

Tigesiklinin *Francisella tularensis* Alttip *holarctica*'ya In Vitro Etkinliği; Doksisisiklin, Siprofloksasin ve Aminoglikozidlerle Karşılaştırılması*

In Vitro Activity of Tigecycline Against *Francisella tularensis* Subsp. *holarctica* in Comparison with Doxycycline, Ciprofloxacin and Aminoglycosides

Ayşegül ULU KILIÇ¹, Selçuk KILIÇ², Bekir ÇELEBİ², İrfan ŞENCAN³

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

¹ Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri, Turkey.

² Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ankara.

² Public Health Institution of Turkey, Department of Communicable Diseases Research, Ankara, Turkey.

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

³ Diskapi Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara, Turkey.

* Bu çalışma, 51. ICAAC Kongresi (9-11 Eylül 2011, Chicago)'nde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 28.05.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 11.09.2012

ABSTRACT

Francisella tularensis is the etiological agent of tularemia which is a zoonosis of the northern hemisphere. For decades, streptomycin was considered the drug of choice, despite possible side effects, and vestibular toxicity in particular. Alternatives are tetracyclines and chloramphenicol which are bacteriostatic agents that are associated with a considerable risk of relapse. The aim of the present study was to assess the in vitro susceptibility of *F.tularensis* subsp. *holarctica* bi-ovar II strains to tigecycline, a member of a new class of glycylcyclines. Fourteen *F.tularensis* strains isolated from patients in Central Anatolia region of Turkey were examined. Minimum inhibitory concentration (MIC) values of tigecycline, doxycycline, streptomycin, gentamicin, and ciprofloxacin were determined using the E-test method on glucose-cysteine blood agar plates. Interpretation of results was made according to CLSI clinical breakpoints. All strains were susceptible to the antibiotics traditionally used to treat tularemia. Tigecycline showed good in vitro activity to all the isolates (MIC range: 0.094-0.38 mg/L). In this study, tigecycline was more active than doxycycline against *F.tularensis* subsp. *holarctica* strains, according to MIC₅₀ (0.19 mg/L) and MIC₉₀ (0.25 mg/L) values. Doxycycline (MIC₉₀: 0.38 mg/L) showed good in vitro activity against all the isolates and MIC values interpreted according to the CLSI criteria for potential bioterrorism agents, have shown ranges below the breakpoint for sensitivity determination ($S \leq 4$ mg/L). Ciprofloxacin had the lowest MIC₅₀ and MIC₉₀ values. In case the other antibiotics can not be used or intravenous the-

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Ayşegül Ulu Kılıç, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 38039 Talas, Kayseri, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 352 437 4937, **E-posta (E-mail):** draysegululu@yahoo.co.uk

rapy is required, tigecycline may be an important therapeutic alternative agent. However, confinement of tigecycline in the treatment of multi-drug resistant bacterial infections, its parenteral way of administration and overall cost were considered as the major limitations of tigecycline in tularemia treatment.

Key words: *Francisella tularensis*; aminoglycosides; tigecycline; doxycycline; ciprofloxacin; antibiotic susceptibility.

Sayın Editör,

Tularemi, gram-negatif bir kokobasil olan *Francisella tularensis*'in etken olduğu zoonotik bir hastalıktır. Streptomisin ve tetrasiklin, birtakım yan etkilerine rağmen uzun yıllar tularemi tedavisinde tercih edilen ilaçlar olmuş; son zamanlarda ise kinolonlar, tedavide yer almaya başlamıştır^{1,2}. Tigesiklin tetrasiklinlerin en yeni üyesidir. Yeni semisentetik glisilsiklin olan bu antibiyotik ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılır³. Ülkemizde sıklıkla orofaringeal tipte görülen salgınlarda izole edilen etken *F.tularensis* alttîp *holarctica*'dır. Bu olgular daha hafif klinik seyir göstermekle birlikte mevcut antibiyotiklerle yapılan tedavilerde apseleşme ve süpürasyon gibi komplikasyonlara rastlanmaktadır⁴. Bu nedenle, alternatif tedavi seçeneklerinin araştırılması önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada, *F.tularensis holarctica*'nın sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlara ve tigesikline karşı antimikrobiyal duyarlılığın araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, 2009-2010 yıllarında lenf aspiratı ve boğaz sürüntü örneklerden izole edilen 14 *F.tularensis holarctica* suşu dahil edilmiştir. Tüm isolatlar biyokimyasal ve moleküler yöntemler ile doğrulanmış; eritromisin duyarlılığına göre biyotiplendirilmişlerdir. Beş antibiyotiğin (tigesiklin, doksisiklin, streptomisin, gentamisin ve siprofloksasin) minimal inhibisyon konsantrasyon (MLK) değerleri glukoz sistein kanlı agar plaklarında E-test yöntemiyle araştırılmış; sonuçlar CLSI önerilerine⁵ göre değerlendirilmiş ve tetrasiklin/doksisiklin için ≤ 4 mg/L, streptomisin için ≤ 8 mg/L, gentamisin için ≤ 4.0 mg/L ve siprofloksasin için ≤ 0.5 mg/L MLK değerleri duyarlı kabul edilmiştir. Çalışmamızda test edilen bütün suşlar, tularemi tedavisinde geleneksel olarak kullanılan bu antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. En düşük MLK değeri streptomisin için (MLK aralığı 0.75-1.5 mg/L), en yüksek MLK değeri ise gentamisin (MLK aralığı 0.094-0.25 mg/L) için saptanmıştır. Doksisiklinin tüm isolatlara karşı oldukça iyi aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (MLK aralığı 0.125-0.38 mg/L). Tigesiklinin de tüm isolatlara iyi aktivite gösterdiği izlenmiş (MLK aralığı 0.094-0.38 mg/L) ve MLK_{50} (0.19 mg/L) ile MLK_{90} (0.25 mg/L) değerleri dikkate alındığında *F.tularensis holarctica* suşlarına doksisiklinin (MLK_{50} 0.25 mg/L, MLK_{90} 0.38 mg/L) daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada siprofloksasinin tüm isolatlara karşı en yüksek aktiviteyi (MLK aralığı 0.008-0.016 mg/L) gösterdiği belirlenmiştir.

