

## Staphylococcus Aureus Suşlarının Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin ve Moksifloksasin Duyarlılıkları

Yusuf YAKUPOĞULLARI<sup>a1</sup>, Ayten GÜNDÜZ, Mehmet ÖZCAN, Mürüvvet DOĞUKAN, Adnan SEYREK, Mustafa YILMAZ

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, Eylül 2002 ve Nisan 2004 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden infeksiyon etkeni olarak soyutlanan toplam 137 Staphylococcus aureus suşunun siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin'e karşı in vitro duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Suşların kinolonlara karşı duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

**Bulgular:** Staphylococcus aureus suşlarında metisilin direnç oranı %49 olarak saptanırken; siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin duyarlılıkları sırasıyla %52, %55, %56 ve %60 olarak bulunmuştur. Çalışılan ajanların etkinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0.211, 0.123, 0.169, 0.075).

**Sonuç:** Staphylococcus aureus suşlarına karşı çalışılan kinolon grubu antibiyotiklerin etkinlikleri orta düzeyde saptanmıştır. Yeni jenerasyon kinolonların, yaygın beta-laktam ve beta-laktam dışı antibiyotik direnci izlenen metisilin dirençli suşlar yerine, özellikle metisilin duyarlı suşların yol açtığı hayati tehdit etmeyen infeksiyonlarda kullanılmaları daha uygun olacaktır. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Staphylococcus aureus, metisilin direnci, kinolonlar, in vitro duyarlılık.

### ABSTRACT

#### Susceptibility of Staphylococcus Aureus Strains to Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin and Moxifloxacin

**Objectives:** In this study, it was aimed to determine in vitro susceptibility of total 137 Staphylococcus aureus strains, isolated from various clinic specimens between December 2002 and April 2004, against to ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin.

**Materials and Methods:** Quinolone susceptibility of the strains were investigated with disk-diffusion method.

**Results:** Methicillin susceptibility of Staphylococcus aureus strains were determined as 49% and ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin susceptibilities were found as 52%, 55%, 56% and 60%, respectively. Efficacy of the studied agents were not statistically significant (p=0.211, 0.123, 0.169, 0.075, respectively).

**Conclusion:** The studied quinolones were determined as moderately active to Staphylococcus aureus strains. Instead of for using new generation quinolones to methicillin resistant strains which have a wide spectrum resistance to both beta-lactam and non-beta-lactam antibiotics, particularly, it will be more appropriate to use them in non-life threatening infections caused by methicillin susceptible strains. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Key words:** Staphylococcus aureus, methicillin resistance, quinolones, in vitro susceptibility

Staphylococcus aureus, insan sağlığı için önemli bir patojendir. Ciddi ve hayati tehdit edici enfeksiyonlar başta olmak üzere, birçok vücut bölgesindeki bakteriyel yangılardan sıklıkla soyutlanmasının yanında antibiyotik seçimi ve kullanımında bu mikroorganizmadaki yüksek ve geniş spektrumlu direnç nedeniyle sorunlar yaşanmaktadır (1-3).

S. aureus, değişik antibiyotiklere karşı farklı yollardan dirençli hale gelebilir. Genetik olarak çok yönlü olmaları, bu direncin altyapısının oluşumunda önemli rol oynar (4). Yüksek antibiyotik direnci, tedavi başarısını azaltırken, hastaların mortalite, morbidite ve hastanede yatış sürelerinin artmasına neden olmaktadır (5,6). S. aureus'un dışında, son yıllarda, koagülaz negatif stafilocokların da özellikle hastanede yatan hastalar için ciddi patojenler haline geldiği vurgulanmaktadır (7).

Bin dokuz yüz seksenli yıllarda, siprofloksasin ilk kullanıma girdiğinde neredeyse tüm S. aureus suşları bu ilaca karşı duyarlı bulunmuşken, günümüzde bu duyarlılık, kullanıma bağlı olarak azalmıştır (8,9). Bazı dış kaynaklı surveyans çalışmalarında, stafilocokların kinolon direncinin son birkaç yıl içinde olağan üstü hızlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir (10,11). Bununla birlikte, yeni geliştirilen bazı kinolon türevleri ile bu direnç sorunu aşılmaya çalışılmaktadır. Bunlardan biri Gram-olumlu bakterilere karşı etkinliği yükseltilmiş olan moksifloksasindir. Özellikle solunum yolu patojenlerine karşı geliştirilen moksifloksasinin, S. aureus suşlarına karşı olan etkinliği hakkında yeterli sayıda yurt içi ve yurt dışı çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen S. aureus suşlarının siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve Türkiye ilaç sektörüne yeni sunulmuş olan moksifloksasine karşı olan in vitro duyarlılıkları belirlenerek, metisilin

