

MOKSİFLOKSASİN VE SİPROFLOKSASİNİN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARINA KARŞI *IN-VITRO* ETKİNLİĞİ

IN VITRO ACTIVITY OF MOXIFLOXACIN AND CIPROFLOXACIN AGAINST *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLATES

Alpay AZAP Serpil ÖZKAN Hande AYGÜN Sevil GÜL
Dilek YAĞCI Osman MEMİKOĞLU Emin TEKELİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Anahtar Sözcükler: *Staphylococcus aureus*, moksifloksasin, siprofloksasin, *in vitro* antibiyotik duyarlılığı, agar dilüsyon yöntemi

Keywords: *Staphylococcus aureus*, moxifloxacin, ciprofloxacin, *in vitro* antibiotic susceptibility, agar dilution test

Geliş: 08 Kasım 2004

Kabul: 30 Kasım 2004

ÖZET

Bu çalışmanın amacı *Staphylococcus aureus*'a moksifloksasin ve siprofloksasinin *in vitro* etkinliğini saptamak idi. Klinik örneklerden izole edilen ve infeksiyon etkeni olarak kabul edilen 440 *S. aureus* suşunun siprofloksasin ve moksifloksasine *in-vitro* duyarlılığı, NCCLS önerileri doğrultusunda, agar dilüsyon yöntemi ile araştırılıp minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlendi. Siprofloksasin için duyarlılık, orta duyarlılık ve dirençlilik sınırları sırasıyla; ≤ 1 mg/L, 2 mg/L ve ≥ 4 mg/L olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan 196 metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşunun 27'si (%14), 244 metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşunun 239'u (%98) siprofloksasine dirençli idi. Siprofloksasine dirençli 27 MSSA suşunda, moksifloksasin için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırası ile 0.25 mg/L ve 4 mg/L bulundu. Siprofloksasine duyarlı MSSA suşlarında ise bu değerler sırasıyla ≤ 0.125 mg/L ve 0.250 mg/L idi. Moksifloksasin, MSSA suşlarına karşı siprofloksasinden en az dört kat daha etkindi, ancak MRSA suşlarına karşı etkinlik açısından moksifloksasin ve siprofloksasin arasında fark saptanmadı (her iki ilaç için de MİK₉₀ değeri: ≥ 16 mg/L). Moksifloksasin, MSSA'nın neden olduğu infeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif olabilir.

SUMMARY

This study was undertaken to investigate the *in-vitro* susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains to ciprofloxacin and moxifloxacin. A total of 440 strains isolated from various clinical specimens were included in the study. The susceptibility tests were performed by agar dilution method according to the NCCLS criteria. Strains with MIC value of ≥ 4 mg/L and ≤ 1 mg/L were interpreted as resistant and susceptible to ciprofloxacin, respectively. Twenty-seven (14%) of 196 methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) strains and 239 (98%) of 244 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) strains were resistant to ciprofloxacin. MIC₅₀ and MIC₉₀ values of 27 ciprofloxacin-resistant MSSA strains for moxifloxacin were 0.25 mg/L and 4 mg/L, respectively. MIC₅₀ and MIC₉₀ values of ciprofloxacin-susceptible MSSA strains for moxifloxacin were ≤ 0.125 mg/L and 0.250 mg/L, respectively. Moxifloxacin was 4-fold more active than ciprofloxacin against MSSA strains. There was no difference between these two quinolones against MRSA strains (MIC₉₀s: ≥ 16 mg/L). Moxifloxacin might be a good alternative in the treatment of infections caused by MSSA strains.

GİRİŞ

Staphylococcus aureus hem toplum hem de hastane kökenli lokal ve sistemik infeksiyonlardan sıklıkla izole

edilen ve metisilin direnci nedeniyle de tedavisi güç olabilen bir bakteridir (1). Metisiline dirençli suşlarda diğer birçok antibiyotiğe direnç olması tedavide farklı antibiyo-

tiklerin kullanılmasını gündeme getirmiştir (2). Dirençli Gram-pozitif mikro-organizmaların tedavisi için arayışlar sırasında geliştirilen moksifloksasin, bir 8-metoksiflorokinolondur. Gram-pozitif, Gram-negatif ve anaerob mikro-organizmalara etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (3).

