

# ÇEŞİTLİ İNFEKSİYON ETKENİ OLAN METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOK SUŞLARINA KARŞI FLOROKİNOLONLARIN İN-VİTRO ETKİNLİĞİ

Turan GÜNDÜZ<sup>1</sup>, İpek MUMCUOĞLU<sup>2</sup>

## ÖZET

Ocak-2000 ile Aralık-2002 arasında yatırılarak tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 105 metisiline dirençli stafilocok (MRS) suşu değerlendirilmeye alınmıştır. Araştırılan 105 MRS suşunun, florokinolonlara duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiş ve NCCLS önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. İncelenen suşlarda levofloksasine % 9.5, siprofloksasine % 16.2, norfloksasine % 17.1, pefloksasine % 16.2 ve ofloksasine % 28.6 oranında direnç saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Metisiline dirençli stafilocok, florokinolon, antibiyotik direnci

## SUMMARY

*In vitro effectiveness of fluoroquinolones against methicillin-resistant Staphylococcus strains isolated from various infections.*

One hundred five methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS) strains, isolated from various clinical specimens of hospitalized patients between January 2000 and December 2002 were investigated. The susceptibility of these 105 MRS strains to fluoroquinolones are searched by Kirby-Bauer disk diffusion method and evaluated according to the recommendations of NCCLS. The resistance rates were as follows: 9.5 % for levofloxacin, 16.2 % for ciprofloxacin, 17.1% for norfloxacin, 16.2 % for pefloxacin and 28.6 % for ofloxacin.

**Key words:** Methicillin resistant *Staphylococcus*, fluoroquinolones, antibiotic resistance

## GİRİŞ

Stafilokokların nozokomiyal infeksiyonlara yol açması ve beraberinde çoklu antibiyotik direnci gelişmesinden dolayı metisiline dirençli stafilocok (MRS) suşlarının klinik önemi giderek artmaktadır. Özellikle cerrahi servisler ve yoğun bakım birimlerinde ciddi infeksiyonlardan sorumlu olan MRS'lar, tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere direnci de

beraberlerinde getirmeleri nedeniyle tedavide sorun oluşturmaktadırlar (17). Ocak 2000-Aralık 2002 arasında, çeşitli kliniklerde yatan hastalardan etken olarak izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarının florokinolonlara direnç oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000-Aralık 2002 arasında, Manisa Devlet Hastanesi'nde yatırılarak tedavi gören hastalara ait değişik klinik materyallerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarının florokinolonlara direnç oranları incelenmiştir. Saf kültür olarak izole edilen stafilocoklar ile idrar örneklerinde ml'de 10<sup>5</sup> koloni üzerinde üreme olanlar etken olarak kabul edilmiştir. Suşlar hücre morfolojisi, Gram boyanma

özelliği, katalaz testi ile tanımlanmıştır. Suşların metisiline duyarlılığını saptamada oksasilin (1 µg) diski kullanılmıştır. Stafilocokların siprofloksasin (5 µg), norfloksasin (10 µg), levofloksasin (5 µg) ve ofloksasin (5 µg) duyarlılıkları disk (Oxoid) difüzyon yöntemi ile NCCLS standartlarına göre incelenmiş ve değerlendirilmiştir (11). *S.aureus* ATCC 25923 suşu standart suş olarak kullanılmıştır.

1. Manisa Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Manisa.  
2. Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Manisa.

Tablo. 105 MRS suşunda florokinolonlara direnç oranları.

Antibiyotik	n (%)
Siprofloksasin	17 (16.2)
Norfloksasin	18 (17.1)
Levofloksasin	10 (9.5)
Perfloksasin	17 (16.2)
Ofloksasin	30 (28.6)

## BULGULAR

MRS infeksiyonlu hastaların yaş ortalaması 49.2±5.1 olup, hastalardan % 34.7 (26)'si kadın, % 65.3 (49)'ü erkek hastadır. 23 hastadan çift örnek alınmıştır. İzole edilen 105 MRS suşunun 10'u (% 9.5) levofloksasine, 17'si (% 16.2)

siprofloksasine, 18'i (% 17.1) norfloksasine, 17'si (% 16.2) pefloksasine ve 30'u (% 28.6) ofloksasine dirençli olarak saptanmıştır (Tablo).

## TARTIŞMA

Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonları dünyanın her yerinde artan sıklıkla bildirilmektedir (16). Metisiline dirençli suşlar beta-laktam grubu antibiyotiklerin tamamına dirençli olması ve diğer antibiyotiklere de yüksek oranda direnç göstermesi nedeniyle tedavide sorunlara yol açmaktadırlar (13). Metisiline dirençli stafilokoksik infeksiyonların varlığında glikopeptid antibiyotikler tercih edilecek ilaçlardır (2). Glikopeptid antibiyotikleri tolere edemeyen hastalarda ise florokinolonlar, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin veya minosiklin önerilmektedir (7). Ancak florokinolonların uygunsuz kullanımı sonucu, stafilokoklarda kinolon grubu antibiyotiklere karşı direncin arttığı bildirilmektedir. Özellikle hidrofilik florokinolonlara karşı direnç gelişiminde, *NorA* effluks proteinini kodlayan genin transkripsiyonunda artış olması rol oynamaktadır. Ayrıca stafilokoklarda kinolona karşı direnç gelişiminde DNA giraz A ve B alt birimleri ile topoizomeraz IV A alt birimini kodlayan genlerdeki mutasyonlar rol oynamaktadır. Topoizomeraz enziminde değişmeye yol açan mutasyonlar, kinolon grubu antibiyotiklere çapraz direnç gelişmesine neden olabilmektedirler (5,10,14).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; MRS'larda direnç oranlarının ofloksasin için % 9-88, norfloksasin için % 18 (6); siprofloksasin için ise % 4-87 arasında değiştiği bildirilmiştir (3,12), Demir ve ark. (4) ofloksasin direncini % 68, siprofloksasin direncini % 66 olarak bildirmişlerdir. Başka

bir çalışmada da norfloksasine % 76, siprofloksasine % 70, levofloksasine % 62 ve ofloksasine % 76 gibi yüksek oranlarda direnç bulunmuştur (1).

