

# NOZOKOMİYAL İNFEKSİYON ETKENİ GRAM NEGATİF ÇOMAKLARA KİNOLON GRUBU BEŞ ANTİBİYOTİĞİN İN-VİTRO ETKİNLİĞİ

Bekir KOCAZEYBEK<sup>1</sup>, Abdullah AYYILDIZ<sup>1</sup>, Emine KÜÇÜKATES<sup>2</sup>,  
Özkan GÜLSOY<sup>1</sup>, Hüseyin ÇAKAN<sup>2</sup>, Aylin ORDU<sup>1</sup>

## ÖZET

1999 yılı içinde farklı klinik örneklerden üretilen 294 Gram negatif çomağın Sceptor (Becton Dickinson) cihazında tür tayinleri yapılmış, suşların beş kinolona duyarlılıkları NCCLS kriterlerine göre disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır.

Tüm bakterilere karşı etkinlik değerlendirildiğinde ilk sırayı % 84 ile levofloksasin (LEV) almış, onu % 83 ile ofloksasin (OFX), % 79 ile norfloksasin (NOR), % 75 ile siprofloksasin (SIP), % 45 ile pefloksasin (PEF) izlemiştir. OFX, LEV ve NOR'in % 100 oranı ile en fazla *Proteus* cinsi bakterilere etkin olduğu saptanmış, en fazla direnç ise PEF'e karşı % 87 ile *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında görülmüştür.

Kinolon grubu antibiyotiklerin etkinliklerinin PEF hariç % 80 dolayında olmasına karşın, çalışma ünitelerimizde yeni kullanıma giren LEV'e direnç oranının % 14 olması dikkat çekicidir. Bundan dolayı direnç gelişiminin engellenmesi için tedavi endikasyonunun çok dikkatli seçilmesi gerektiği ve diğer antibiyotiklerle kombinasyon ve döngümlü uygulamanın yararlı olacağı düşünülmüştür.

## SUMMARY

*The in-vitro efficiency of quinolone group antimicrobials to Gram negative rods isolated from nosocomial infections.*

The diagnosis of 294 Gram negative rods isolated from different clinical samples were performed in Sceptor (Becton Dickinson) device and the susceptibility of the strains against five quinolones were investigated by disk diffusion method according to NCCLS criteria.

When the efficiency against all bacteria were evaluated, levofloxacin (LEV) was the most efficient one by 84%, and it was followed by ofloxacin (OFX) by 83%, norfloxacin (NOR) by 79%, ciprofloxacin (CIP) by 75%, pefloxacin (PEF) by 45%. OFX, LEV and NOR were the most efficient agents against *Proteus* species with ratio of 100% and the highest resistance was seen against PEF in *Pseudomonas aeruginosa* strains with the ratio of 87%.

Although the efficiency of the quinolone group antibiotics except PEF were about 80%, the 14% resistance to LEV, which was used only recently in our clinics, was striking.

15. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (ANKEM)'nde sunulmuştur (5-10 Haziran 2000, Antalya).

1- Florence Nightingale Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şişli, İstanbul.

2- İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Haseki, İstanbul.

Therefore, we think that the choice of therapy indication should be done very carefully, and the use of antimicrobials alternatively or in combinations should be considered for the prevention of the development of resistance.

## GİRİŞ

1980'li yıllarda kinolon grubu antibakteriyel ajanlara flor atomunun eklenmesiyle daha geniş etki spektrumuna sahip olan florokinolonlar elde edilmiştir. Kinolon türevlerinden; SİP, NOR, OFX, PEF ve LEV Gram pozitif çomaklara ve *P.aeruginosa*'ya yüksek düzeyde etkilidirler. Florokinolonlar, oral alımı takiben yüksek emilim ve biyoyararlanıma sahip, dokulara iyi penetre olabilme özellikleri yanında ardışık tedavi (IV tedaviyi takiben oral alım) olanağıyla ideal bir farmakokinetik göstermektedirler. Bu yeni kinolon türevleri kimyasal yapıları nedeniyle bakteri hücrelerine kolaylıkla girebilmekte ve DNA giraz enzimini çok daha güçlü inhibe ederek bakterisid etki göstermektedirler (9). Florokinolon türevleri gerek ayaktan hastalarda, gerekse yatan ciddi infeksiyonu olan hastalarda yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (24).

