

VANKOMİSİNE DİRENÇLİ ENTEROKOKLARDA MOKSİFLOKSASİN DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASI*

Halil YAZGI¹, Mustafa ERTEK², Serpil EROL², A. Esin AKTAŞ¹

ÖZET

Enterokoklar en önemli nozokomiyal bakteremi etkenleri arasında yer alır. Ayrıca artan çoğul antibiyotik direnci nedeniyle tedavi seçenekleri giderek azalmaktadır. Bir 8-metoksikinolon olan moksifloksasinin Gram pozitif bakterilere karşı etkinliğinin, siprofloksasin ve ofloksasin gibi ikinci kuşak kinolonlara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı vankomisine dirençli enterokok (VRE)'lerin moksifloksasin ve diğer bazı kinolonlara karşı in-vitro duyarlılığını araştırmaktır. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanelerinde yatmakta olan hastaların perianal sürüntü kültürlerinden izole edilen vankomisine dirençli 13 enterokok suşu çalışma kapsamına alınmıştır. İzole edilen tüm VRE suşlarının moksifloksasin, levofloksasin, siprofloksasin ve ofloksasine duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır.

Sonuç olarak vankomisine dirençli enterokoklardan moksifloksasine üç suş (% 23), siprofloksasin, levofloksasine iki suş (% 15) ve ofloksasine bir suş (% 8) duyarlı bulunmuştur. Değerlendirmeye aldığımız kinolonlar içinde moksifloksasin en etkili kinolon olarak bulunmuş olmasına rağmen, direnç oranının yüksek olması nedeniyle VRE suşları ile oluşan infeksiyonların ampirik tedavisinde kinolonlar alternatif antibakteriyal olmaktan uzak görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Moksifloksasin, kinolonlar, vankomisine dirençli enterokoklar

SUMMARY

Investigation of moxifloxacin sensitivity in vancomycin resistant enterococci.

Enterococci are among the important causes of nosocomial infections. Besides this, treatment options in its infections decrease gradually due to increasing multidrug resistance. It is reported that the effect of moxifloxacin, a 8-methoxyquinolone, against Gram positive bacteria is much more than that of second generation quinolones such as ciprofloxacin and ofloxacin. The aim of this study was to investigate the in-vitro sensitivity of VRE strains to moxifloxacin and some other quinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin). Thirteen VRE strains isolated from perianal swabs of patients from various clinics were included in the study. The sensitivities of these strains to the drugs mentioned above were investigated by the disk diffusion method.

Of the VRE strains tested, 3 (23 %) were found to be sensitive to moxifloxacin, 2 (15 %) to ciprofloxacin and levofloxacin and 1 (8 %) to ofloxacin. Although the moxifloxacin was found to be the most effective drug among the quinolones tested in this study, these drugs were not seemed to be a good choice in the empirical treatment of infections caused by VRE strains because of the high rate of resistance.

Key words: Moxifloxacin, quinolones, vancomycin resistant enterococci

GİRİŞ

Enterokoklar, uzun yıllar boyunca insanlarda infeksiyona neden olma potansiyeli yüksek olmayan normal flora elemanları olarak kabul edilmiştir (4). Günümüzde ise enterokokların nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasındaki yeri ve önemi giderek artmıştır. Enterokoklar, antimikrobiklere karşı direnç geliştirme bakımından oldukça yeteneklidirler. Yüksek düzey aminoglikozid direnci 1970'li yıllarda görülmeye

başlanmış, daha sonra yüksek düzey beta-laktam direnci, 1986'dan itibaren gittikçe artan vankomisin direnci görülmüş ve 2000 yılı sonlarında ise linezolid dirençli enterokok suşları bildirilmiştir (5,10,12). Türkiye'de ilk kez 1998 yılında vankomisine dirençli *E.faecium* suşu Vural ve ark. (18) tarafından, 2000 yılında vankomisine dirençli *E.faecalis* suşu Öngen ve ark. (14) tarafından izole edilmiştir.

