

KINOLONLARIN ÇEŞİTLİ BAKTERİLERE ETKİNLİĞİ*

Ülkü ALTOPARLAK¹, Serpil EROL², Zülal ÖZKURT²

ÖZET

Günümüzde toplum ve hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan kinolonlara karşı gün geçtikçe artan bir direnç söz konusudur. Bu çalışmada yıllardır kullanımda olan siprofloksasin ve ofloksasin ile, daha yeni kinolonlar olan levofloksasin ve moksifloksasinin çeşitli bakterilere karşı kendi hastanemize yönelik direnç profilini araştırmak amacıyla çeşitli kliniklerde yatmakta olan hastalardan izole edilen toplam 543 bakterinin bu kinolonlara karşı antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır.

Test edilen kinolonlara karşı en yüksek direnç *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'da saptanırken, *Proteus* ve *Serratia* suşlarında direnç tespit edilmemiştir. Stafilokok suşları içinde en yüksek kinolon direnci metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklarda (MRKNS) saptanmıştır. *Escherichia coli*, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) ve MRKNS için en düşük direnç siprofloksasine, diğer bakterilerde ise en düşük direnç moksifloksasine karşı saptanmıştır. *P.aeruginosa*'da moksifloksasin ve siprofloksasin eşdeğer bulunmuştur. Bazı çalışmalarda *Acinetobacter* suşlarına diğer kinolonlardan daha az aktif olduğu bildirilen moksifloksasin, çalışmamızda bu bakteriye diğer kinolonlardan daha etkili bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Kinolon direnci, Gram pozitif bakteri, Gram negatif bakteri

SUMMARY

In vitro activities of quinolones against various bacteria.

The resistance against quinolones commonly used in the therapy of nosocomial and community-acquired infections is becoming an increasing problem. In this study, we aimed to investigate the resistance rates of newly developed quinolones such as moxifloxacin and levofloxacin and older ones, ciprofloxacin and ofloxacin, against 543 pathogens isolated from various clinical samples of hospitalized patients in the Ataturk University Aziziye Hospital.

While the highest rate of resistance against tested quinolones was seen in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains, no resistance was observed in *Proteus* and *Serratia* strains. Methicillin resistant coagulase negative staphylococci (MRCNS) showed the highest rate of quinolone resistance in staphylococci. In *Escherichia coli*, methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and MRCNS strains, the lowest rate of resistance was detected against ciprofloxacin, in the other strains lowest rate of resistance was observed against moxifloxacin. Moxifloxacin and ciprofloxacin had similar activities against *Paeruginosa*. Moreover, in contrast to many studies, moxifloxacin was found to be the most potent quinolone for *Acinetobacter* strains.

Key words: Quinolone resistance, Gram-positive bacteria, Gram-negative bacteria

GİRİŞ

Kinolonlar sentez edildikleri sıraya ve antimikrobiyal etkinliklerine göre dört gruba ayrılırlar (19). Birinci kuşak kinolonlar *Enterobacteriaceae* ailesine etki göstermekte olup *P.aeruginosa* ve Gram pozitif bakterilere etkisizdirler. İkinci kuşak kinolonlar içerisinde yer alan ofloksasin ve siprofloksasin; klamidyaya, mikoplazma ve *Legionella* gibi atipik mikroorganizmalara ve *P.aeruginosa*'ya etkilidir. Oldukça geniş etki spektrumuna karşın bu grubun Gram pozitif (özellikle

Streptococcus pneumoniae'ya) ve anaerob bakterilere etkinlikleri sınırlıdır (10). Yeni kinolonlar olarak adlandırılan üçüncü ve dördüncü kuşak üyeleri *S.pneumoniae*'ya olan etkinlikleri nedeniyle solunum yolu kinolonları olarak da isimlendirilmektedirler. Bu iki grubun *P.aeruginosa*'ya olan etkinlikleri ikinci kuşağın üyelerine göre daha düşüktür. Ancak dördüncü kuşak kinolonların *S.pneumoniae*'ya etkileri üçüncü kuşaktan daha fazladır ve diğer gruplardan farklı olarak

* XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (30 Eylül - 5 Ekim 2002, Antalya).