Bu çalışmada kinolon türevlerinden OFX, SİP, NOR, PEF ve LEV'in hastanemizin cerrahi yoğun bakım ünitesi (CYBÜ)'den izole edilen toplam 294 nozokomiyal infeksiyon etkeni Gram negatif çomak suşuna in-vitro etkinlikleri araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 1998 - Aralık 1999 tarihleri arasında Florence Nightingale Hastanesi CYBÜ'nde yatan 202 hastadan alınan 99'u trakeal aspirat, 77'si idrar, 25'i kan, 17'si cerrahi yara sürüntüsü, 11'i deri sürüntüsü, altısı balgam, beşi intravasküler kateter ucu, dördü boğaz salgısı, ikisi doku parçası toplam 246 klinik örnekten üretilen 294 Gram negatif çomak (GNÇ) suşu araştırmaya alınmıştır. Suşların 93'ü *E.coli*, 55'i *P.aeruginosa*, 54'ü *Klebsiella pneumoniae*, 31'i *Acinetobacter* spp. (24 *A. baumannii*+7 *A.lwoffii*), 19'u *Proteus* spp. (14 *P.mirabilis*+5 *P.vulgaris*), 18'i *Enterobacter* spp. (10 *E.aerogenes*+8 *E.cloacae*), 12'si *Klebsiella oxytoca*, beşi *Serratia marcescens*, dördü *Stenotrophomonas maltophilia*, ikisi *Citrobacter freundii*, biri *Providencia stuartii* idi. İzolatların identifikasyonu Sceptor cihazında (Becton Dickinson) 430 no'lu Gram negatif panelinde yapılmıştır. Toplanan suşlara karşı beş kinolon grubu antibiyotigin in-vitro etkinliğinin saptanması National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'in 1999 yılında yayınlanan M100-S9 antibiyotik duyarlılık testi standartlarına göre Kirby-Bauer'in disk difüzyon yöntemiyle Mueller-Hinton agar besiyerinde yapılmıştır (21). *E.coli* ATCC 25922 ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 kontrol suşları olarak kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 294 Gram negatif suşun dağılımı ve kinolonlara duyarlılıkları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Nozokomiyal Gram negatif çomak suşlarının kinolon grubu beş antibiyotiğe duyarlılık deneyi sonuçları.

Suşlar	Ofloksasin			Siprofloksasin			Norfloksasin			Pefloksasin			Levofloksasin																				
	DU	OD	Dİ	DU	OD	Dİ	DU	OD	Dİ	DU	OD	Dİ	DU	OD	Dİ																		
<i>E.coli</i> (93)	83	3	7	8	80	86	4	4	9	10	83	3	7	8	61	66	2	2	30	32	85	91	1	1	7	8							
<i>P.aeruginosa</i> (55)	46	84	2	4	7	13	40	73	3	5	12	22	46	84	2	4	7	13	6	11	1	2	48	87	45	82	1	2	9	16			
<i>K.pneumoniae</i> (54)	47	87	2	4	5	9	41	76	2	4	11	20	46	85	1	2	7	13	20	37	1	2	33	61	46	85	1	2	7	13			
<i>Acinetobacter spp.</i> (31)	15	48	1	3	15	48	15	48	0	0	16	52	7	23	1	3	23	74	4	13	1	3	26	84	15	48	1	3	15	48			
<i>Proteus spp.</i> (19)	19	100			15	79	2	11	2	11	19	100	0	0	0	13	68	2	11	4	21	19	100	1	5	0							
<i>Enterobacter spp.</i> (18)	10	56	1	6	7	39	8	44	1	6	9	50	9	50	1	6	8	44	11	61	1	6	6	33	15	83	2	11	1	6			
<i>Klebsiella oxytoca</i> (12)*	12				11				1		12				10									11									
<i>S.marcescens</i> (5)*	4				4				1		4				3									4									
<i>S.maltophilia</i> (4)*	4				4						4				1									4									
<i>C.freundii</i> (2)*	2				2						2				2									2									
<i>P.stuartii</i> (1)*	1				1						1				1									1									
Toplam (294)	243	83	9	3	42	14	221	75	12	4	61	21	233	79	8	3	53	18	132	45	13	4	149	51	247	84	7	2	40	14			

\*: Az sayıda suş olduğundan son beş cinste oran değil sadece duyarlı suş sayısı bildirilmiştir. DU: Duyarlı; OD: Orta duyarlı; Dİ: Dirençli.