Tularemi tedavisinde aminoglikozidler, bakterisidal etkisine bağlı olarak tedavi başarısızlığı ve relapsın nadiren görüldüğu antibiyotiklerdir. Ancak oto- ve nefro-toksik yan etkileri, serum düzeyleri izleminin gerekliliği ve parenteral formülasyonlarının olması özellikle kırsal kesimde ve sınırlı kaynakların olduğu salgın durumlarında kullanımını kısıtlamaktadır^{1,2}. Kinolonlar, bakterisidal aktiviteleri, oral uygulanabilmesi, in vitro aktivitelerinin iyi olması ve ilaç seviyelerinin izlenmesine gerek olmaması nedeniyle son zamanlarda tedavide tercih edilen ilaç grubudur. Bu çalışmada, siprofloksasinin saptanan en düşük MLK değerleri ile tularemi tedavisinde etkin ve tercih edilecek ilaç olabileceği düşünülmektedir^{1,2}. Tetrasiklin ve doksisiklin, oral uygulanabilmesi, düşük toksitesi gibi aminoglikozidlere göre birçok avantajının olmasına karşın, bakteriyostatik etkileri nedeniyle yüksek relaps gözlenmektedir. Tigesiklin, iki önemli tetrasiklin direnç mekanizmasına (ribozomal korunma ve efluks) karşı geliştirilmiş intravenöz, geniş spektrumlu antibakteriyal bir ajandır. Komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tigesiklinin FDA (Food and Drug Administration) onaylı endikasyonlarıdır. Ayrıca, akciğer doku-unda serum konsantrasyonunu 2-8 kat aşan düzeylere ulaşması özelliği ile 2009 yılında toplum kökenli bakteriyel pnömoni tedavisinde FDA onay almıştır^{1,6,7}.

Tularemia, olguların %10-20'sinde atipik pnömoni şeklinde görülebilir ve bu ciddi form tedavi edilmediğinde yüksek mortalite oranına neden olur⁸. Düşük MLK değerleri dikkate alındığında tigesiklinin, pnömonik tularemia tedavisinde alternatif olabileceği düşünülmektedir; ancak klinik etkinliğinin belirlenmesi için kinolonlar ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırmalı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Tigesiklin, ayrıca tulareminin intraabdominal ve retrofaringeal abse gibi nadir komplikasyonlarında da tedavi alternatifi olarak göz önünde bulundurulabilir. Diğer yandan, ilacın parenteral yolla uygulanması, çok ilaca dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere korunması ve toplam tedavi maliyeti, tigesiklin tedavisini kısıtlayan unsurlardır.

KAYNAKLAR

1. Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. Ann N Y Acad Sci 2007; 1105: 378-404.
2. Yesilyurt M, Kılıç S, Celebi B, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strains isolated from humans in the Central Anatolia region of Turkey. J Antimicrob Chemother 2011; 66(11): 2588-92.
3. Taşova Y. Tetrasiklinden tigesikline. ANKEM 2010; 24(Ek 2): 36-44.
4. Ulu Kılıç A, Kılıç S, Sencan I, et al. A water-borne tularemia outbreak caused by *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* in Central Anatolia region. Mikrobiyol Bul 2011; 45(2): 234-47.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fifteenth Informational Supplement. M100-S15, 2005. CLSI, Wayne, PA.
6. Pankey GA. Tigecycline. J Antimicrob Chemother 2005; 56(3): 470-80.
7. Conte JE Jr, Golden JA, Kelly MG, et al. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. Int J Antimicrob Agents 2005; 25(6): 523-9.
8. Bellido-Casado J, Pérez-Castrillón JL, Bachiller-Luque P, et al. Report on five cases of tularaemic pneumonia in a tularaemia outbreak in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19(3): 218-20.