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2- Klinik Bakterioloji ve Infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum.

Bacteriodes fragilis gibi anaeroblara da etkilidir (16,25). Ülkemizde kullanımda bulunan tek üçüncü kuşak kinolon levofloksasin ve tek dördüncü kuşak kinolon moksifloksasindir. Kinolonlar geniş etki spektrumları, kullanım kolaylığı ve kombinasyon tedavilerine uygunlukları nedeniyle günümüzde gerek toplum, gerekse nözokomiyal kökenli birçok infeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yaygın kullanım giderek artan bir direnç sorununu da beraberinde

de getirmektedir.

Bu çalışmada ülkemizde uzun yıllardır kullanılmakta olan ikinci kuşak kinolonlardan ofloksasin ve siprofloksasin ile henüz yeni olan levofloksasin ve moksifloksasinin kendi hastanemizde nozokomiyal infeksiyonlardan izole edilen çeşitli bakterilere karşı direnç profilinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Hastanesi'nde çeşitli kliniklerde yatmakta olan hastalardan izole edilen 442'si Gram negatif, 101'i Gram pozitif bakteri olmak üzere toplam 543 bakteri suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Bu izolatlar konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır (6,7,14,15). Non-fermentatif bakteriler API-20 NE (bioMérieux)

ile tiplendirilmiştir. Bakterilerin antibiyotik duyarlılığı NCCLS kriterlerine göre disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır (18). Moksifloksasinin zon çapı Comité de L'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie kriterlerine göre değerlendirilmiştir (4). Direnç oranlarının istatistiksel değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 543 izolattın; 118'i (% 21.7) *P.aeruginosa*, 72'si (% 13.3) *E.coli*, 62'si (% 11.4) *Enterobacter* spp., 62'si (% 11.4) *Klebsiella* spp., 58'i (% 10.7) *Citrobacter* spp., 42'si (% 7.7) MRSA, 31'i (% 5.7) *A.baumannii*, 27'si (% 5.0) *Proteus* spp., 21'i (% 3.9) MSSA, 19'u (% 3.5) MSKNS, 19'u (% 3.5) MRKNS, 12'si (% 2.2) *Serratia* spp. idi. Bu bakterilerin % 35.7'si idrar, % 20.7'si kan, % 15.8'i trakeal aspirat, % 12'si cerrahi yara, % 6.6'sı yanık yarası, % 9.2'si kateter, dren, bronkoalveolar lavaj, beyin omurilik sıvısı ve plevra sıvısı örneklerinden izole edilmiştir. İzole edilen suşların kinolonlara direnç oranları tabloda gösterilmiştir. Test edilen bakterilerde kinolonlara karşı en yüksek direnç *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* suşlarında saptanır-

ken, *Proteus* spp. ve *Serratia* spp. suşlarında kinolon direnci saptanmamıştır. *E.coli*, MRKNS ve MSSA suşlarında siprofloksasin direnci diğer kinolonlardan farklı bulunmamıştır ($p>0.05$). Yine *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve MRSA suşlarında moksifloksasin direnci diğer kinolonlardan farklı bulunmamıştır ($p>0.05$). MSKNS suşlarında ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasine % 5.3, siprofloksasine % 10.5 oranında direnç saptanmıştır ($p>0.05$). *P.aeruginosa* suşlarında da direnç açısından test edilen kinolonlar arasında anlamlı fark bulunamazken ($p>0.05$), *A.baumannii* suşlarında moksifloksasin direnci diğer kinolonlardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.02$) (Tablo).

Tablo. Çeşitli bakterilerin siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasine direnç oranları (%).

