

## KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARINA TİGESİKLİN ETKİNLİĞİ

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

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

### ÖZET

Tigesiklin, yeni sınıf antibiyotiklerden olan glisilsiklinlerin ilk ticari üyesidir. Glisilsiklinler etkili Gram pozitif ve Gram negatif aktiviteyi olanaklı kılan yapısal değişikliklerle tetrasiklin antibiyotiklerin türevidir. Bu çalışmada, klinik örneklerden soyutlanan 100 *Escherichia coli* ve 100 *Klebsiella pneumoniae* suşunun tigesikline direnci minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) yöntemi ile araştırılmıştır. Tigesiklinin MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri *E.coli* suşları için 0.25 µg/ml ve 0.5 µg/ml, *K.pneumoniae* suşları için 0.5 µg/ml ve 1.0 µg/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular, tigesiklinin hem *E.coli* hem de *K.pneumoniae* suşlarına karşı güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, tigesiklin

### SUMMARY

#### Efficacy of Tigecycline to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Clinical Specimens

Tigecycline is the first commercially available member of the glycylicyclines, a new class of antimicrobial agents. The glycylicyclines are derivatives of the tetracycline antibiotics, with structural modifications that allow for potent Gram-positive and Gram-negative activity. In this study, tigecycline resistance of 100 *Escherichia coli* and 100 *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from clinical specimens was investigated using minimum inhibitory concentration (MIC) method. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values for tigecycline were determined as 0.25 µg/ml and 0.5 µg/ml for *E.coli* strains and as 0.5 µg/ml and 1.0 µg/ml for *K.pneumoniae* strains, respectively. These results demonstrate that tigecycline appears to have a strong antibacterial activity against both *E.coli* and *K.pneumoniae* strains.

**Keywords:** antibiotic resistance, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, tigecycline

### GİRİŞ

Tetrasiklin sınıfı antibiyotikler 1940'lı yılların sonlarından beri toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Tetrasiklinler grubunda minosiklin derivativesi olan tigesiklin (GAR-936), Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından 2005 yılında onaylanan ilk glisilsiklin antibiyotik olup, Gram pozitif ve *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* and *Proteus* türleri gibi bir çok

Gram negatif bakteriye in-vitro olarak etkinlik göstermektedir<sup>(5,7,15-19,23)</sup>. Tigesiklin geri dönüşlü olarak 30S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezleyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına karşı tigesiklin aktivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır<sup>(4)</sup>. Bu çalışmada, klinik örneklerden soyutlanan 100 *E.coli* ve 100 *K.pneumoniae* suşunun tigesikline direnci, minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) yöntemi ile saptanarak araştırılmıştır.

**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: 02.01.2009

## GEREÇ VE YÖNTEM

Her hastaya ait sadece bir suş olmak üzere, 2005-2007 yıllarında klinik örneklerden soyutlanan 100 *E.coli* ve 100 *K.pneumoniae* suşu çalışmaya alınmıştır. Bakterilerin tanımlanması koloni morfolojisi, üreme, Gram boyanma özelliği ve klasik yöntemlerin yanı sıra, Phoneix (Becton Dickinson) sistemi de kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm suşlar için MİK değerleri, buyyonda dilüsyon yöntemi ile katyon ayarlı taze hazırlanmış Muller Hinton buyyon (Becton-Dickinson) kullanılarak, CLSI kılavuzuna göre saptanmıştır<sup>(6)</sup>. Tigesiklinin (Wyeth İlaçları AŞ, ABD) seri dilüsyonları final konsantrasyonları 0.015-16 µg/ml olacak şekilde steril distile su ile hazırlanmış, suşlar ekildikten sonra 35°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. *E.coli* ATCC 25922 (MİK değeri 0.03-0.25 µg/ml) kullanılarak duyarlılık testinin doğruluğu değerlendirilmiştir<sup>(24)</sup>. FDA tarafından, *Enterobacteriaceae* üyeleri için tigesikline duyarlılık sınırı ≤ 2 µg/ml, direnç sınırı ≥ 8 µg/ml olarak tanımlanmıştır<sup>(24)</sup>.

## BULGULAR

Çeşitli klinik örneklerden (cerrahi yara materyali, kan, cerahat, kateter ucu ve idrar) soyutlanan 100 *E.coli* ve 100 *K.pneumoniae* suşu değerlendirmeye alınmıştır. MİK değeri aralığı, incelenen *E.coli* suşlarında ≤0.03-2.0 µg/ml, *K.pneumoniae* suşlarında ise ≤0.03-4.0 µg/ml olarak saptanmıştır (Tablo 1). Tigesiklinin MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri *E.coli* suşlarında sırasıyla 0.25 µg/ml ve 0.5 µg/ml, *K.pneumoniae* suşlarında ise sırasıyla 0.5 µg/ml ve 1.0 µg/ml olarak saptanmıştır. İncelemeye alınan tüm *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları tigesikline duyarlı bulunmuştur.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Tigesiklin, minosiklinden türetilen glisil-siklin grubunun ticari olan ilk üyesidir. Bakterinin 30S ribozomal alt birimine geri dönüşümlü olarak bağlanır ve protein sentezini inhibe eder. Yapısal olarak tetrasiklinlere benzerlik göstermesine karşın tigesiklin, tetrasikline karşı bakterilerin geliştirdikleri iki önemli direnç mekanizmasından etkilenmemektedir. Birinci direnç mekanizması olan tetrasikline özgül pompa mekanizması için tigesiklin zayıf substrat özelliği göstermektedir. İkinci direnç mekanizması olan ve bakteri ribozomlarında tetrasiklin bağlanmasını engelleyen Tet (M) proteininin neden olduğu değişiklikten tigesiklin etkilenmemekte ve ribozomlara bağlanabilmeyi sürdürmektedir.