* 30. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde sunulmuştur (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya).

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

Kinolonlar çeşitli infeksiyonların tedavisinde kullanılan Gram negatif ve pozitif bakterilere karşı etkili antimikrobiklerdir. Bakteriyel DNA'nın tamiri, transkripsiyonu ve duplikasyonu için gerekli olan bakteriyel DNA giraz enzimine bağlanmak ve onu inhibe etmek yoluyla antimikrobiyal etki gösterirler. Enterokoklara karşı tek başlarına kullanıldıklarında bakteriyostatiktirler. Kinolonlar beta-laktamaz üretiminden ve penisilin bağlayan proteinlerdeki değişikliklerden do-

layı oluşan direnç mekanizmalarından etkilenmezler (10). Moksifloksasinin Gram pozitif bakterilere karşı etkinliğinin, siprofloksasin ve ofloksasin gibi ikinci kuşak kinolonlara göre, daha fazla olduğu bildirilmektedir (9).

Çalışmanın amacı vankomisine dirençli enterokokların moksifloksasin ve diğer bazı kinolonlara karşı in-vitro duyarlılığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanelerinde yatmakta olan hastaların perianal sürüntü kültürlerinden üreyen Gram pozitif bakterilerin identifikasyonları safralı-eskülinli besiyerinde ve % 6.5 NaCl'li besiyerinde üreme, koyun kanlı agar'da hemoliz, katalaz testi ve API 20 Strep (BioMerieux) testleri ile yapılmıştır. İzole edilen enterokok suşlarının vankomisin direnci 6 µg/ml vankomisin içeren beyin-kalb infüzyon agar besiyerinde araştırılmıştır. Disk difüzyonla vankomisine dirençli bulunan suşlar için makrodifüzyon yöntemiyle vankomisin ve teikoplaninin minimum

inhibitör konsantrasyonları (MİK) belirlenmiştir. Ayrıca Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesinde tür tayini, MİK ve genotipik analiz yapılmıştır. Vankomisine dirençli bulunan tüm enterokok suşlarının moksifloksasin, levofloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Vankomisin, levofloksasin ve siprofloksasin duyarlılıkları NCCLS (13), ofloksasin SRGA (17) kriterlerine göre, moksifloksasin ise Barry ve ark.(1)'lerinin önerisine göre değerlendirilmiştir.

BULGULAR

İzole edilen enterokok suşlarından 13'ünde vankomisine direnç saptanmıştır. Bu suşların dokuzu *E.faecium*, üçü *E.faecalis* ve biri *E.gallinarum* olarak belirlenmiştir. Genotipik analiz sonucunda *E.gallinarum* dışındaki suşlarda VanA tipi direnç saptanmıştır. *E.faecalis* suşlarından biri test edilen dört kinolona da duyarlı bulunmuştur. Bir *E.faecium* suşu moksifloksasin, siprofloksasin ve levofloksasine duyarlı, of-

loksasine ise dirençli; bir *E.faecium* suşu sadece moksifloksasine duyarlı, test edilen diğer kinolonlara dirençli bulunmuştur. Kalan sekiz *E.faecium* ve iki *E.faecalis* suşu ise test edilen tüm kinolonlara dirençli olarak saptanmıştır. Vankomisine dirençli enterokokların moksifloksasin, levofloksasin, siprofloksasin ve ofloksasine duyarlılık durumları tabloda gösterilmiştir.

Tablo. 13 VRE suşunda çeşitli kinolonlara duyarlılık [n (%)].

Moksifloksasin	Levofloksasin	Siprofloksasin	Ofloksasin
3 (23)	2 (15)	2 (15)	1 (8)

TARTIŞMA

Enterokoklar düşük virülanslı mikroorganizmalar olmasına karşın günümüzde özellikle hastane kaynaklı infeksiyonların en önemli etkenlerinden biridir. Bu mikroorganizmalar nozokomiyal bakteremi etkenleri arasında üçüncü, üriner sistem infeksiyonları arasında ikinci sırada yer alırlar. Enterokokların önemli bir özelliği de birçok antimikrobiyale karşı intrensek ya da kazanılmış dirence sahip olmalarıdır (8). Bu direnç özellikleri nedeniyle enterokokların oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde önemli güçlüklerle karşılaşıl-

maktadır. Ayrıca artan çoğul antimikrobiyal direnci nedeniyle tedavi seçenekleri giderek azalmaktadır.