Bu çalışmada Türkiye’de yeni kullanıma giren moksifloksasin ve uzun süredir kullanımda olan siprofloksasinin, çeşitli klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarına karşı *in vitro* etkinliği agar dilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarı’nda, 2002 ve 2003 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen, 196 MSSA ve 244 MRSA olmak üzere toplam 440 *S. aureus* suşu incelemeye alındı. Stafilokok suşları koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz ve koagülaz testleri ile tanındı. Çalışmaya alınan stafilokok suşlarının metisilin duyarlılıkları, 1 mikrogram oksasilin diski yardımıyla belirlendi. Moksifloksasin ve siprofloksasin, potensi belirlenmiş toz halinde üretici firmadan (Bayer İlaç A.Ş.) sağlandı. Aynı klonu ait suşların incelenmesini önlemek amacıyla aynı hastanın farklı örneklerinden veya aynı serviste aynı zamanda yatmakta olan farklı hastalardan izole edilen ve aynı antibiyotik duyarlılık profiline sahip olan suşlar çalışma dışı bırakıldı. Suşlar 37°C’de bir gecelik inkübasyon sonrasında NCCLS önerileri doğrultusunda agar dilüsyon yöntemi ile minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) tayini yapılmak üzere işleme alındı (4). MİK değeri, üremenin

olmadığı ilk konsantrasyon olarak belirlendi. Siprofloksasin için duyarlılık, orta duyarlılık ve dirençlilik sınırları, NCCLS önerileri doğrultusunda, sırasıyla; ≤ 1 mg/L, 2 mg/L ve ≥ 4 mg/L kabul edildi. Çalışma sırasında üreme ve sterilite kontrolü yapıldı. Çalışmada kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 29213 kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 244 MRSA ve 196 MSSA olmak üzere 440 *S. aureus* suşu alındı. Suşların %71’i cerrahi yaralar ve apse örneklerinden, %14’ü solunum sistemi örneklerinden, %12’si santral venöz kateterlerden, %3’ü kan kültürlerinden izole edildi.

Çalışmaya alınan MSSA suşlarının 27’si (%14), MRSA suşlarının 239’u (%98) siprofloksasine dirençli idi. Tablo 1’de siprofloksasine dirençli ve duyarlı suşlarda ve ayrıca MSSA ve MRSA suşlarında moksifloksasin ve siprofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri görülmektedir.

Tablo 1’den anlaşılacağı gibi, MİK₉₀ değerleri temel alındığında, MRSA suşlarında siprofloksasin direncinden bağımsız olarak moksifloksasinin etkinliğinin düşük olduğu ve siprofloksasinle aralarında etkinlik açısından fark olmadığı görülmektedir. Moksifloksasinin siprofloksasine dirençli MSSA suşlarına karşı etkinliği, siprofloksasine duyarlı olanlara kıyasla 16 kat daha düşüktür. Ancak hem siprofloksasin duyarlı hem de dirençli MSSA suşlarına karşı siprofloksasinden dört kat daha etkilidir.

TARTIŞMA

Staphylococcus aureus insanda hastalık yapan patojenlerin başında gelmektedir. 1930’ların sonlarında sulfona-

Tablo 1. *S. aureus* suşlarının moksifloksasin ve siprofloksasin için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri

Mikro-organizma	Sayı	Moksifloksasin			Siprofloksasin		
		Alt-üst sınır mg/L	MİK ₅₀ mg/L	MİK ₉₀ mg/L	Alt-üst sınır mg/L	MİK ₅₀ mg/L	MİK ₉₀ mg/L
MSSA	196	$\leq 0.125 - 8$	≤ 0.125	0.25	$\leq 0.125 - 8$	0.5	2
MRSA	244	$\leq 0.125 - \geq 16$	4	≥ 16	$0.25 - \geq 16$	≥ 16	≥ 16
Sip-R MRSA	239	$1 - \geq 16$	4	≥ 16	$4 - \geq 16$	≥ 16	≥ 16
Sip-D MRSA	5	$\leq 0.125 - 2$	≤ 0.125	2	$0.5 - 1$	0.5	1
Sip-R MSSA	27	$0.25 - 8$	0.25	4	$2 - \geq 16$	2	≥ 16
Sip-D MSSA	169	$\leq 0.125 - 0.25$	≤ 0.125	0.25	$\leq 0.125 - 1$	0.5	1

