

ACINETOBACTER BAUMANNII KLİNİK İZOLATLARININ TİGESİKLİN VE KARBAPENEME KARŞI İN VİTRO DUYARLILIKLARI*

IN VITRO TIGECYCLINE AND CARBAPENEM SUSCEPTIBILITIES OF CLINICAL ISOLATES OF ACINETOBACTER BAUMANNII

Saygın NAYMAN ALPAT¹, Aşkın Derya AYBEY², Filiz AKŞİT², İlhan ÖZGÜNEŞ¹,
Abdurrahman KİREMITÇİ², Gaye USLUER¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir. (snalpat@mynet.com)

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

ÖZET

Acinetobacter baumannii birçok hastanede nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Bu suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi zordur ve bu suşlar sıklıkla karbapenem direnci de dahil olmak üzere çok ilaca dirençlidir. Tigesiklin, glisilsiklinler adı verilen antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Bu antibiyotik çok sayıda gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmaya in vitro etkinlik göstermektedir. Bu çalışmada, klinik örneklerden izole edilen *A.baumannii* suşlarına karşı tigesiklin ve karbapenemlerin in vitro etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Ekim 2006-Haziran 2007 tarihleri arasında hastane enfeksiyonu gelişen hastalardan [pnömoni (n= 39), cerrahi alan enfeksiyonu (n= 32), bakteriyemi (n= 16), kateter enfeksiyonu (n= 6), idrar yolu enfeksiyonu (n= 5), peritonit (n= 1), göz enfeksiyonu (n= 1)] izole edilen 100 *Acinetobacter* suşu dahil edilmiştir. Her bir hastaya ait tek bir suş çalışmaya alınmıştır. Tigesiklin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri E-test (AB Biodisk, İsveç) ile belirlenmiştir. İzolatların karbapenemlere karşı direnç durumu disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmamızda, 100 izolatın hepsi (%100) tigesikline duyarlı bulunmuştur (MİK değerleri ≤ 2 µg/ml, MİK aralığı 0.032-1.5 µg/ml). İmipenem duyarlılığı toplam 95 suş için çalışılmış; 36 (%37.9)'sı duyarlı, 18 (%18.9)'i orta derecede duyarlı ve 41 (%43.2)'i dirençli olarak saptanmıştır. Meropenem duyarlılığı toplam 87 suş için araştırılmış ve 22 (%25.3)'sinin duyarlı, 9 (%10.3)'ünün orta derecede duyarlı, 56 (%64.4)'sının ise dirençli olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, tigesiklinin hastane kökenli *A.baumannii* suşlarına oldukça etkili olduğu bulunmuş ve karbapeneme dirençli *Acinetobacter* spp. ile gelişen enfeksiyonlarda bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, duyarlılık, tigesiklin, karbapenem.

* Bu çalışma, "8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri" Kongresi (2-4 Nisan 2008, İstanbul)'nde poster olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is a frequent cause of nosocomial infections in most hospitals. Management of infections caused by these strains is difficult, as the strains often display multiple drug resistance, including carbapenem. Tigecycline which is a glycylcycline derivative has antimicrobial activity against many gram-positive and gram-negative organisms. In this study, in vitro activity of tigecycline and carbapenems against clinical isolates of *A.baumannii* strains were investigated. A total of 100 *A.baumannii* isolates were collected from hospitalized patients with documented nosocomial infections [pneumonia (n= 39), surgical wound infection (n= 32), bacteremia (n= 16), catheter infection (n= 6), urinary tract infection (n= 5), peritonitis (n= 1), eye infection (n= 1)] between October 2006 and June 2007. Only one isolate per patient was included to the study. Minimum inhibitory concentrations (MIC) of tigecycline were determined by E-test (AB Biodisk, Sweden). Carbapenem resistance of *A.baumannii* strains were determined by disk diffusion method. All of the 100 *A.baumannii* isolates (100%) were found susceptible to tigecycline (MIC values ≤ 2 µg/ml; MIC ranges: 0.032-1.5 µg/ml). Imipenem susceptibility test was performed for 95 strains, and 36 (37.9%) were found sensitive, 18 (18.9%) were intermediate sensitive, and 41 (43.2%) were resistant. Meropenem susceptibility test was performed for 87 strains, and 22 (25.3%) were found sensitive, 9 (10.3%) were intermediate sensitive, and 56 (64.4%) were resistant. Since tigecycline is found quite effective on nosocomial *A.baumannii* isolates, it may be considered as a treatment alternative in infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, susceptibility, tigecycline, carbapenem.

GİRİŞ

Hastane enfeksiyonları, bütün klinik disiplinleri yakından ilgilendiren önemli bir enfeksiyon hastalıkları grubunu oluşturmaktadır. Yaşam süresinin uzaması, altta yatan hastalığı olan olguların modern tedavi olanaklarına kavuşması, invazif girişimlerin artması ve büyük cerrahi girişimlerin yaygın olarak uygulanmaya başlanması, hastane enfeksiyonlarının önemini bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de artırmaktadır¹.