Yurt dışında yapılmış olan çalışmalarda da, ülkeler arasında farklılıklar olmasına rağmen, kinolonlara direncin giderek artmakta olduğu görülmektedir (13). ABD'de yapılmış olan bir çalışmada MRSA'larda siprofloksasin direnci % 7 - % 83, levofloksasin direnci % 77, ofloksasin direnci % 79 oranında bildirilmiştir (17). İspanya'da yapılmış olan bir çalışmada siprofloksasin için % 25.7 (9), Çin'de yapılmış olan bir çalışmada siprofloksasin için % 11.4, levofloksasin için % 4.1 oranında direnç bildirilmiştir (8). 1991'de MRSA suşlarında siprofloksasine direncin % 25 olduğu bir hastanede ilacın kullanıma girmesi ile direncin 1994-95'de % 90'a yükseldiği bildirilmiştir (15).

Çalışmamızda MRS'larda levofloksasine % 9.5, siprofloksasine % 16.2, norfloksasine % 17.1, pefloksasine % 16.2 ve ofloksasine % 28.6 oranında direnç saptanmıştır. Çalışmamızda bulduğumuz değerler ülkemizde ve yurt dışında yapılmış olan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmalar kinolon grubu antibiyotiklere direncin hızla arttığını göstermektedir.

Sonuç olarak; MRS'larda saptanan yüksek orandaki kinolon direnci nedeniyle, bu grup antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılmasında daha seçici davranılması gerektiği düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

- 1- Abut LI, Durmaz B, Tekerekoğlu MS, Taştekin N: Yatan hastalardan izole edilen stafilokokların florokinolonlara direnci, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 8:201 (2001).
- 2- Arman D: Vankomisin ve diğer glikopeptid antibiyotikler, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s.173, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).

- 3- Büyükbaba Ö, Nakipoğlu Y, Katrancı H, Derbentli Ş, Gürler N: S.aureus suşlarında çeşitli antibiyotiklere ve klorheksidine direnç, *ANKEM Derg* 12:70 (1998).
- 4- Demir M, Kaleli İ, Cevahir N, Mete E: Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan Staphylococcus aureus suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 17:56 (2003).
- 5- Kaatz GW, Seo SM: Mechanism of fluoroquinolone resistance in genetically related strains of Staphylococcus aureus, *Antimicrob Agents Chemother* 41:2733 (1997).
- 6- Kocabeyoğlu O, Keskin K, Koşan E, Birinci İ, Fidan A: Metisilin rezistan stafilokokların bazı kinolon ve aminoglikozidlere dirençliliği, *ANKEM Derg* 8:98 (1994).
- 7- Lowy FD: Staphylococcus aureus infections, *N Engl J Med* 339:520 (1998).
- 8- Ma Y, Li JY, Yao L, Zhang L, Hu CQ, Jin SH: Antimicrobial resistance of Staphylococcus aureus isolates from inpatients of departments of internal medicine, surgery, and pediatrics and intensive care unit, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 10:382 (2003).
- 9- Martinez FC, Manas PM, Ballesteros JP, Martinez AC: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Present prevalence in an area in southern Spain, *Rev Esp Quimioter* 15:264 (2002).
- 10- Munoz-Bellido JL, Manzanares MAA, Andres JAM et al: Efflux-pump-mediated quinolone resistance in Staphylococcus aureus strains wild type for gyrA, gyrB, grlA and norA, *Antimicrob Agents Chemother* 43:354 (1999).
- 11- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Approved Standard M2-A5 and M100-S7, NCCLS, Wayne (2002).
- 12- Özyurt M, Albay M, Taner S, Saraçlı A, Kısa Ö, Gün H: Hastane enfeksiyonlarında izole edilen MRSA suşlarında siprofloksasin ve çoklu antibiyotik direnci, *Hastane Enfeksiyon Derg* 1:55 (1997).
- 13- Panlilio AL, Henterson S, Tolson JS, Mantene WJ: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in U.S. hospitals 1975-1991, *Infect Control Hosp Epidemiol* 13:582 (1992).
- 14- Tanaka M, Zhang YX, Ishida H, Akasaka T, Sato K, Hayakawa I: Mechanisms of 4-quinolone-resistant Staphylococcus aureus isolates from Japan and China, *J Med Microbiol* 42:214 (1995).
- 15- Utili R, Tripodi MF, Rosario P et al: Different susceptibility of coagulase positive and coagulase negative staphylococci to ciprofloxacin, *New Microbiol* 19:309 (1996).
- 16- Vatapoulos AC, Katapothaki V, Legakis NJ: Bacterial resistance to ciprofloxacin in Greece. Results from the national electronic surveillance system, Greece, network for the surveillance of antimicrobial resistance, *Emerg Infect Dis* 5:471 (1999).
- 17- Verhoef J, Schmitz F-J: Staphylococcus and other Micrococcaea: "Armstrong D, Cohen J (eds): *Infectious Disease*, 1. baskı" kitabında, s. 8.13:1-12, Mosby, Barcelona (1999).