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Yusuf Yakupoğulları, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ  
Tel: 0 424 2333555 e-mail: yusufyakoup@hotmail.com

direncine göre bu kinolonların etkinliklerindeki değişimin araştırılması ve sonuçların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında; kan (40), plevral aspirat (12), yara (55), kateter (10), idrar (3), balgam (5), boğaz (2) ve yanık (10) yarısı gibi klinik örneklerden enfeksiyon etkeni olarak soyutlanan, metisilin duyarlılıkları farklı 137 *S. aureus* suşunun siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasine karşı duyarlılıkları ölçülmüştür. *S. aureus* izole edilen her örneğin geldiği klinik kaydedilmiştir.

Klinik örneklerden %5 koyun kanlı agar yapılan ekimler, 35 °C de 18-24 saatlik inkübasyona alındı. Üreyen Gram-olumlu koklardan katalaz ve koagülaz pozitif olanlar, üreme ve koloni özellikleri, klasik bakteriyolojik yöntemler ve API ID 32 Staph (Bio-Mérieux /Fransa) kitleri kullanılarak *S. aureus* olarak tanımlandı.

Suşların metisilin ve kinolon duyarlılıkları NCCLS (12) önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton Agar'da oksasilin (1µg), siprofloksasin (5µg), ofloksasin (5µg), levofloksasin (5µg), moksifloksasin (1µg) diskleri (Oxoid / İngiltere) kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. Moksifloksasin duyarlılığı BSAC (13) kriterleri uyarınca yorumlandı. Testler sonunda bakteriler; duyarlı ve dirençli olarak iki grup olarak ayrıldı.

İstatistiksel çalışma, Mintab Paket programında, chi kare tekniği ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 137 *S. aureus* suşunun 67'si (%49) metisiline dirençli bulunmuştur. Tanımlanan 137 *S. aureus* suşunun 71'i (% 52) siprofloksasine, 76'sı (% 55) ofloksasine, 77'si (% 56) levofloksasine ve 82'si (% 60) moksifloksasine karşı duyarlı bulundu.

Çalışılan *S. aureus* suşlarının kinolon duyarlılıkları ve metisilin direncine göre duyarlılık oranlarının değişimi Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** *S. aureus* suşlarının kinolon duyarlılık oranları.

	Duyarlılık (%)			
	CIP	OF	LEV	MXF
MRSA (n:67)	42	43	45	45
MSSA (n:70)	61	67	67	74
Toplam (n:137)	52*	55**	56***	60****

\* P=0.211, \*\*P=0.123, \*\*\*P=0.169, \*\*\*\*P=0.075.

Kısaltmalar: MRSA: Metisilin Dirençli *S. aureus*, MSSA: Metisilin Duyarlı *S. aureus*, CIP: Siprofloksasin, OF: Ofloksasin, LEV: Levofloksasin, MXF: Moksifloksasin.

## TARTIŞMA

*S. aureus*, yumuşak doku enfeksiyonları, toksik şok sendromu, solunum sistemi enfeksiyonları, endokardit, tromboflebit, besin zehirlenmesi, septik artrit, osteomyelit, menenjit, sepsis ve bakteriyemi gibi bir çok enfeksiyonun primer etkenidir (1). Hayati tehdit eden nozokomiyal enfeksiyonlardan en sık soyutlanan etkenlerin başında gelen stafilocoklar, antibiyotiklere karşı gittikçe artan dirençlilikleri nedeniyle gerek hastanelerde gerekse toplum kökenli enfeksiyonlarda büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir (14). Çoklu antibiyotik direnci taşıdıkları için metisilin dirençli *S. aureus* suşlarının yol

açtığı enfeksiyonlarda kullanılacak antibiyotik sayısı oldukça sınırlıdır.