## TARTIŞMA

Günümüzde klinikte yaygın olarak kullanılan kinolonlar özellikle üriner sistem infeksiyonları, bakteriyel gastroenterit, enterik ateş, gonore, şankroid, kronik osteomyelit, diabetik ayak infeksiyonları, *P.aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilerin etken olduğu nozokomial infeksiyonlarda birinci seçenek veya alternatif olarak yerlerini almışlardır (1,2).

1980'li yıllarda yeni kinolonların kullanıma girmesi ve yoğun bir şekilde tedavide kullanılması üzerine Wiedmann ve Heisig (23) Avrupa'dan çok merkezli yaptıkları bir çalışmada 25 bin suşun nalidiksik asit ve diğer kinolonlara duyarlılık durumunu araştırmışlar ve sonuç olarak *P.aeruginosa* dışında diğer türlerde direnç saptamamışlardır. Aynı veriler Kresken ve arkadaşlarının (16,17) 12 Avrupa ülkesinden topladıkları 14 bin suşu içeren çalışma sonuçlarıyla da doğrulanmıştır.

1980'li yılların sonuna yaklaştıkça özellikle hastane kökenli *P.aeruginosa* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında gittikçe artan kinolon direncinin varlığını gösteren çalışmalar yayınlanmış, bu çalışmalarda kinolon türevleri arasında çapraz direncin varlığına da dikkat çekilmiştir (5,6). Özellikle SİP tedavisine bağlı olarak *P.aeruginosa* suşlarında % 9.5 direnç gelişimi saptanmıştır (17). Bakterilerde kinolon direncinin gelişmesinde rolü olan mutasyonlar, klinik olarak kinolonlara daha az duyarlı olarak bilinen *P.aeruginosa*, *S.aureus* ve *Campylobacter jejuni* gibi bakterilerde tek, kinolonlara daha duyarlı olan *Enterobacteriaceae* ailesi suşlarında ise en az iki mutasyonun bir arada bulunması şeklinde olduğu bildirilmektedir (23). Kinolon direnci genellikle hastane kökenli suşlarda saptanır. Toplumdan kazanılmış infeksiyonlardan izole edilen suşlarda ise kinolon direnci daha azdır. Kinolon direnci coğrafik bölgelere, infeksiyon bölgesine ve yıllara göre farklılık gösterebilir (3,7,8,20).

Araştırmamızda hastane kökenli, değişik infeksiyon bölgelerinden izole edilen 294 Gram negatif çomak (GNÇ) suşunda total kinolon direnç oranı % 24 olarak bulurken, özellikle yeni kullanıma giren LEV'in tüm suşlara karşı etkinliğinin ilk sırada olmasına karşın direnç oranının % 14'lerde olması, başta CYBÜ olmak üzere hastanemizde hemen hemen hiç kullanılmayan NOR direncinin % 21, PEF direncinin ise % 50 üstünde olması kinolon türevleri arasındaki çapraz direncin göstergesidir. LEV Gram pozitiflere daha fazla, Gram negatif bakterilere karşı ise diğer kinolonlar kadar etkilidir (7,13). Araştırmamızda OFX ve LEV'in etkinlik oranı *Enterobacter* spp. hariç diğer tüm GNÇ'lara karşı birbirine yakın bulunmuş, sadece *Enterobacter* spp.'de LEV etkinliği OFX'e göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Kliniğimizde uzun süredir sıkça kullanılan diğer kinolonlardan SİP'nin tüm GNÇ'lara etkinliği ise % 75 olarak tespit edilmiş, özellikle *Enterobacteriaceae* ailesinden *Proteus* spp. suşlarında diğer üç kinolonun (OFX, NOR, LEV) etkinliği % 100 olmasına karşın SİP etkinliği % 79 olarak tespit edilmiş, *Enterobacter* spp.'de bu etkinlik % 44'e düşmüştür. LEV ve OFX'in nonfermentatif GNÇ'lardan *P.aeruginosa*'ya etkinliği ise birbirine yakın (% 80'e karşı % 84 oranda) olarak tespit edilirken, SİP etkinliği % 73 gibi daha düşük bulunmuştur.