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, Sip-R: Siprofloksasine dirençli (MİK ≥ 4 mg/L), Sip-D: Siprofloksasine duyarlı (MİK ≤ 1 mg/L)

mitlerin, ardından penisilinin klinik kullanıma girmesi stafilocokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisini mümkün kılmış, fakat beraberinde direnç gelişimi de başlamıştır (1). *Staphylococcus aureus*, 1950'lerin sonunda, o dönem için varolan hemen tüm antibiyotiklere direnç geliştirmişken, bu durum nafsilin, oksasilin ve metisilin gibi yarı sentetik penisilinlerin kullanıma girmesi ile aşılmıştır. Metisilin dirençli ilk *S. aureus* suşu 1961'de izole edilmiş, sporadik enfeksiyonlara neden olan bu suş klinik uygulamada önemli bir problem yaratmamıştır. 1970'lerin sonunda, metisilin ve diğer beta-laktamlar yanında pek çok başka grup antibiyotiğe dirençli ilk *S. aureus* suşu Avustralya'da izole edilmiştir (1). Bu suş günümüzde tüm dünyaya yayılmış olup özellikle nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmaktadır (1). Beta-laktam antibiyotiklere dirençli *S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonların insidansında ve prevalansındaki artış, beta-laktam alerjisi ve glikopeptit antibiyotiklerin yaygın kullanımının getirdiği direnç problemi nedeniyle, stafilocok enfeksiyonlarının tedavisinde florokinolonların kullanımı gündeme gelmiştir (5-7).

Moksifloksasin yeni geliştirilmiş bir 8-metoksifloro-kinolondur. Enterik Gram-negatif bakterilere karşı en az siprofloksasin kadar, psödomonaslara siprofloksasinden daha az etkilidir. Streptokoklar, stafilocoklar, *Neisseria* türleri, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Chlamydia trachomatis*'e karşı güçlü etkiye sahip olmasının yanı sıra, *Bacteroides fragilis* dahil olmak üzere anaerob mikro-organizmalara ve *Mycobacterium tuberculosis*'e de oldukça etkilidir (3). Gram-pozitif mikro-organizmalara karşı güçlü etkisi ve

uygun farmakokinetik özellikleri nedeniyle, infeksiif endokardit ve osteomyelit gibi intravenöz tedavi gerektiren, derin yerleşimli enfeksiyonların tedavisinde per oral yolla kullanılması söz konusudur (6). Bu nedenle moksifloksasinin *S. aureus*'a karşı etkinliği önem taşımaktadır.

Moksifloksasinin *S. aureus*'a karşı *in-vitro* etkinliğini araştıran ve siprofloksasinle karşılaştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2'de gösterilen çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışmadaki stafilocokların moksifloksasin için MİK değerlerinin genel olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Örneğin, Jones ve ark. (8)'nin yapmış oldukları ve farklı kıtalardan çok sayıda kökeni içeren çalışmada, siprofloksasine dirençli 189 MRSA suşunda MİK₉₀ değeri 2 mg/L bulunmuşken bu çalışmadaki 239 kökenden bu değer ≥ 16 mg/L'dir. Yine aynı çalışmada (8), siprofloksasine dirençli 16 MSSA suşunun moksifloksasin için MİK₉₀ değeri 1 mg/L iken, bu çalışmadaki 27 kökenden 4 mg/L dir. Bu durum, iki çalışma arasındaki dört yıllık zaman farkından kaynaklanabilir. Aradan geçen sürede, florokinolon kullanımının yaygınlığı nedeniyle MİK değerlerinin yükselmesi beklenen bir sonuçtur.

Hem Tablo 2'de yer alan çalışmalarda hem de bu çalışmada moksifloksasinin *S. aureus* suşlarına karşı etkinliğinin, siprofloksasinin etkinliğine paralel olduğu görülmektedir. Çalışmaya alınan MRSA suşlarının hemen tamamı (%98'i) siprofloksasine dirençli idi. Bu bulgu metisilin direnci ile siprofloksasin direncinin paralellik gösterdiği başka yayınlarla da uyumludur ve yazarların merkezinde MRSA enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştı-

Tablo 2. Moksifloksasin ve siprofloksasinin *S. aureus* suşlarına *in-vitro* etkinliği.

