

3. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (7-9 Haziran 1988, Ankara)
"Quinolone grubu antibiyotikler" simpozyumu sunularından:

*Paper submitted to the Symposium "Quinolone group antibiotics" in the 3rd
National Congress of Antibiotic and Chemotherapy (7-9 June 1988, Ankara):*

KUİNOLONLARIN ANTİMİKROBİYAL ETKİNLİKLERİ

Ayşe WILLKE

Antimicrobial activity of quinolones.

Bu konu başlığı altında üç temel nokta üzerinde durmak gerekmektedir:

1. Kuinolon türevlerinin antibakteriyel etki mekanizmaları,
2. Kuinolonların antibakteriyel etki güçleri ve spektrumları,
3. Kuinolonlara duyarlı bakterilerde direnç gelişimi ve dirençlilik mekanizmaları,

1. Kuinolon türevlerinin antibakteriyel etki mekanizmaları

Kuinolonların duyarlı bakteri hücrelerine etki mekanizmaları bu grubun ilk üyesi nalidiksik asitle ve daha sonra çıkan yeni bazı kuinolon türevleriyle yapılan çalışmalarla araştırılmıştır. Bu grup antibiyotikler bakterisidal etkilidirler ve DNA sentezini inhibe ederler. Yüksek konsantrasyonlarda RNA ve protein sentezini inhibe ederler ve bakteriyostatiktirler (4).

Bakteri hücresi ikiye bölünerek çoğalması esnasında bakterinin kromozomal DNA'sı da replike olmaktadır. Bir bakteri hücrenin kromozomal DNA'sı (örneğin *E.coli*'de) yaklaşık bir milimetre boyunda bir moleküldür. Bakterinin boyu ise yaklaşık üç mikrometredir. Bakteri hücresi kendi boyundan yaklaşık üçyüz kez büyük bir molekülü içine sığdırmak zorundadır (1). İşte bu işlevi gerçekleştiren enzim (ATP yardımıyla) DNA-giraz "DNA-gyrase" enzimidir. DNA-giraz kromozomal çift iplikçikli bakteri DNA'sında reversibl kesme ve tekrar bağlama fonksiyonu ile "bir zincirin halkaları gibi" DNA'da negatif kıvrımlara neden olur ve DNA molekülünün boyunu küçültür, DNA'yı hücre içine sığdırır. Bu olaya süper kıvrılma "supercoiling" adı verilir. Diğer yandan DNA-giraz enzimi; DNA replikasyonunda, tamirinde, bazı operonların transkripsiyonunda ve rekombinasyonda da rol oynayan bir enzimdir. İşte kuinolon grubu antibiyotiklerin etkiledikleri kısım bu enzimdir. DNA-girazın A ve B alt birimleri vardır. Kuinolonlar için hedef A alt birimlerdir. DNA-girazın yukarıda sözü edilen süperkıvrılma ve diğer fonksiyonları kuinolonlar tarafından interfere edilir (4, 5).

Bazı yeni araştırmalarda ise kuinolonların replikasyon sırasında tek iplikçikli DNA'ya bağlandığı ve ilaç-DNA-DNA-giraz kompleksinin hücreye zehir etkisi gösterdiği ileri sürülmektedir (4).

Hangi etki mekanizmasının daha önemli olduğu konusu ileri araştırmalara muhtaçtır.

2. Kuinolonların antibakteriyel etki güçleri ve spektrumları

Yeni kuinolon türevleri, kimyasal yapılarındaki farklılıklar ve bu yapıların yönlendirdiği antibakteriyel ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle duyarlı bakterilere nalidiksik asite göre 100-200 misli daha fazla etkilidirler. Çünkü daha güçlü DNA-giraz inhibitörüdürler ve bakteri hücresi içine daha kolaylıkla girerler (3).

Diğer yandan yeni türevler Gram-negatif bakteriler yanında bazı Gram-pozitif bakterilere de etkilidirler.

Üzerinde çalışılan en az 35 yeni kuinolon türevi vardır; ancak bunlardan altısı klinik kullanıma girmiştir. Klinik kullanıma giren yeni kuinolon türevleri siprofloksasin (ciprofloxacın), ofloksasin (ofloxacın), pefloksasin (pefloxacın), norfloksasin (norfloxacın), enoksasin (enoxacin) ve fleroksasin (fleroksacin)'dir. Bunların etkili oldukları başlıca bakteriler ve minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC) tabloda gösterilmiştir. Yeni türevlerin kendi aralarında MIC değerleri birbirlerinden çok farklı değildir. Yalnızca siprofloksasin *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilere 2-8 misli daha düşük konsantrasyonlarda etkilidir (2, 9, 10, 12).

