

MOKSİFLOKSASİNİN GRAM POZİTİF VE GRAM NEGATİF BAKTERİLERE KARŞI ETKİNLİĞİNİN SİPROFLOKSASİNİNKİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Sedat KAYGUSUZ, Özlem ÖZLÜK, Dilek KILIÇ, Ergin AYAŞLIOĞLU, Ayşenur YILDIRIM

ÖZET

Moksifloksasin, klinik olarak önemli Gram negatif, Gram pozitif ve anaerob mikroorganizmalara etkinliği yüksek olan yeni bir 8-metoksi-fluorokinolondur.

Bu çalışmada moksifloksasinin toplum kökenli infeksiyon etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen 507 Gram pozitif ve 838 Gram negatif bakteriye karşı etkinliği disk difüzyon yöntemiyle araştırılmış ve siprofloksasinin etkinliğiyle karşılaştırılmıştır.

Gram pozitif mikroorganizmalarda; moksifloksasin ve siprofloksasin duyarlılıkları sırasıyla enterokok türlerinde % 79.2 ve % 41.1; koagülaz negatif stafilocok türlerinde % 94.1 ve % 82.7; *S.aureus*'da % 94.8 ve % 85.7; streptokok türlerinde % 100 ve % 62.8 olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Gram negatif mikroorganizmlarda ise sırasıyla *E.coli*'de % 87.9 ve % 88.1; *Proteus spp.*'de % 98.3 ve % 99.1; *Klebsiella spp.*'de % 84.9 ve % 84.9; *Enterobacter spp.*'de % 94.4 ve % 94.4; nonfermentatif bakterilerde % 88.7 ve 88.7 olarak bulunmuştur ($p>0.05$).

Kullanıma yeni giren moksifloksasinin Gram pozitif bakterilere etkinliği siprofloksasininkinden daha yüksek olup, özellikle bu etkenlerle meydana gelen infeksiyonların tedavisinde önemli bir alternatiftir.

Anahtar sözcükler: Moksifloksasin, siprofloksasin, Gram negatif bakteriler, Gram pozitif bakteriler

SUMMARY

The comparison of the activity of moxifloxacin against Gram-positive and Gram-negative microorganisms with that of ciprofloxacin.

Moxifloxacin is a new 8-methoxy-fluoroquinolone which demonstrates a broad range of activity against Gram positive and Gram-negative organisms and anaerobes.

In this study, the activity of moxifloxacin against 838 Gram-negative and 507 Gram-positive bacteria isolated from various clinical specimens is evaluated by disk diffusion method and compared with that of ciprofloxacin.

Moxifloxacin and ciprofloxacin susceptibility percentages of Gram-positive bacteria were as follows: *Enterococcus spp.* 79.2 % and 41.1 %; coagulase negative staphylococci (CNS) 94.1 % and 82.7 %; *Staphylococcus aureus* 94.8 % and 85.7 %; *Streptococcus spp.* 100 % and 62.8 %, respectively ($p<0.05$). In the Gram-negative bacteria the percentages were as follows; *Escherichia coli* 87.9 % and 88.1 %; *Proteus spp.* 98.3 % and 99.1 %; *Klebsiella spp.* 84.9 % and 84.9 %; *Enterobacter spp.* 94.4 % and 94.4 %; nonfermentative bacteria 88.7 % and 88.7 % ($p>0.05$).

The activity of the newly used moxifloxacin against Gram-positive isolates is superior to that of ciprofloxacin and it is a promising new alternative agent especially for the infections due to Gram-positive microorganisms.

Key words: Moxifloxacin, ciprofloxacin, Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria

GİRİŞ

İlk kinolon olan nalidiksik asidin 1962 yılında kullanıma girmesinden beri, kinolonlar sürekli geliştirilmiş ve başlangıçta yalnız Gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri var iken, bugün Gram pozitif ve anaerob bakterilere karşı da etkinlik kazandırılmıştır. Florokinolon halkalarında yapılan yapı değişiklikleriyle farklı kinolonlar elde edilmekte, buna bağlı olarak etkinlikleri, farmakokinetik özellikleri ve yan etki profilleri değişebilmektedir (4,17).

Moksifloksasin 4. kuşak bir kinolon olup, 8-metoksi-florokinolon yapısındadır. Mikroorganizmalar DNA yapısını bozarak etki etmektedir. Gram negatif mikroorganizmaların yanında *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi Gram pozitif mikroorganizmalar ile ana-

rob bakterilere de etkilidir. Moksifloksasinin etkinliği, diğer kinolonlara göre daha yüksek olup, bakterisidal etki gösterir (11). Metisiline dirençli *S.aureus* ve enterokoklar da dahil olmak üzere in-vitro MIC₉₀ değerleri diğer kinolonlarından daha düşüktür. Bu değer, sadece *Pseudomonas aeruginosa* suslarında daha yüksek bulunmuştur (10,12).