Stafilocokların metisilin direnci ülkeden ülkeye hatta bölgeden bölgeye değişiklik gösterebilmektedir. Doksanlı yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda metisilin direnç oranları *S. aureus* suşlarında %30-40 düzeylerinde saptanmıştır (15-17). Çalışmaya aldığımız *S. aureus* suşlarının metisilin direnci ise %49 olarak bulunmuş; özellikle yoğun bakım veya cerrahi klinik hastalarından gelen örneklerden soyutlanan suşlarda metisilin direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Kinolon türevi antibiyotiklerin, geniş antibakteriyel spektrumları, oral alım ile gastrointestinal sistemden yüksek absorpsiyonu, dokulara iyi dağılımı, düşük yan etki insidansı nedeniyle her geçen gün kullanımları giderek artmaktadır. Sparfloksasin, temafloksasin, moksifloksasin gibi yeni kuşak kinolonlar, güçlendirilmiş Gram-pozitif etkilerinin yanında Gram-negatif mikroorganizmaları, atipik patojenleri ve anaeroblara da kapsayan geniş bir etki spektrumuna sahiptirler (18). Yüzeysel doku veya oftalmolojik enfeksiyonlar gibi kinolonların sıklıkla kullanıldığı bakteriyel yangılarda stafilocoklar sıklıkla etken olarak soyutlanmaktadır. Dolayısı ile kinolonların stafilocok suşlarına karşı etkinliklerinin belirlenmesi bu tip enfeksiyonların tedavisi açısından önem taşımaktadır. Diğer taraftan, son yıllarda özellikle enterokoklar başta olmak üzere bazı stafilocok türlerinde de gittikçe artan oranda glikopeptid direncinin bildirilmeye başlanması; stafilocok enfeksiyonlarındaki son seçenek antibiyotikler olan vankomisin ve teikoplanin kullanımının kısıtlanmasının önemini daha da artırmıştır. Bundan dolayı, kinolonlar gibi alternatif antibiyotiklerin etkin olarak kullanılması ile glikopeptid tüketimi azalacağından ileride gelişebilecek olan direnç yavaşlayacaktır.

Stafilocok enfeksiyonlarında doğru tedavinin yapılabilmesi için metisilin direncinin saptanması gereklidir. Metisilin direncinin bilinmesi, hem beta-laktam hem de beta-laktam olmayan bazı antibiyotiklerin seçimi ve klinik kullanımında rehber olabilmektedir. Uzun süreli ve yoğun kinolon kullanımının, metisilin ve kinolon dirençli suşlar için seçici etki oluşturduğu saptanmıştır (9,19).

Stafilocok türlerinde kinolon ve metisilin duyarlılığı arasında doğru bir ilişki olduğu bildirilmiştir (19). Bu çalışmada da kullanılan tüm kinolonların metisilin dirençli stafilocok suşlarında belirgin olarak etkinlik kaybına uğradığı görülmüştür. Ayrıca, metisilin dirençli suşlarda kinolon türevleri arasında belirgin bir etkinlik farkı izlenmemekle birlikte; metisilin duyarlı suşlar arasında kinolon türevlerinin etkinliklerinde önemli farklılıklar olabileceği saptanmıştır. Metisilin duyarlı suşlarda siprofloksasin duyarlılığı %61, moksifloksasin duyarlılığı ise %74 olarak saptanmışken; metisilin dirençli suşlarda siprofloksasin duyarlılığı %42 ve moksifloksasin duyarlılığı ise %45 olarak bulunmuştur.

Değişik kinolonlarla stafilocok suşları üzerinde yapılmış birçok yurtiçi ve yurt dışı çalışma mevcuttur. Farklı sonuçların bildirildiği bu çalışmalar (20-23) göz önüne alındığında, test ettiğimiz antibiyotiklerin duyarlılık oranlarının orta düzeylerde olduğu görülmektedir. Stafilocok suşlarının antibiyotik direncinin aşılması ve neden oldukları enfeksiyonların başarı ile tedavisi için antibiyotik duyarlılık testlerinin öneriler doğrultusunda yapılması ve en uygun antibiyotik seçiminin sağlanması çok önemlidir. Bununla birlikte, ampirik veya profilaktik amaçla başlanan ajanların seçimi ve doğru

uygulanması direnç gelişiminin geciktirilmesinde önemli rol üstlenecektir.