Bakteri	CIP	OFL	LEV	MOX	p (Ki-kare)*
<i>P.aeruginosa</i> (n:118)	36.4	45.8	37.3	36.4	>0.05
<i>A.baumannii</i> (n:31)	83.9	83.9	74.2	51.6	0.02**
<i>E. coli</i> (n:72)	19.4	20.8	20.8	20.8	>0.05
<i>Citrobacter</i> spp. (n:58)	10.3	10.3	10.3	6.9	>0.05
<i>Enterobacter</i> spp. (n:62)	41.9	38.7	38.7	32.3	>0.05
<i>Klebsiella</i> spp. (n:62)	9.7	9.7	9.7	6.5	>0.05
<i>Proteus</i> spp. (n:27)	0	0	0	0	>0.05
<i>Serratia</i> spp. (n:12)	0	0	0	0	>0.05
MSKNS (n:19)	10.5	5.3	5.3	5.3	>0.05
MRKNS (n:19)	36.8	52.6	52.6	47.4	>0.05
MSSA (n:21)	0	14.3	14.3	14.3	>0.05
MRSA (n:42)	33.3	33.3	33.3	28.6	>0.05

CIP: Siprofloksasin, OFL: Ofloksasin, LEV: Levofloksasin, MOX: Moksifloksasin.

* Kinolonlar arasındaki farklar için, **Moksifloksasinle diğerleri arasındaki fark için.

TARTIŞMA

Nalidiksik asit molekülünün modifikasyonu ile geliştirilen kinolonlar klinikte yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Ancak bu yaygın kullanımın kaçınılmaz sonucu olan direnç gelişimi günümüzde kinolon kullanımını sınırlandıran bir boyuta ulaşmıştır (5,21). Mikroorganizmalar, kinolonların hedef enzimleri olan DNA-giraz ve topoizomeraz 4'ün subünitlerini kodlayan genlerinde (*gyrA*, *gyrB*) kromozomal mutasyonlar ile veya hücre duvarı permeabilitesinde azalma sonucu başlıca iki mekanizmayı kinolonlara direnç geliştirebilirler. *GyrA* geni mutasyonları bakterilerde tüm kinolonlara karşı direnç oluşumundan, *gyrB* geni ise özellikle *P.aeruginosa* ve *E.coli*'deki kinolon direncinden sorumludur. Ancak *gyrB* mutasyonu ile ortaya çıkan direnç tüm kinolonlara karşı olmayabilir (1). DNA-giraz ve topoizomeraz 4'e birlikte etkili olan kinolonlarda direnç gelişimi için iki basamaklı mutasyon gerekmektedir ve çift mutasyon görülme sıklığı düşüktür. Tek mutasyon sonucu gelişen direnç siprofloksasin, ofloksasin ve norfloksasin gibi 2. kuşak kinolonlar arasında çapraz dirence neden olabilir. Yeni kinolonların ise farklı hedef noktalarına etkili olmaları ve bazı kinolonların topoizomeraz 2 ve 4'e birlikte etkili olmaları nedeniyle, yeni kinolonlar mutasyonlardan eşit oranda etkilenmez ve bu nedenle aralarında çapraz direnç görülmebilir (11,22). Moksifloksasin diğer kinolonlar ile karşılaştırıldığında topoizomeraz 2 ve 4'e birlikte etkili olması nedeniyle özellikle Gram pozitif bakterilerde dirençli suşların seleksiyonuna daha az neden olur (23). Geçirgenliğin değişmesine bağlı direnç Gram negatif mikroorganizmalarda görülür. Kinolonlar mikroorganizmalardan aktif pompa yöntemi ile de atılabilirler. Kinolonları direkt olarak parçalayan enzimler bugüne kadar bildirilmemiştir (11,12,20).