Literatürde (2,4,14) *Enterobacteriaceae* ailesinde florokinolon direncinin giderek artan bir problem olduğu bildirilmesine karşın, birçok merkezde *E.coli* ve *Proteus* spp.'da duyarlılığın yüksek oranda devam ettiği, buna karşın *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve *Serratia* spp.'de direnç oranlarının % 5 düzeyinde olduğu, *Providencia* türlerinde ise direnç doğru kaymanın olduğu bildirilmektedir. Matsuzaki ve arkadaşlarının (19) Japonya'da 1020 klinik izolatla yaptıkları araştırmada levofloksasin ve siprofloksasinin *Enterobacteriaceae* üyelerine benzer etkinlik gösterdiği, yine 2000 yılında bildirilen 3050 suşla

yapılan bir çalışmada enterik bakterilerin levofloksasin başta olmak üzere yeni kinolonlara karşı belirgin bir direnç olmadığı, duyarlılığın yüksek oranda olduğu, *P.aeruginosa*'da ise direncin yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Araştırmamızda *Enterobacteriaceae* ailesinde *Enterobacter* spp.'de % 35, non-fermentatif bakterilerden *Acinetobacter* spp.'de % 42, *Pseudomonas* spp.'de ise % 30 total kinolon direnci belirlenmiştir. Ülkemizde 1996 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'nde Aydın ve arkadaşlarının (3) idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen 119 *Enterobacteriaceae* suşu ile ilgili çalışmalarında oldukça düşük kinolon direnci saptandığı, çoklu kinolon direncinin sadece bir *E.coli* suşunda görüldüğü bildirilmiştir. 1997 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden bildirilen bir çalışmada erişkin hasta grubundan izole edilen *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. için SİP etkinliğinin sırasıyla % 77, % 86, % 74; OFX için ise % 70, % 90, % 87 olduğu bildirilmiştir (15). 1998 yılında Dicle Üniversitesi'nde 50 *E.coli* suşu ile yapılan bir çalışmada ise SİP % 90'lık etkinlik oranıyla ilk sırada saptanmıştır (10). Langtry ve Lamb (18) 3332 suşla yaptıkları bir çalışmada ofloksasin ve siprofloksasin aktivitesinin benzer olduğunu, diğer nonfermentatif bakterilerin levofloksasin dahil diğer kinolonlara fazla duyarlı olmadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmaya paralel olarak 1997 yılında Visalli ve arkadaşları (22), 2000 yılında da Milatadoviç ve arkadaşları (20) yaptıkları geniş serili çalışmalarda nonfermentatif GNÇ'lerin kinolonlara daha az duyarlı olduklarını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; geniş spektrumlu pek çok anti-bakteriyel ajanın yaygın ve uygun olmayan endikasyonlarda kullanımı sonucu hastanede bulunan bakterilerde gelişen direnç önemli bir sorun oluşturmaktadır. Dirençli suşların artışı için anti-bakteriyel ajanları, özellikle duyarlılığı düşük patojenlerin yol açtığı infeksiyonlarda kullanırken çok dikkatli olunması ve endikasyonun çok iyi belirlenmesi, daha da önemlisi ABD'de ve Kanada'da (12) hastalık kontrol ve önleme merkezlerinin anti-mikrobik ilaçlara karşı direnç gelişiminin durdurulmasına ilişkin stratejilerinde belirtildiği gibi, antibiyotik kullanımının azaltılmasına yönelik çok disiplinli ortak girişimlerin başlatılmasında yarar vardır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Altay G, Tulunay C: Ofloxacin'in antibakteriyel etkisi invitro ve invivo sonuçları, *Mikrobiyoloji Bül* 19:183 (1984).
- 2- Andriole VT: The quinolones, prospects "Andriole VT (ed): *The quinolones*, 2. baskı" kitabında s. 417, Academic Press Limited, London (1998).
- 3- Aydın D, Büyükbaba Ö, Anç Ö: İdrar yolu infeksiyonu etkeni *Enterobacteriaceae* suşlarında kinolon duyarlılığı, *ANKEM Derg* 10:19 (1996).
- 4- Cambau E, Gutmann L: Mechanisms of resistance to quinolones, *Drugs* 45 (Suppl 3):15 (1993).
- 5- Cunha BA: Antibiotic resistance: Control strategies, *Crit Care Clin* 8:309 (1998).
- 6- Cunha BA: Antibiotic resistance, *Drugs Today* 31:691 (1998).
- 7- Cunha BA: Quinolones: Clinical use and formulary considerations, *Advances In Therapy* 15 (1998).
- 8- Dalhoff A: Quinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Development during and clinical significance, *Infection* 22 (Suppl 2):S111 (1994).
- 9- DuPont HL, Corrado ML, Sabbaj J: Use of norfloxacin in the treatment of acute diarrheal disease, *Am J Med* 82(S4A):79 (1987).