Moxifloksasin Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere etkili geniş spektrumlu bir antibakteriyeldir. Siprofloksasin ve ofloksasin gibi ikinci kuşak kinolonlara göre staflokok, streptokok ve enterokokları da kapsayan Gram pozitiflere ve anaeroplara karşı etkinliğinin daha iyi olduğu belirtilmektedir (9).

Basetti ve ark. (2)'nin E test yöntemiyle yaptıkları çalışmada 25 *E.faecalis* (4'ü VRE)'de moksifloksasine % 96, sip-

rofloksasine % 32 oranında ve 25 *E.faecium* (6'sı VRE)'da moksifloksasine % 64, siprofloksasine % 4 oranında duyarlılık saptanmıştır. Pong ve ark. (15) San Diego'da yaptıkları çalışmada 13 *E.faecalis* suşunda moksifloksasine, siprofloksasine ve ofloksasine % 92 oranında; 19 *E.faecium* suşunda moksifloksasine % 63, siprofloksasine % 26 ve ofloksasine % 11 oranında duyarlılık saptamışlardır. Bu çalışmada moksifloksasini enterokoklara karşı siprofloksasin ve ofloksasinden sekiz kat daha güçlü bulmuşlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan başka bir çalışmada enterokok türlerine karşı siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasinin in-vitro etkinliği araştırılmış ve enterokokların her üç kinolona da nisbeten dirençli (MIC₉₀ > 4 µg/ml) olduğu saptanmıştır (1). Blondeu ve ark. (3)'ları VRE suşlarında moksifloksasin ve levofloksasinin MIC₉₀ değerlerini, vankomisine duyarlı suşlara göre 8-64 kat daha yüksek olarak saptamışlardır.

Luh ve ark. (11)'ları 1996-1999 yılları arasında Tayvan'da agar dilüsyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada 64 vankomisine duyarlı enterokok suşunda siprofloksasine % 72, moksifloksasine % 92; 50 vankomisine dirençli *E.faecalis* suşunda siprofloksasine % 64, moksifloksasine % 82; 100 vankomisine dirençli *E.faecium* suşunda siprofloksasine % 17, moksifloksasine % 22 oranında duyarlılık bulmuşlardır. Çalışmamızda da vankomisine dirençli suşların çoğunluğu *E.faecium* olduğu için duyarlılık oranlarının bu çalışmada elde edilen oranlara benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz.

New York'da yapılan bir çalışmada vankomisine dirençli enterokok suşlarının tamamı siprofloksasin ve moksifloksasine (MIC 4->16) dirençli bulunmuştur (7). Tankovic ve ark. (16)'ları yüksek düzey siprofloksasin direncine sahip enterokok suşlarında ofloksasin, trovafloksasin ve moksifloksasine

karşı çapraz direnç geliştiğini saptamışlardır. Çalışmamızda da ülkemizde yeni kullanıma sunulmuş olmasına rağmen moksifloksasine direncin yüksek olması kinolonlar arasındaki çapraz direncin sonucu olabilir.

Ülkemizde Gönüllü ve ark. (6)'ları enterokok suşlarına siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, levofloksasin ve gemifloksasinin etkinliğini karşılaştırmışlar, beş kinolonun eşit etkinlikte olduğunu ve gemifloksasinin en düşük MIC₅₀ ve MIC₉₀ düzeyine sahip olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda vankomisine dirençli enterokoklardan moksifloksasine üç suş (% 23), siprofloksasine ve levofloksasine iki suş (% 15) ve ofloksasine bir suş (% 8) duyarlı bulunmuştur. Siprofloksasine, levofloksasine ve ofloksasine duyarlı bulunan suşların tamamı aynı zamanda moksifloksasine de duyarlıydı.