Bu çalışmada, moksifloksasin ve siprofloksasinin Gram negatif (*E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve nonfermentatif bakteriler) ve Gram pozitif (*S.aureus*, koagülaz negatif stafilokok, *Streptococcus* spp. ve *Enterococcus* spp.) bakterilere karşı etkinliklerinin disk difüzyon yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda toplum kökenli üriner sistem infeksiyon etkeni Gram negatif bakteriler ve çeşitli klinik izolatlardan elde edilen Gram pozitif bakteriler çalışmaya alınmıştır. Mikroorganizmalar konvansiyonel metodlarla tanımlanmıştır. NCCLS ve Fransız Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi'nin (Comite de L'antibiogramme de la

Societe Française de Microbiologie Communiqué 2000-2001) önerdiği standartlara uygun olarak moksifloksasin (5 µg, Oxoid) ve siprofloksasin (5 µg, Oxoid) diskleri ile disk difüzyon testi uygulanmıştır (6,13).

İncelenen bakterilerin iki antibiyotiğe duyarlılık oranları arasındaki farkın anlamlılığı ki-kare istatistiksel analizi ile ortaya konmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya alınan bakterilerin % 62.3'ünü Gram negatifler meydana getirirken, bunların % 63.1'inin *E. coli* susları oluşturmuştur. Gram negatif bakterilere karşı her iki antibiyotikle elde edilen duyarlılık oranları eşdeğer olarak bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo).

Moksifloksasinin çalışılan Gram pozitif bakterilere karşı in-vitro etkinliği siprofloksasinden daha yüksek bulunmuş-

tur ($p< 0.05$). En az etkinlik enterokok suslarına karşı elde edilmiştir (Tablo).

Metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklar arasında moksifloksasine duyarlılık açısından fark yokken, metisiline dirençli susların siprofloksasine duyarlılıklarının düşük bulunmuştur.

TARTIŞMA

Moksifloksasin, Gram negatif bakterilere karşı etkinliği diğer kinolonlarla benzer olmakla birlikte, başta penisiline dirençli ve duyarlı pnömokok susları olmak üzere güçlü bir Gram pozitif bakteri etkinliğine sahiptir. *Bacteroides fragilis* gibi anaerob bakterilerle *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae* gibi atipik bakterilere karşı da etkinliği yüksektir (8,17). Güçlü anti-Gram pozitif etkinliği nedeniyle klinikte kullanımı daha çok bu ajanlarla meydana gelen alt ve üst solunum yolu infeksiyonlarında tercih edilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarında, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*'ya

karşı eradikasyon oranları % 90'ın üzerinde bulunmuştur (3,5,14,15).

Penisilin duyarlılığının değişken olduğu 12000'den fazla *S.pneumoniae* susunda yapılan bir araştırmada moksifloksasinin MIC₉₀ değeri 0.1-0.25 mg/L olarak bulunmuştur (7). *S.pyogenes* infeksiyonlarında kullanılan tedavi penisilin veya alerjik olgularda makrolid antibiyotiklerdir. Ancak makrolid direnci de yayınlanan raporlarda % 5-40 arasında değişmektedir. *S.pyogenes* suslarında makrolid direnci varlığında bile moksifloksasine tüm suslar duyarlı bulunmuştur (1). Çalışmamızda penisiline duyarlı 37 *S.pneumoniae* ye penisiline

Tablo. 838 Gram negatif ve 507 Gram pozitif bakterinin dağılımı ve siprofloksasin ile moksifloksasine duyarlılıklar (%)

Bakteriler	Sayı	%	Moksifloksasin (%)	Siprofloksasin (%)
E.coli	529	63.1	87.9	88.1
Proteus spp.	116	13.8	98.3	99.1
Klebsiella spp.	86	10.3	84.9	84.9
Enterobacter spp.	54	6.4	94.4	94.4
Nonfermentatif bakteri	83	9.9	88.7	88.7
KNS*	271	33.5	94.1	82.7
S.aureus**	98	19.3	94.8	85.7
Enterococcus spp.	73	14.4	79.2	41.1
Streptococcus spp.***	65	12.8	100	62.8

* 94 suş metisiline dirençli (% 34.7), ** 21 suş metisiline dirençli (% 21.4), *** 27 suş *S.pneumoniae*; 38 suş *S.pyogenes*.

duyarlı, % 50'si eritromisine dirençli 38 *S.pyogenes* suşunda siprofloksasin duyarlılığı % 63.6 olarak bulunurken, moksifloksasin duyarlılığı % 100 bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu sonuç, her ne kadar yapılan suş sayısı az olsa da, moksifloksasının penisiline alerjik veya makrolid direnci varlığında bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