Çalışmamızda Gram pozitif bakterilere göre Gram negatiflerde kinolonlara karşı direnç daha fazlaydı (Tablo). İstatistiksel olarak diğer kinolonlardan farklı bulunmamış olmakla birlikte siprofloksasine karşı MSSA suşlarında direnç saptanmamıştır. MRKNS suşlarında siprofloksasin direnci (% 36.8) diğer kinolonlardan daha düşük, MSKNS suşlarında ise daha yüksek (% 10.5) bulunmuştur. Gram negatif bakteriler için *A.baumannii* hariç diğer suşlarda kinolonlar arasında direnç açısından fark bulunmamıştır. *A.baumannii* suşlarında ise moksifloksasin direnci (% 51.6) diğer kinolonlardan belirgin olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.02$). Pong ve ark. (21) siprofloksasin, ofloksasin ve moksifloksasin du-

yarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında tüm stafylokok suşlarında moksifloksasini, *Klebsiella* spp. suşlarında ofloksasini en etkili ajan olarak tespit ederlerken, *E.coli* suşlarında test ettikleri kinolonları eşdeğer etkili olarak saptamışlardır. Zhanel ve ark. (25) moksifloksasini de kapsayan yeni kinolonları in-vitro olarak test ettikleri çalışmalarında siprofloksasini *P.aeruginosa* suşlarına en etkili ajan olarak bulmuşlardır. Yine Barry ve ark. (2) *P.aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* ailesine ait üyelerde en etkili kinolonu siprofloksasin olarak saptamışlardır. Ling ve Tan (17) *Enterobacteriaceae* ailesine ait üyelerde moksifloksasin duyarlılığını % 88.6 olarak saptarlarken çalışmamızda bu oran % 81.2 olarak hesaplanmıştır. Yine aynı araştırmacılar moksifloksasini MRSA suşlarında az etkili bulmuşlardır. Tankovic ve ark. (24) *E.coli* suşlarında ofloksasin, siprofloksasin ve moksifloksasini eşdeğer etkili bulmuşlardır; bu sonuç sonuçlarımıza benzerdir. Hoogkamp-Korstanje ve Roelofs-Willemsse (9) siprofloksasine duyarlı olan *S.aureus* ve *S.epidermidis* suşlarında moksifloksasin ve levofloksasini % 100, siprofloksasine dirençli *S.aureus* suşlarında moksifloksasini % 75, levofloksasini % 8, *S.epidermidis* suşlarında ise moksifloksasini % 100, levofloksasini % 10 oranlarında etkili bulmuşlardır. Bassetti ve ark. (3) MRSA ve MSSA suşlarında moksifloksasin duyarlılığını % 100 olarak, siprofloksasine dirençli MRSA suşlarında ise % 36 oranında tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada MSKNS suşlarında siprofloksasinin etkinlik oranı % 95, moksifloksasinin % 97, MSKNS suşlarında moksifloksasinin % 77, siprofloksasininki % 60 olarak saptanmıştır. Jones ve ark. (13) klinafloksasin, grepafloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, ofloksasin, sparfloksasin ve trovafloksasini in-vitro olarak test ettikleri çalışmalarında, klinafloksasin, moksifloksasin, trovafloksasini tüm *S.aureus* suşlarında en etkili kinolonlar olarak tespit etmişlerdir. Heinemann ve ark. (8) *A.baumannii* suşları üzerinde levofloksasini moksifloksasinden, moksifloksasini ise siprofloksasinden daha etkili saptamışlardır.

Çalışmamızın sonucunda *A.baumannii* suşları dışında test edilen diğer bakterilerde kinolon direnci açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Hastanemizde çalışma gününe kadar hiç kullanılmamış olan moksifloksasine direnç oranlarının yıllardır kullanımda olan diğer üç kinolonunkine yakın olmasının, bu ajanlar arasındaki çapraz direncin bir sonucu olduğu düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Acar JF, Goldstein FW: Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1):567 (1997).
- 2- Barry AL, Fuchs PC, Brown SD: Antibacterial activity of moxifloxacin (Bay 12-8039) against aerobic clinical isolates, and provisional criteria for disk susceptibility tests, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18:305 (1999).
- 3- Bassetti M, Dembry LM, Farrel PA, Callan DA, Andriole VT: Antimicrobial activities of BMS-284756 compared with those of fluoroquinolones and β -lactams against gram-positive clinical isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 46:234 (2002).