Sonuç olarak duyarlılık oranlarının düşük olması nedeniyle çalışma kapsamındaki diğer kinolonlar gibi moksifloksasin de VRE suşları ile oluşan infeksiyonların empirik tedavisinde alternatif bir antibakteriyal olmaktan uzak görünmektedir. Ancak VRE suşlarıyla yapılan bazı çalışmalarda kinolonlara (özellikle moksifloksasine) duyarlılık bildirilmiştir (2,11). Bu nedenle, sınırlı oranda da olsa, kinolonlara in-vitro duyarlı bulunan suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde moksifloksasin başta olmak üzere bu antibakteriyellerin kullanılabilirliği kamsındayız.

Teşekkür: Vankomisine dirençli enterokok kökenlerinin değerlendirilmesinde ve direnç genlerinin saptanmasındaki katkılardan dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Öğretim Üyelerinden Doç Dr Yeşim ÇETİNKAYA ŞARDAN ve Öğretim Görevlisi Dr Pınar ZARAKOLU'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1- 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).
- 2- Bassetti M, Dembry LM, Farrel PA, Callan DA, Andriole VT: Antimicrobial activities of BMS-284756 compared with those of flouoroquinolones and β-lactams against Gram-positive clinical isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 46:234 (2002).
- 3- Blondeau JM, Laskowski R, Bjarnason J, Stewart C: Comparative in vitro activity of gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin against 4151 Gram-negative and Gram-positive organisms, *Int J Antimicrob Agents* 14:45 (2000).
- 4- Çetinkaya Şardan Y: Enterokoklarla gelişen infeksiyonlar, *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 5:61 (2002).
- 5- Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP: Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid, *Lancet* 357:1179 (2001).
- 6- Gönüllü N, Aktaş Z, Şalcıoğlu M, Bal Ç, Ang Ö: Comparative in-vitro activities of five quinolone antibiotics, including gemifloxacin, against clinical isolates, *Clin Microbiol Infect* 7:499 (2001).
- 7- Hardy D, Amsterdam D, Mandell LA, Rotstein C: Comparative in vitro activities of ciprofloxacin, gemifloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, and other antimicrobial agents against bloodstream isolates of gram-positive cocci, *Antimicrob Agents Chemother* 44:802 (2000).
- 8- Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS: Multiple drug resistant enterococci. The nature of the problem and an agenda for the future, *Emerg Infect Dis* 4:239 (1998).
- 9- Joseph DC, Yao C, Robert C, Moellering JR: Antibacterial agents, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 7. baskı" kitabında s. 1474, ASM Press, Washington DC (1999).

- 10- Leclercq R, Derlot E, Duvall J, Courvalin P: Plasmid mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*, *N Engl J Med* 319:157 (1988).
- 11- Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, Pan HJ, Chen YC, Lu JJ, Wu JJ, Ho SW: Quinupristin-dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan, *Antimicrob Agents Chemother* 44:3374 (2000).
- 12- Moellering RC, Wennersten C, Medrek T, Weinberg AN: Prevalance of high level resistance to aminoglycosides in clinical isolates of enterococci, *Antimicrobial Agents Chemother* 1:335 (1970).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*; Eleventh Informational Supplement, M100-S11, NCCLS, Wayne, Pennsylvania (2001).
- 14- Öngen B, Gürler N, Akova M ve ark: First report of the clinical isolation of vancomycin resistant *E. faecalis* in Turkey, *Clin Microbiol Infect* 7 (Suppl 1):92 (2001).
- 15- 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).
- 16- Tankovic J, Bachoual R, Ouabdesselam 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).
- 17- The Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA) and its Subcommittee on Methodology (SRGA-M) (<http://www.ltkronoberg.se/ext/raf/raf.htm>).
- 18- Vural T, Şekercioğlu AO, Öğünç D ve ark: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg*;13:1 (1999).