Yeni kuinolon türevlerinin in-vitro olarak en etkili oldukları bakteriler *Enterobacteriaceae* ailesi, diğer cinslerdeki enterik bakteriyel patojenler, gonokoklar, *H.influenzae* ve *Branhamella catarrhalis*'dir. Orta derecede etkili oldukları bakteriler *P.aeruginosa*, stafilokoklar, *Acinetobacter*'dir. Bu grup antibiyotikler anaerob bakterilere, pnömokoklar da dahil streptokoklara, bazı *Pseudomonas* türlerine, *M.tuberculosis* dışındaki mikobakterilere, *Nocardia* ve *Actinomyces*'lere pratik anlamda etkisizdirler (2).

Bazı çalışmalarda *Listeria*, streptokoklar, *Mycoplasma* türleri, *Chlamydia*, *Gardnerella vaginalis* ve *Brucella* türlerine karşı siprofloksasinin MIC'ü 1 mcg/ml' den düşük bulunmasına rağmen bu konuda kesin birşey söyleyebilmek için daha fazla çalışmalara gereksinim vardır (6, 8).

Bizim çalışmalarımızda ofloksasin, siprofloksasin, pefloksasin, fleroksasin'in El-Tor vibriyonuna MIC₉₀ değerleri 0.004-0.25 mcg/ml arasında, *Shigella* türlerine 0.06-0.50 mcg/ml arasında, *S.typhi*'ye 0.03-0.25 mcg/ml arasında, B grubu *Salmonella*lara 0.06-0.50 mcg/ml arasında bulunmuştur. Yeni kuinolon türevlerinin etkiledikleri bakterilerin diğer antibiyotiklere dirençli olmaları bunların etkinliklerini değiştirmemektedir. Nitekim bizim çalışmalarımızda da özellikle *Salmonella* ve *Shigella* türlerinde ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, TMP-SMZ'e değişen oranlarda dirençlilik söz konusu idi (9, 10, 12).

3. Kuinolonların duyarlı bakterilerde direnç gelişimi ve dirençlilik mekanizmaları

Bizim çalışmalarımızda 1987 yılında izole edilen stafilokoklarda yeni kuinolon türevlerine % 3-7 oranında dirençlilik saptandı (11). Yine ofloksasine *Pseudomonas* türlerinde % 51 oranında, *Proteus* türlerinde % 15 oranında dirençlilik bulundu (13). Ancak dirençlilik mekanizmaları araştırılmadı.

Tablo. Çeşitli bakterilerin kuinolonlara in-vitro duyarlılıkları*.

Bakteriler	Ciprofloxacın	Enoxacın	Norfloxacın	Ofloxacın	Pefloxacın	Fleroxacın
Enterobacteriaceae	++++	+++	++++	+++	+++	+++
Salmonella	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Shigella	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Y.enterocolitica	++++	++++	++++	++++	++++	++++
P.aeruginosa	++++	++	+++	++	+++	+
P.maltophilia/cepacia	+	-	-	-	-	+
Alcaligenes	+++	++	++	++	++	?
Acinetobacter	+	+	+	++	++	++
V.cholerae	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Campylobacter	++++	+++	++++	+++	++++	?
N.gonorrhoeae	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Haemophilus	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Stafilokoklar	+++	-	+++	+++	+++	+++
A grubu streptokoklar	+	-	+	+	+	+
Enterokoklar	+	-	+	+	+	+
Anaerop bakteriler	-	-	-	-	-	-

*) ++++ = MIC < 0.75 mcg/ml; +++ = MIC 0.75-2 mcg/ml, ++ = MIC 2-4 mcg/ml, + = MIC 4-16 mcg/ml, - = MIC >16 mcg/ml .

Genel olarak kuinolonlara duyarlı bakterilerde direnç gelişimi tek basamaklı spontan mutasyonla olmaktadır. Yani kromozomal bir dirençlilik söz konusudur. Bu dirençliliğin görülme sıklığı nalidiksik asit için 10^{-6} - 10^{-7} iken yeni kuinolon türevleri için 10^{-9} olarak hesaplanmıştır. Bu tür kromozomal mutasyon sonucunda bakteride dirençle ilişkili iki olay oluşur:

a) Kuinolonların hedefi olan DNA-giraz enziminin A alt ünitesinde yapısal değişiklik,

b) Bakteri dış zar geçirgenliğinde azalma.