- 4- Comité de L'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie: *Report (2000-2001)*.
- 5- Dalhoff A: Quinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Development during therapy and clinical significance, *Infection* 22:111 (1994).
- 6- Farmer JJ: Enterobacteriaceae: Introduction and identification, "PR Murray, EJ Baron, MA Pfaller, FC Tenover, RH Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 3. baskı" kitabında s. 457, ASM Press, Washington (1995).
- 7- Graevenitz AV: Acinetobacter, Alcaligenes, Moraxella, and other nonfermentative gram-negative bacteria, "PR Murray, EJ Baron, MA Pfaller, FC Tenover, RH Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 3. baskı" kitabında s. 520, ASM Press, Washington (1995).
- 8- Heinemann B, Wisplinghoff H, Edmond M, Seifert H: Comparative activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against epidemiologically defined Acinetobacter baumannii strains, *Antimicrob Agents Chemother* 44:2211 (2000).
- 9- Hoogkamp-Korstanje JAA, Roelofs-Willemsse J: Comparative in vitro activity of moxifloxacin against Gram-positive clinical isolates, *J Antimicrob Chemother* 45:31 (2000).
- 10- Hooper D: Quinolones, "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 404, Churchill-Livingstone, Philadelphia (2000).
- 11- Hooper D C: Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance, *Emerg Infect Dis* 7:337 (2001).
- 12- Hooper DC, Wolfson JS: Fluoroquinolone antimicrobial agents, *N Engl J Med* 324:384 (1991).
- 13- Joões ME, Visser MR, Klootwijk M, Heisig P, Verhoef J, Schmitz FJ: Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains, *Antimicrob Agents Chemother* 43:421 (1999).
- 14- Kiska DL, Gilligan PH: *Pseudomonas*, "PR Murray, EJ Baron, MA Pfaller, FC Tenover, RH Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 7. baskı" kitabında s. 517, ASM Press, Washington (1999).
- 15- Kloos WE, Bannerman TL: *Staphylococcus and Micrococcus*, "PR Murray, EJ Baron, MA Pfaller, FC Tenover, RH Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 3. baskı" kitabında s. 282, ASM Press, Washington (1995).
- 16- Leblebicioğlu H: Moksifloksasinin mikrobiyolojik etkinliği, *Flora* 7:3 (2002).
- 17- Ling ML, Tan PL: In vitro activity of moxifloxacin against local bacterial isolates, *Ann Acad Med Singapore* 30:607 (2001).
- 18- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing*; Ninth Edition: Approved Standard M2-A6. NCCLS, Villanova, PA (1999).
- 19- Owens RC Jr, Ambrose PG: Clinical use of the fluoroquinolones, *Med Clin North Am* 84:1447 (2000).
- 20- Paladino JA: Is more than one quinolone needed in clinical practice? *Ann Pharmacother* 35:1085 (2001).
- 21- Pong A, Thomson KS, Moland ES, Chartrand SA, Sanders CC: Activity of moxifloxacin against pathogens with decreased susceptibility to ciprofloxacin, *J Antimicrob Chemother* 44:621 (1999).
- 22- Sanders CC: Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolones, *Clin Infect Dis* 32 (Suppl 1):1 (2001).
- 23- Schedletzky H, Wiedemann B, Heisig P: The effect of moxifloxacin on its target topoisomerases from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 43 (Suppl B):31 (1999).
- 24- Tankovic J, Bachoual R, Ouabdeslam S, Boudjadja A, Soussy CJ: In-vitro activity of moxifloxacin against fluoroquinolone-resistant strains of aerobic Gram-negative bacilli and *Enterococcus faecalis*, *J Antimicrob Chemother* 43 (Suppl B):19 (1999).
- 25- Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, Smith H, Hoban DJ: A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections, *Drugs* 62:13 (2002).