Stafilocoklar, eski kuşak kinolonlara karşı sınırlı bir duyarlılık gösterirler. Metisiline duyarlı suşlarda siprofloksasin MIC₉₀ değeri 0.5-1 µg/mL arasında bulunmuştur (2). Stafilocoklar arasında florokinolon direnci artmaya devam etmektedir. Moksifloksasin ise metisiline duyarlı ve dirençli *S.aureus* ile *S.epidermidis* suşlarına karşı siprofloksasin ve levofloksasine göre 8-10 kat daha etkili bulunmuştur. Üstelik siprofloksasine karşı direnç gelişiren stafilocok suşlarında da aktivitesini sürdürmüştür (10). Çalışmamızda 94 metisiline dirençli, 177 metisiline duyarlı KNS suşunda siprofloksasin duyarlılığı % 82.7 olarak tesbit edilirken, moksifloksasin duyarlılığı % 94.1 olarak tesbit edilmiştir. Yirmi biri metisiline dirençli olan *S.aureus* suşlarında da aynı sonuç elde edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo). Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Yeni kinolonların enterokok suşlarına karşı MIC₉₀ değeri 0.5-8 mg/L arasında değişmekte olup, klinik aktivitelerinde de farklılık yaşanabilmektedir (4,9). Çalışmamızda moksifloksasının en az etkili bulunduğu Gram pozitif mikroorganizmalar enterokoklar olmuştur. Bu suşlarda, siprofloksasin duyarlılığı ise anlamlı derecede düşük olarak tesbit edilmişdir ($p < 0.05$).

Mosifloksasinin Gram negatif bakterilere karşı etkinliği önceki kinolonlarla benzerdir. *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'e karşı tüm kinolonlar yüksek düzeyde etkilidirler. Ancak *P.aeruginosa* ve diğer nonfermentatif Gram negatif çomaklara karşı MIC₉₀ değerleri 0.5 ile 4-8 mg/L arasında değişmektedir (2,4,12). Schneider ve ark. (16)'ın yaptığı çalışmada, moksifloksasının nonfermentatif Gram negatif çomaklara karşı etkinliği daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilerle *P.aeruginosa* ve diğer nonfermentatif Gram negatif bakterilerin her iki antibiyotiğe duyarlılık sonuçları benzer bulunmuştur ($p > 0.05$).

Moksifloksasin, hem Gram negatif, hem de Gram pozitif bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde önemli bir alternatif olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Amabile-Cuevas CF, Hermida-Escobedo C, Vivar R: Comparative in vitro activity of moxifloxacin by E-test against *Streptococcus pyogenes*, *Clin Infect Dis* 32 (Suppl 1):S30 (2001).
- Bauernfeind A: Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin, *J Antimicrob Chemother* 40:639 (1997).
- Baz MN, Janetti W, Villaneuva C et al: The efficacy and tolerability of moxifloxacin compared to trovafloxacin in the treatment of acute sinusitis, *Today's Ther Trends* 17:303 (1999).
- Blondeau JM: A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones, *J Antimicrob Chemother* 43 (Suppl B):1 (1999).
- Chodosh S, DeAbate C A, Haverstock D, Aneiro L, Church D: Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group, *Respir Med* 94:18 (2000).
- Comite De L'Antibiogramme De La Societe Francaise De Microbiologie: Comminique 2000-2001, Societe Francaise de Microbiologie (2000).
- Dalhoff A, Krasemann C, Wegener S, Tillotson G: Penicillin-resistant *S.pneumoniae*: review of moxifloxacin activity, *Clin Infect Dis* 32 (Suppl 1):S22 (2001).
- Fung-Tomc J C, Minassian B, Kolek B et al: Antibacterial spectrum of a novel desfluoro (6) quinolone, BMS-284756, *Antimic rob Agents Chemother* 44:3351 (2000).

- 9- Hoogkamp-Korstanje JA, Roelofs-Willemse J: Comparative in vitro activity of moxifloxacin against Gram-positive clinical isolates, *J Antimicrob Chemother* 45:31 (2000).
- 10- Ince D, Aras R, David C H: Mechanisms and frequency of resistance to moxifloxacin in comparison with ciprofloxacin in *S.aureus*, *Drugs* 58 (Suppl 2):132 (1999).
- 11- MacGowan: Moxifloxacin (BAY 12-8039): a new methoxy quinolone antibacterial, *Exp Opin Invest Drugs* 8:181 (1999).
- 12- Miravitles M: Moxifloxacin: an antibiotic designed for use in the community, *Eur Respir Rev* 10:161 (2000).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 1st ed., Approved Standard M2-A7, NCCLS, Villanova, Pa (2002).
- 14- Patel T, Pearl J, Williams J, Haverstock D, Church D: Efficacy and safety of ten day moxifloxacin 400 mg once daily in the treatment of patients with community-acquired pneumonia, Community Acquired Pneumonia Study Group, *Respir Med* 94:97 (2000).
- 15- Petitpretz P, Arvis P, Marel M, Moita J, Urueta J, CAP5 Moxifloxacin Study Group: Oral moxifloxacin vs high-d^sage amoxicillin in the treatment mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults, *Chest* 119:185 (2001).
- 16- Schneider I, Bauernfeind A, Dalhoff A: Pharmacodynamics of moxifloxacin with non-fermenters and *S.aureus*, *Clin Microbiol Infect* 7 (Suppl 1):166 (2001).
- 17- Zhanel G G, Enis V, Vercaigne L et al: A critical review of the flouroquinolones. Focus on respiratory tract infections, *Drugs* 62:13 (2002).