

ni engeller^(20,21).

Çalışmamızda tigesiklinin, 0.25 µg/ml MİK₉₀ değeri ile MRSA ve MSSA suşlarına oldukça etkili olduğu saptanmıştır. Dünyada ve Türkiye'de 2001 yılından bu yana tigesiklin duyarlılığı birçok araştırmacı tarafından saptanmıştır (Tablo 2).

Sonuç olarak, tigesiklinin hastanemizde klinik örneklerden soyutladığımız *S.aureus* suşlarına karşı etkin ve tedavide kullanılacak yeni bir alternatif antibiyotik olduğu düşünülmektedir. Tedavi için kullanılan tigesikline direnç gelişimini engellemek amacıyla, antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları dikkate alınarak tedavi uygulanması gerekmektedir.

Tablo 2. Türkiye’de ve Dünyada yapılmış çalışmalarda *Staphylococcus aureus* kökenlerinde saptanan tigesiklin MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$).

Kaynak	Yıl	MRSA			MSSA		
		MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀
Altındış ve ark. ⁽²⁾	2007	≤0.12-0.5	0.5	0.5	-	-	-
Arslan ve ark. ⁽³⁾	2006	0.047-2	0.094	0.25	-	-	-
Azap ve ark. ⁽⁴⁾	2007	0.19-2	0.25	1.5	-	-	-
Biedenbach ve ark. ⁽⁵⁾	2001	≤0.015-1	0.06	0.25	0.03-1	0.12	0.25
Bouchillon ve ark. ⁽⁶⁾	2005	0.12-2	0.25	0.25	0.12-2	0.25	0.25
Fritsche ve ark. ⁽¹¹⁾	2005	0.03-1	0.12	0.5	0.03-1	0.12	0.5
Gales ve ark. ⁽¹²⁾	2008	≤0.06-1	0.12	0.25	≤0.06-1	0.12	0.25
Kaya ve ark. ⁽¹³⁾	2007	0.32-1	0.25	0.38	-	-	-
Ko ve ark. ⁽¹⁴⁾	2006	≤0.06-0.5	0.12	0.25	≤0.06-0.5	0.12	0.12
Kolonitsiou ve ark. ⁽¹⁵⁾	2005	0.016-0.5	0.06	0.109	≤0.06-0.38	0.07	0.11
Korten ve ark. ⁽¹⁶⁾	2007	0.63-0.5	0.12	0.5	-	-	-
Mendes ve ark. ⁽¹⁹⁾	2008	≤0.12- 1	≤0.12	0.5	-	-	-
Pankey ⁽²¹⁾	2005	≤0.06- 2	0.25	0.5	-	-	-
Sader ve ark. ⁽²³⁾	2005	≤0.016-1	0.12	0.25	0.03-2	0.25	0.5
Sader ve ark. ⁽²⁴⁾	2005	≤0.016-1	0.12	0.25	≤0.016-2	0.25	0.5
Sorlozano ve ark. ⁽²⁵⁾	2006	0.04-0.19	0.09	0.125	0.04-0.19	0.09	0.12
Souli ve ark. ⁽²⁶⁾	2006	-	0.12	0.5	-	0.12	0.5
Tunçkanat ve ark. ⁽²⁷⁾	2008	0.03-0.5	0.12	0.5	0.015-0.5	0.12	0.12
Waites ve ark. ⁽²⁹⁾	2006	0.03-0.5	0.12	0.5	0.015-0.5	0.12	0.12
Bu çalışma	2008	≤0.015-1	0.12	0.25	≤0.015-0.5	0.06	0.25

KAYNAKLAR

- Alfa MJ, Ongsansoy E, Hoban S et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Optimization of the agarscreen plate method, *Diag Microbiol Infect Dis* 1994;18(2):121-4.
- Altındış M, Şafak B, Demirdal T, Çetinkaya Z, Aktepe OC: Kan kültürlerinden izole edilen etkenlerde tigesiklin duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2007;21(3):171-4.
- Arslan U, Yüksekaya Ş, Işık F, Tuncer İ: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının linezolid ve tigesikline in-vitro duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2006;20(4):210-3.
- Azap OK, Timurkaynak F, Karaman S, Arslan H: In vitro activity of tigecycline against the multidrug-resistant bacteria isolated from burn patients, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(Suppl 2):S588.
- Biedenbach DJ, Beach ML, Jones RN: In vitro antimicrobial activity of GAR-936 tested against antibiotic-resistant gram-positive blood stream infection isolates and strains producing extended-spectrum beta-lactamases, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40(4):173-7.
- Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM et al: In vitro evaluation of tigecycline and comparative agents in 3049 clinical isolates: 2001 to 2002, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51(4):291-5.
- Bradford PA: Tigecycline: A first in class tygacycline, *Clin Microbiol Newsletter* 2004;26(21):163-8.
- Casey, AL, Lambert PA, Elliott TSJ: *Staphylococci*, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(Suppl):S23-32.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Gür D: Çeviri editörü): Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları, Onsekizinci Bilgi Eki, M100-S18, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti yayını, İstanbul (2008).
- Çalık N, Akova M: Tigesiklin, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):29-33.
- 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(3):195-201.
- Gales AC, Sader HS, Fritsche TR: Tigecycline activity tested against 11808 bacterial pathogens recently collected from US medical centers, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(4):421-7.
- Kaya O, Akcam F, Temel E: In vitro activity of tigecycline and linezolid against nosocomial MRSA strains, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(Suppl 2):S586.
- Ko KS, Song JH, Lee MY et al: Antimicrobial activity of tigecycline against recent isolates of respiratory pathogens from Asian countries, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55(4):337-41.
- Kolonitsiou F, Prattisi A, Spiliopoulou I, Karanika M: Antimicrobial activity of tigecycline and daptomycin against Gram-positive cocci: a multicent-

- re study in Greek hospitals, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(Suppl 2):S478.
16. Korten V, Söyletir G, Leblebicioğlu H, Usluer G, Dündar D: In vitro activity of tigecycline against pathogens from Turkey - TEST Program 2006, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(Suppl 2):S517.
 17. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Dele Davies H: Population based study of the epidemiology of and risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections, *J Infect Dis* 2003;187(9):1452-9.
 18. Lentino JR, Narita M, Yu VL: New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(1):3-15.
 19. Mendes RE, Sader HS, Deshpande L, Jones RN: Antimicrobial activity of tigecycline against community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates recovered from North American medical centers, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(4):433-6.
 20. Noskin GA: Tigecycline: A new glycycline for treatment of serious infections, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):303-14.
 21. Pankey GA: Tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):470-80.
 22. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT: In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936), *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(4):738-44.
 23. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, Fritsche TR: Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(3):203-8.
 24. 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(3):181-6.
 25. Sorlózano A, Gutiérrez J, Salmerón A et al: Activity of tigecycline against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Granada, Spain, *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(6):532-6.
 26. 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.
 27. Tunçkanat F, Sarıbaş Z, Ercis S: Metisiline dirençli stafilokok klinik izolatlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması, 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı s.216-7, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No:57, İstanbul (2008).
 28. Ulusoy S: Tigesiklin, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):117-9.
 29. Waites KB, Lynn B, Dowzicky MJ: Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecycline, a new glycycline antimicrobial, *J Antimicrob Chemother* 2006;50(10):3479-84.
 30. Wyeth Pharmaceuticals Inc.: Tygacil Product Insert, June 2005, Philadelphia (PA), <http://www.>