Kaynak	Mikro-organizma (Suş sayısı)	Moksifloksasin			Siprofloksasin		
		Alt-üst sınır mg/L	MİK ₅₀ mg/L	MİK ₉₀ mg/L	Alt-üst sınır mg/L	MİK ₅₀ mg/L	MİK ₉₀ mg/L
6	MSSA (28)	0.03-4	0.06	0.25	0.5-128	1	8
	MRSA (11)	2-8	2	4	64-128	64	128
7	MSSA (27)	$\leq 0.03-4$	≤ 0.03	0.06	0.125-64	0.5	0.5
	MRSA (60)	$\leq 0.03-8$	1	2	$\leq 0.03-\geq 128$	16	64
3	MSSA (54)	0.03-0.12	0.03	0.12	0.12-2	0.5	1
	MRSA (20)	2	2	2	32-128	128	128
	Sip-D MSSA (34)	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12-1	0.25	0.5
8	Sip-R MSSA (16)	$\leq 0.06-2$	0.5	1	4-64	16	64
	Sip-D MRSA (62)	$\leq 0.06-0.12$	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12-2	0.25	1
	Sip-R MRSA (189)	$\leq 0.06-4$	2	2	4-> 256	32	64

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, Sip-R: Siprofloksasine dirençli (MİK ≥ 4 mg/L), Sip-D: Siprofloksasine duyarlı (MİK ≤ 1 mg/L)

ran bir durumdur (8,9). Çalışmada MRSA suşlarına karşı moksifloksasinin etkinliği, siprofloksasinin etkinliğiyle aynı idi. Her iki kinolon için $MİK_{90}$ değerleri ≥ 16 mg/L bulundu. Ağızdan uygulanan 800 mg moksifloksasin ile elde edilen maksimum serum konsantrasyonunun 4.73 mg/L olduğu bildirilmiştir (10). Bu bilgi göz önüne alındığında, moksifloksasinin çalışmaya alınan MRSA kökenlerine karşı düşük etki gösterdiği ve merkezimizde MRSA infeksiyonlarının tedavisinde alternatif ilaç olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı.

Çalışmada $MİK_{90}$ değerleri temel alındığında; moksifloksasinin, siprofloksasine dirençli MSSA suşlarına karşı etkinliği, siprofloksasine duyarlı olanlara kıyasla 16 kat

daha düşüktür. Ancak moksifloksasin, siprofloksasine dirençli MSSA suşlarına karşı siprofloksasinden dört kat daha etkilidir (Tablo 1). Bu veriler ışığında moksifloksasin, MSSA suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek etkili bir ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yeni geliştirilen kinolon grubu bir antibiyotik olan moksifloksasinin, yaygın siprofloksasin direncinin bir sonucu olarak MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılması güç gözükmetedir. Ancak MSSA suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde, siprofloksasine dirençli suşlara da etkili olması nedeniyle iyi bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Brumfitt W, Hamilton Miller J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* **1989**; 320: 1188-96.
2. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* **1992**; 117: 390-8.
3. Woodcock JM, Andrews JM, Boswell FJ, et al. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**;41: 101-6.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*. 6th ed. Approved Standard M7-A6. Villanova, PA: NCCLS, **2003**.
5. Al-Nawas B, Shah PM. Intracellular activity of ciprofloxacin and moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* **1998**; 41: 655-8.
6. Berrington AW, Perry JD, Gould FK. Bactericidal activity of moxifloxacin against *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* **2001**; 7: 161-3.
7. Von-Eiff C, Peters G. Comparative *in-vitro* activities of moxifloxacin, trovafloxacin, quinupristin/dalfopristin and linezolid against staphylococci. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 43: 569-73.
8. Jones ME, Visser MR, Klootwijk M et al. Comparative activities of Clinafloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin and Trovafloxacin and nonquinolones Linezolid, Quinupristin/dalfopristin, Gentamicin and Vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* **1999**; 43: 421-3.
9. Goldstein FW, Acar JF. Epidemiology of quinolone resistance: Europe and North and South America. *Drugs* **1995**; 49 (Suppl 2): 36-42.
10. Stass H, Dalhoff A, Kubitz D and Schühly U. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* **1998**; 42: 2060-65.

Yazışma Adresi:

Dr. Alpay AZAP
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi
Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
06100 Sıhhiye, ANKARA
e-posta: alpayazap@yahoo.com