- 10- Elçi S, Özerdem Akpolat N, Gül K: İdrar örneklerinden izole edilen E.coli suşlarının bazı kinolonlara duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12:86 (1998).
- 11- Fujiue Y, Kuwabara M, Muroki K, Kohara T, Itaha H, Yamasaki M, Sasaki M, Onimura K, Shigemitsu M, Kashiyaama S and Hiroshima Levofloxacin Susceptibility Surveillance Group; Results of antimicrobial susceptibilities of strains clinically isolated at 8 institutions in Hiroshima city to major oral antimicrobial drugs, mainly new quinolone drugs, *Jpn J Antibiot* 53:409 (2000).
- 12- Goldman DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, Schlosser J, Martone WJ: Hastanelerde antimikrobiyal ilaçlara dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasını ve yayılmasını önlemeye yönelik stratejiler, *JAMA* 276:440 (1996).
- 13- Isaacson DM, Fernandez JA, Frosco M: Levofloxacin a review of its antibacterial activity, *Antimicrob Agents Chemother* 1:391 (1996).
- 14- Köhler T, Pechere JC: Bacterial resistance to quinolones: mechanisms and clinical implications, "Andriole VT (ed): *The Quinolones*, 2. baskı" kitabında s. 117, Academic Press Limited, London (1998).
- 15- Köksal İ, Aydın K, Çaylan R: Erişkin ve çocuk hastalardan izole edilen bakterilerin kinolon ve diğer bazı antibiyotiklere duyarlılığının karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 11:127 (1997).
- 16- Kresken M, Hafner D, Mittermayer H, Verbist L, Bergogne-Bérézin E, Giamarellou N, Esposito S, Van Klingeren B, Kayser FN, Reeves D, and Study Group of the Paul Erlich Society for Chemotherapy, European Study Group Bacterial Resistance: Prevalence of antibiotic resistance in Europe, 1990, *6th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Abstract No: 308, Seville (1993).
- 17- Kresken M, Wiedemann B: Development of resistance to nalidixic acid and the fluoro-quinolones after the introduction of norfloxacin and ofloxacin, *Antimicrob Agents Chemother* 32:1285 (1988).
- 18- Langtry HD, Lamb HM: Levofloxacin: its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract, *Drugs* 56:487 (1998).
- 19- Matsuzaki K, Koyama H, Chiba A, Omika K, Harada S, Sato Y, Hasegawa M, Kobayashi I, Kaneko A, Sasaki J: In vitro activities of levofloxacin and other antibiotics against fresh clinical isolates, *Jpn J Antibiot* 52:571 (1999).
- 20- Milatovic D, Schmitz FJ, Brisse S, Verhoef J, Fluit AC: In vitro activities of sitafloxacin (DU-6859a) and six other fluoroquinolones against 8,796 clinical bacterial isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 44:1102 (2000).
- 21- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards of Antimicrobial Susceptibility Testing*, 9<sup>th</sup> informational supplement, 59-M100, NCCCL, Wayne (1999).
- 22- Visalli MA, Bajaksouzian S, Jacobs MR, Appelbaum PC: Comparative activity of trovafloxacin, alone and in combination with other agents, against Gram-negative nonfermentative rods, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1475 (1997).
- 23- Wiedmann B, Heisig P: Mechanism of quinolone resistance, *Infection* 22 (Suppl 2):73 (1994).
- 24- Wolfson JS, Hooper DC: The fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action and resistance and spectra of activity in vitro, *Antimicrob Agents Chemother* 28:581 (1985).