Çalışmamızda tigesiklinin, *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına 0.5 µg/ml ve 1.0 µg/ml MİK<sub>90</sub> değerleri ile oldukça etkili olduğu saptanmıştır. Dünyada ve Türkiye'de 2001 yılından bu yana *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına karşı birçok araştırmacı tarafından saptanan tigesiklin duyarlılığı tablo 2'de sunulmuştur.

Bu çalışmada elde ettiğimiz verilere göre, klinik kullanıma son yıllarda giren bir antibiyotik olan tigesiklinin, hastanemizde klinik örneklerden elde ettiğimiz *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının etken olduğu infeksiyonlarda etkin olarak kullanılabilir bir antibiyotik olduğu düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- 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, Işık F, Tuncer İ: Klinik örneklerden

**Tablo 1.** *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında saptanan tigesiklin MİK değerleri (µg/ml).

Mikroorganizma	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	Suş sayıları ve MİK değerleri								
				0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0
<i>E.coli</i>	≤0.03-2.0	0.25	0.5	-	6	14	33	26	15	4	2	0
<i>K.pneumoniae</i>	≤0.03-4.0	0.25	1.0	-	2	4	25	34	21	11	2	1

**Tablo 2.** Türkiye’de ve Dünyada yapılmış çalışmalarda *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında saptanan tigesiklin MİK değerleri (µg/ml).

Kaynak	Yıl	Esherichia coli				Klebsiella spp.		
		GSBL	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
Altındış ve ark. <sup>(1)</sup>	2007	+/-	≤0.12-1	-	-	0.25-2	0.5	1
Arslan ve ark. <sup>(2)</sup>	2006	+	-	-	-	0.125-1.5	0.38	1
		-	-	-	-	0.09-0.75	0.25	1
Biedenbach ve ark. <sup>(3)</sup>	2001	+/-	0.06-2	0.12	0.25	0.06-4	0.25	1
Bouchillon ve ark. <sup>(4)</sup>	2005	+	0.25-2	0.25	1	0.25-8	1	2
		-	0.12-1	0.25	0.5	0.12-8	0.5	1
Fluit ve ark. <sup>(8)</sup>	2005	+/-	0.12-1	0.25	1	0.25-8	1	4
Fritsche ve ark. <sup>(9)</sup>	2005	+/-	0.12-2	0.12	0.5	0.12-1	0.5	1
Fritsche ve ark. <sup>(10)</sup>	2005	+/-	0.03-1	0.12	0.5	0.12-4	0.5	1
Gales ve ark. <sup>(11)</sup>	2008	+/-	≤0.03-1	0.12	0.25	≤0.03-4	0.25	1
Hoban ve ark. <sup>(12)</sup>	2005	+	-	0.25	0.5	-	1	2
		-	-	0.25	0.25	-	0.5	2
Karaoğlan ve ark. <sup>(13)</sup>	2008	+	0.64-4	0.5	1.0	0.125-2	0.5	2
Korten ve ark. <sup>(14)</sup>	2006	+/-	0.047-1	0.19	0.5	0.04-12	0.5	1
Mlatovic ve ark. <sup>(16)</sup>	2003	+/-	≤0.06-1	0.25	0.5	0.25-4	0.5	1
Sader ve ark. <sup>(20)</sup>	2005	+/-	≤0.12-2	≤0.12	0.25	≤0.12-8	0.5	1
Sader ve ark. <sup>(21)</sup>	2005	+/-	0.03-1	0.25	0.25	0.12-4	0.5	1
Souli ve ark. <sup>(22)</sup>	2006	+	0.06-1	0.12	0.5	0.25-4	1	2
		-	0.06-1	0.12	0.5	0.06-4	0.5	2
<b>Bu çalışma</b>	<b>2008</b>	<b>+/-</b>	<b>≤0.03-2</b>	<b>0.25</b>	<b>0.5</b>	<b>≤0.03-4</b>	<b>0.25</b>	<b>1</b>

soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin in-vitro aktivitesi, ANKEM Derg 2006;20(4):199-201.

- 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 tygecycline, Clin Microbiol Newsletter 2004;26(21):163-8.
- 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.
- Fluit AC, Florijn A, Verhoef J, Milatovic D: Presence of tetracycline resistance determinants and susceptibility to tigecycline and minocycline, J Antimicrob Chemother 2005;49(4):1636-8.
- Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN: Antimicrobial activity of tigecycline tested against organisms causing community-acquired respiratory tract infection and nosocomial pneumonia, Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):187-93.
- 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.
- Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program) Group; In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global tigecycline evaluation and surveillance trial (TEST Program, 2004), Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):215-27.
- Karaoğlan İ, Zer Y, Namıdur M: GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin in-vitro etkinliği, ANKEM Derg 2008;22(2):69-71.
- Korten V, Soyletir G, Leblebicioğlu H, Usluer G, Dünder D: In vitro activity of tigecycline against pathogens from Turkey - TEST Program 2006, Int J Antimicrob Agents 2007;29(Suppl 2):S517.
- Livermore DM: Tigecycline: what is it, and where should it be used?, J Antimicrob Chemother

- 2005;56(4):611-4.
16. Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit, AC: Activities of the glycylicycline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates, *J Antimicrob Chemother* 2003;47(1):400-4.
  17. Noskin GA: Tigecycline: A new glycylicycline for treatment of serous infections, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):303-14.
  18. Pankey GA: Tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):470-80.
  19. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT: In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936), *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(4):738-44.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. Ulusoy S: Tigesiklin, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):117-9.
  24. Wyeth Pharmaceuticals Inc.: Tygacil Product Insert, June 2005, Philadelphia (PA), <http://www.tygacil.com>.