Acinetobacter türleri çoklu ilaç direnci gösteren bir grup patojendir. *Acinetobacter* türlerinde beta-laktam direncinin temel sebebi OXA-türü beta-laktamazlardır. Bunlardan, özellikle OXA-51 türevleri, OXA-58 ve OXA-23'e sıklıkla rastlanmaktadır^{2,3}. Hastalarda antibiyotik ve özellikle solunum yolu kateteri gibi yabancı cisim kullanımının artması, *Acinetobacter* türlerinin yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon etkeni olarak daha fazla izole edilmesine sebep olmaktadır⁴. *Acinetobacter* türleri ülkemizde yoğun bakım servislerinde en sık rastlanan gram-negatif enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır⁵.

Tigesiklin, tetrasiklin grubundan bir glisilsiklidir ve minosiklinin sentetik bir türevidir. Etkisini protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe ederek göstermektedir⁶. Gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplarda dahil olmak üzere geniş bir etki alanına sahip olmasının yanı sıra, *Acinetobacter baumannii* dahil birçok dirençli mikroorganizmaya da etkili olduğu gösterilmiştir⁷⁻⁹.

Bu çalışmada, klinik örneklerden izole edilen *A.baumannii* suşlarına tigesiklin ve karbapenemlerin in vitro etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, 1000 yataklı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapıldı. Ekim 2006-Haziran 2007 tarihleri arasında pnömoni (n= 39), cerrahi alan enfeksiyonu (n= 32), bakteriyemi (n= 16), kateter enfeksiyonu (n= 6), idrar yolu enfeksiyonu (n= 5), peritonit (n= 1) ve göz enfeksiyonu (n= 1) tanısı alan hastaların klinik örneklerinden izole edilen toplam 100 *A.baumannii* suşu değerlendirildi. Her bir hasta için sadece tek bir suş alındı. Tigesiklinin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, E-test yöntemi ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda (AB Biodisc, İsveç) Mueller-Hinton agar kullanılarak belirlendi. Tigesiklin MİK duyarlılık sınırları olarak "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterleri esas alındı¹⁰. Testlerde kalite kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanıldı. Ayrıca, her izolat için Kirby-Bauer disk difüzyon metoduyla imipenem ve meropenem duyarlılığı test edildi¹⁰.

BULGULAR

Çalışmamızda, toplam 100 hastanın klinik örneklerinden izole edilen *A.baumannii* suşlarının tümü (n= 100) tigesikline duyarlı olarak saptanmıştır. Tigesiklin MİK değerlerinin dağılımına bakıldığında; 27 suşun 0.032-0.19 µg/ml, 43 suşun 0.25-0.50 µg/ml, 15 suşun 0.75 µg/ml, 11 suşun 1 µg/ml ve 4 suşun 1.5 µg/ml olduğu izlenmiştir.

İmipenem duyarlılığı toplam 95 suş için çalışılmış; 36 (%37.9)'sı duyarlı, 18 (%18.9)'i orta derecede duyarlı ve 41 (%43.2)'i dirençli olarak saptanmıştır. Meropenem duyarlılığı toplam 87 suş için araştırılmış ve 22 (%25.3)'ünün duyarlı, 9 (%10.3)'unun orta derecede duyarlı, 56 (%64.4)'sının ise dirençli olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Antimikrobiyallerin yoğun ve kontrolsüz kullanımı dirençli suşların artışına neden olmakta ve bu bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda çoğul antibiyotik direnci, önemli bir sorun oluşturmaktadır^{11,12}. *Acinetobacter* enfeksiyonlarında da en önemli sorun, bakterinin karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe dirençli olmasıdır¹³⁻¹⁵. Yapılan birçok çalışmada *Acinetobacter* türlerinde meropeneme karşı direncin imipeneme göre belirgin şekilde daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni olarak da meropenemin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerinin imipeneme göre daha yüksek olması gösterilmektedir^{16,17}. Bizim çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak meropenem direncinin imipeneme göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

A.baumannii'nin etken olduğu enfeksiyonlarda çoklu direnç, enfeksiyonu daha tehlikeli kılmaktadır. Bu durum tedavi için yeni alternatiflerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmaktadır. *A.baumannii* dahil birçok dirençli mikroorganizmaya karşı etkili olduğu gösterilen tigesiklin, yeni tedavi alternatiflerinden biridir^{18,19}. Ibanez ve arkadaşlarının²⁰ yaptıkları çalışmada imipeneme dirençli *A.baumannii* suşlarından %92'sinin tigesikline duyarlı olduğu bildirilmiştir. Venezia ve arkadaşları²¹ çoklu dirençli *A.baumannii* suşları ile yaptıkları çalışmada, suşların %22'sinin tigesikline duyarlı olduğunu saptamışlardır. Ersöz ve arkadaşlarının²² hastane enfeksiyonu etkenleri ile yaptıkları çalışmada, izole edilen *A.baumannii* suşlarının %80.6'sı tigesikline duyarlı olarak bulunmuştur. Zer ve arkadaşla-

rının²³ yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada, klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının %38.7'si imipeneme duyarlı iken %80.6'sı tigesikline duyarlı bulunmuştur. Çalışmamızda ise, izolatların tümünün (%100) tigesikline duyarlı olduğu saptanmıştır. Tigesiklin, karbapeneme dirençli *Acinetobacter* türleriyle gelişen enfeksiyonlarda bir tedavi seçeneği olabilir.