Sonuç olarak, ülkemiz ilaç piyasasına yeni girmiş olan moksifloksasinin, çalışılan diğer ajanlar içinde metisilin duyarlı *S. aureus* suşlarına karşı *in vitro* olarak etkin bir kinolon olduğu görülmüştür. Ancak metisilin duyarlı ve dirençli suşların tümü göz önüne alındığında, çalışılan kinolonların etkinlik bakımından birbirleri arasında belirgin bir üstünlük göstermediği saptanmıştır. Özellikle metisilin duyarlı suşların

neden olduğu enfeksiyonların sağaltımı için moksifloksasinin alternatif bir ilaç olabileceği düşünülmüştür. Ancak, bununla birlikte, stafilokok enfeksiyonlarında, antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre kinolon tedavisinin düzenlenmesi daha uygun olacaktır.

### Teşekkür

Bulgularımızın istatistiksel yorumu için Doç. Dr. Kazım ŞAHİN'e teşekkür ederiz.

### KAYNAKLAR

- Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus*, In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Editors). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4. Baskı, New York: Churchill Livingstone, 1995:1754-1776.
- Kaleli İ, Şengül M, Özen N, Akşit F. *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. *İnfeksiyon Dergisi* 1998;12: 351-354.
- Gündeş G, Karadenizli A, Willke A. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında çoğul antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;15: 303-306.
- Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1062-1066.
- Kernodle DS, Classen DC, Burke JP, Kaiser AB. Failure of cephalosporins to prevent *Staphylococcus aureus* surgical wound infections. *JAMA* 1990; 263: 961-966.
- Ball P. Emergent resistance to ciprofloxacin amongst *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*: clinical significance and therapeutic approaches. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 165-179.
- Günaydın M, Leblebicioğlu H, Saniç A, Pirinççiler M. Koagülaz-negatif stafilokoklarda slime yapımı ve antibiyotik direnci ile ilişkisi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 1995; 29: 26.
- Tayşi BN, Fidan I, Türet S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin ve siprofloksasin direnç durumunun araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1998; 32: 107-113.
- Öğünç Dilara, Vural T, Çolak D, Gültekin M, Mutlu G. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli Koagülaz-Negatif Stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi* 1998; 12: 157-160.
- Coronado VG, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Ciprofloxacin resistance among nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in the United States. *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 71-75.
- George RC, Ball LC, Norbury PB. Susceptibility to ciprofloxacin of nosocomial Gram-negative bacteria and staphylococci isolated in the UK. *J Antimicrob Chemother* 1990;26: 145-156.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standards M2 A7. Wayne, PA: NCCLS, 2000.
- Andrews JM, Ashby JP, Jevons GM, Wise R. Tentative minimum inhibitory concentration and zone diameter breakpoints for moxifloxacin using BSAC criteria. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 819-822.
- Mathai D, Lewis T, Kugler KC, Pfaller MA, Jones RN. Antibacterial activity of 41 antimicrobials tested against over 2773 bacterial isolates from hospitalized patients with pneumonia: 1 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diag Microbiol Infect Dis* 2001; 39: 105-116.
- İnan M, Özgenç O, Oran E, Sancaktaroğlu İ. Koagülaz-pozitif ve koagülaz negatif stafilokokların *in vitro* antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1999; 6: 303-306.
- Arıkan S, Tunçkanat F, Özalp M, Günalp A. *Staphylococcus aureus* suşlarında bazı makrolid antibiyotiklere ve trimetoprim sulfametoksazol' e duyarlılığının metisilin direnci ile karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1994;28: 333-337.
- Gün H, Özine MA, Yenen OŞ. Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda metisilin direnci. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 1990; 20: 211-216.
- Hooper DC. Quinolones, In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(Editors). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4. Baskı, New York: Churchill Livingstone, 1995: 364-375.
- Venezia VA, Domaracki BE, Evans AM, Preston KE, Graffunder EM. Selection of high level oxacillin resistance in heteroresistant *Staphylococcus aureus* by fluoroquinolone exposure. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 375-381.
- Madhusudhan KT, Counts C, Lody C, ve ark. Comparative *in vitro* activity of three fluoroquinolones against clinical isolates by E-test. *Chemotherapy* 2003; 49: 184-188.
- Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson JL, ve ark. Comparative *in vitro* activity of gemifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin in a North American surveillance study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:51-57.
- Odenholt I, Lowdin E, Cars O. Bactericidal effects of levofloxacin in comparison with those of ciprofloxacin and sparfloxacilin. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:264-270.
- Hoogkamp-Korstanje JA. *In vitro* activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacilin and trovafloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens from respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:427-431.

Kabul Tarihi: 13.12.2005