Bu ikinci olay pleiotropik mutasyondur, hem hücre zarı porin proteinleri azalmış olur hem de dirençlilik gelişmiş olur. Bu durumda yalnız kuinolonlara değil beta-laktam antibiyotikler de dahil yapısal olarak ilgisiz antibiyotiklere de direnç gelişir.

Mutasyonla direnç gelişimini sağlayan gen lokusları belirlenmiştir ve bu dirençlilik lokusları çeşitli kuinolon türevleri için farklılık gösterir. Örneğin nalidiksik asit için en az on dirençlilik gen lokusu gösterildiği halde, norfloksasin için dört, siprofloksasin için iki lokus saptanmıştır (5, 7).

Pratik olarak nalidiksik asite dirençli bakteriler yeni kuinolon türevlerine duyarlı olabildikleri halde yeni türevlere dirençli bakteriler nalidiksik asite de dirençlidirler.

Klinik olarak yeni kuinolon türevlerine direnç gelişimi bazı bakterilerde ve uzun süren tedaviler sırasında olmaktadır. Örneğin kistik fibrozisli hastaların kuinolonlarla tedavileri sırasında *P.aeruginosa*'da, yara infeksiyonlu hastaların tedavisinde *P.aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve *S.aureus* suşlarında bu grup antibiyotiklere direnç gelişimi saptanmıştır (4, 5, 7).

Son olarak in-vitro antibakteriyel etkinlikleri incelenirken dikkat edilmesi gereken bazı noktaları sıralamak istiyorum:

a) Kuinolonlarla çalışırken besiyerinin pH'sı 6'nın altına düşerse MIC değeri yalnız olarak yüksek çıkmaktadır.

b) İnokulumdaki bakteri konsantrasyonu 10^7 ve üzerinde olursa yine MIC değeri yanlış olarak yüksek çıkmaktadır.

c) Çalışılan sıvıda Ca ve Mg iyonlarının varlığında MIC değerleri yükselmektedir.

d) Serum, antibakteriyel etkinliği incelenen kuinolonun MIC değerini etkilemez, ancak idrarla çalışılıyorsa ve idrar asit ise yanlış sonuçlara neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akman M: *Bakteri Genetiği*, Cumhuriyet Üniversitesi Yayını No: 1, Sivas (1977).
2. Bergan T: Quinolones "Antimicrobial Agents Annual"de s.169, Elsevier Publ, Amsterdam (1987).
3. Crumplin G C: Aspects of chemistry in the development of the 4-quinolone antibacterial agents, *Rev Infect Dis 10 (Suppl 1): 2* (1988).
4. Hooper D C, Wolfson J S: Mode of action of the quinolone antimicrobial agents, *Rev Infect Dis 10 (Suppl 1): 14* (1988).
5. Hooper D C, Wolfson J S, Eva Y N G, Swartz M N: Mechanisms of action and resistance to ciprofloxacin, *Am J Med 82 (Suppl 4A): 12* (1987).
6. Neu H C: Clinical use of the quinolones, *Lancet 2: 1319* (1987).
7. Neu H C: Bacterial resistance to fluoroquinolones, *Rev Infect Dis 10 (Suppl 1): 57* (1988).
8. Sanders C C, Sanders W E Jr, Georing R V: Overview of preclinical studies with ciprofloxacin, *Am J Med 82 (4 A): 2* (1987).
9. Willke A, Altay G, Erdem B: Salmonella cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, *Mikrobiyol Bül 22: No.1* (1988) (baskıda).
10. Willke A, Arman D, Tulunay C: Vibrio cholerae El-Tor suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, *Mikrobiyol Bül 22: No.2* (1988) (baskıda).
11. Willke A, Çokca F, Ayaşoğlu E, Coşkun D, Başkaya İ: Yeni kuinolon türevlerinin *S.aureus* ve *S.epidermidis* suşlarına in-vitro etkinlikleri, XXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Eskişehir, 21-23 Haziran (1988).
12. Willke A, Ertuğrul N, Arman D: Çeşitli antibiyotiklerin *Shigella* suşlarına in-vitro etkinlikleri, *Türk Klin Araş Derg* (baskıda).
13. Willke A, Tural D, Tekeli E: Bazı gram-negatif basillerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, XXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Eskişehir, 21-23 Haziran (1988).