Tigesiklin MİK sınır değerleri *Enterobacteriaceae* için "Food and Drug Administration (FDA)" verilerine göre ≤ 2 µg/ml duyarlı, ≥ 8 µg/ml dirençli olarak belirtilmiştir. "British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)" kriterlerinde *Acinetobacter* için ≤ 1 µg/ml duyarlı, > 2 µg/ml dirençli olarak kabul edilmiştir. Timurkaynak ve arkadaşları²⁴ yanık ünitesinde yaptıkları bir çalışmada, klinik örneklerden izole edilen *A.baumannii* suşlarının tigesiklin MİK değerlerini ≤ 2 µg/ml olarak rapor etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada elde edilen MİK değerleri de yapılan diğer yurt içi çalışmalarla uyumlu olarak ≤ 2 µg/ml'nin altında saptanmıştır^{24,25}.

Sonuç olarak, karbapenem grubu antibiyotiklere her geçen gün direnç artışı gözlenmekte ve bu artış tedavide sıkıntılara yol açmaktadır. Diğer yandan tigesiklin çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* klinik izolatları üzerinde iyi bir in vitro aktiviteye sahiptir ve dirençli *Acinetobacter* türleri ile olan enfeksiyonlarda tercih edilebilecek bir antibiyotiktir.

KAYNAKLAR

1. Doğanay M, Ünal S (eds). Hastane Enfeksiyonları, s: 15. 2003. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
2. Chang HC, Wei YF, Dijkshoorn L, et al. Species-level identification of isolates of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex by sequence analysis of the 16S-23S rRNA gene spacer region. J Clin Microbiol 2005; 43: 1632-9.
3. Wang H, Guo P, Sun H, et al. Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 4022-8.
4. Bergogne Berezin E, Townner KJ. *Acinetobacter* spp., as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148-58.
5. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). J Hosp Infect 2007; 65: 251-7.
6. Ulusoy S. Tigesiklin. ANKEM 2006; 20(Ek 2): 117-9.
7. Bradford PA. Tigecycline: a first in class glycylcycline. Clin Microbiol Newsletter 2004; 26: 163-8.
8. Garrison MW, Neumiller JJ, Seter SM. Tigecycline: an investigational glycylcycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms. Clin Ther 2005; 27: 12-22.
9. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 185-92.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance antimicrobial susceptibility testing. M100-S17. 2007. CLSI, Wayne, Pennsylvania.
11. Bernards AT, Harinck HI, Dijkshoorn L, van der Reijden TJ, van den Broek PJ. Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 1002-4.
12. Wu TL, Ma L, Chang JC, et al. Variable resistance patterns of integron associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a surgical intensive care unit. Microb Drug Resist 2004; 10: 292-9.
13. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. Clin Infect Dis 1996; 22: 1026-32.
14. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. N Engl J Med 2008; 358: 1271-81.

15. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez Beltran J. Characterization of nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance. J Clin Microbiol 2000; 38: 3299-305.
16. Dueñas Díez AI, Bratos Pérez MA, Eiros Bouza JM, et al. Susceptibility of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex to imipenem, meropenem, sulbactam and colistin. Int J Antimicrob Agents 2004; 23: 487-93.
17. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. ANKEM 2010; 24: 28-33.
18. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? J Antimicrob Chemother 2005; 56: 611-4.
19. Arslan U, Işık F, Tuncer İ. Klinik örneklerden soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin in-vitro aktivitesi. ANKEM 2006; 20: 199-201.
20. Pachon Ibanez ME, Jimenez Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. Antimicrob Agent Chemother 2004; 48: 4479-81.
21. Navon Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 772-4.
22. Ersöz G, Akdağ A, Otağ F, Kaya A. Hastane infeksiyonu etkenlerinin tigesiklin duyarlılıkları. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 14-18 Mart 2007, Antalya. Klimik Dergisi 2007; 20 (Ek 1): 274.
23. Zer Y, Özgür Akın FE, Namıdur M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. Enfeksiyon Derg 2007; 21: 193-6.
24. Timurkaynak F, Arslan H, Kurt Azap Ö, et al. In vitro activity of tigecycline against resistant micro-organisms isolated from burn patients. Burns 2008; 34: 1033-6.
25. Akıncı E, Mumcuoğlu İ, Öngürü P. In vitro activity of tigecycline against *Acinetobacter baumannii* strains isolated from nosocomial infections. Turk J Med Sci 2008; 38: 583-6.