

# ÜST VE ALT SOLUNUM YOLLARINDAN İZOLE EDİLEN ÇEŞİTLİ BAKTERİ TÜRLERİNE KARŞI SİPROFLOKSASİN, OFLOKSASİN VE PEFLOKSASİNİN İN VİTRO AKTİVİTELERİ

Zeynep GÜLAY, Ayşe YÜCE, Nuran YULUĞ

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

*Solunum yolları örneklerinden soyutlanan çeşitli bakteri türlerine karşı siprofloksasin, ofloksasin ve pefloksasinin in vitro etkinliği mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı. Çalışmaya Klebsiella pneumoniae spp. (20), Staphylococcus aureus (22), Pseudomonas aeruginosa (20), Branhamella catarrhalis (3), Citrobacter freundii (2), Morganella morganii (2), Enterobacter aerogenes (2), Proteus mirabilis (1) olmak üzere toplam 72 suş alındı. İzolatların 6'sı her üç ajana, 1'i ofloksasin ve pefloksasine 4'ü yalnız pefloksasine dirençli bulundu. Dirençli suşların tümü yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara aitti. Denenen kinolonlar arasında siprofloksasinin en yüksek, pefloksasinin ise en düşük invitro aktiviteye sahip olduğu saptandı.*

**Anahtar sözcükler:** Kinolonlar, mikrodilüsyon tekniği in vitro duyarlılık testleri.

## SUMMARY

*In vitro activities of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin against various bacteria isolated from respiratory system specimens, were assessed by the broth microdilution method. In the study, 72 strains that consisted of (20) Klebsiella pneumoniae spp. (22) Staphylococcus aureus, (20) Pseudomonas aeruginosa, (3) Branhamella catarrhalis, (2) Citrobacter freundii, (2) Morganella morganii, (2) Enterobacter aerogenes, (1) Proteus mirabilis were used. Of these isolates, 11 were found to be resistant (6 to all three agents, 1 to ofloxacin and pefloxacin, 4 to pefloxacin). All of the resistant strains were isolated from the intensive care unit patients. Of the three agent included in the study, ciprofloxacin was found to have the highest and pefloxacin the lowest in vitro activity.*

**Key words:** Quinolones, microdilution technique in vitro susceptibility tests.

Etken her ne olursa olsun solunum yolları enfeksiyonları, özellikle de alt solunum yolları enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir (1,2). Enfeksiyon etkenleri boğaz sürüntüsü, balgam, trakeal aspirasyon ve bronşiyal lavaj sıvısı gibi çeşitli örneklerin kültürü sonucu izole edilebilmektedir. Hastanede yatan hastalarda gelişen solunum yolları enfeksiyonları hem immün

baskılanma gibi kişisel faktörler hem de dirençli bakterilerin etken olması nedeni ile sorun yaratmaktadır (3). Tedavi seçimini, etkenin izolasyonu ve duyarlı olduğu antibiyotiğin belirlenmesi kadar kullanılacak antibiyotiğin farmakokinetik özellikleride etkilemektedir. Son yıllarda üretilen kinolon türevi antibiyotikler geniş etki spektrumları ve solunum sistemi doku ve sıvılarında yük-

sek düzeylere ulaşabilme gibi farmakolojik özellikleri ile solunum yolları enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (4,5).

Çalışmamızda, laboratuvarımıza gönderilen boğaz sürüntüsü, balgam, trakeal aspirasyon ve bronşiyal lavaj örneklerinden enfeksiyon etkeni olarak soyutlanan çeşitli bakteri türlerine karşı kinolon grubu antibakteriyel ajanlardan siprofloksasin, ofloksasin ve pefloksasinin in vitro etkinliğini mikrodilüsyon yöntemi ile araştırdık.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 20 *Klebsiella pneumoniae* spp. (6 *K. oxytoca* ve 14 *K. pneumoniae*), 22 *Staphylococcus aureus*, 20 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *Branhamella catarrhalis*, 2 *Citrobacter freundii*, 2 *Morganella morganii*, 2 *Enterobacter* spp., 1 *Proteus mirabilis* olmak üzere toplam 72 suş alındı (Tablo I).

Tablo I. Çalışmaya alınan suşların bakteri türlerine göre dağılımı

İzolatlar	Sayı
<i>Staphylococcus aureus</i>	22
<i>Klebsiella pneumoniae</i> spp.	20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20
<i>Branhamella catarrhalis</i>	3
<i>Citrobacter freundii</i>	2
<i>Morganella morganii</i>	2
<i>Enterobacter</i> spp.	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<b>Toplam</b>	<b>72</b>

Antibiyotik duyarlılık testi için mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı (6). Suşların beyin-kalp infüzyon buyyonundaki 37°C'de 16 saatlik kültürlerinden bakteri süspansiyonları hazırlandı. Gerek bakteri süspansiyonlarının ve gerekse antibakteriyel ajanların dilüsyonlarının hazırlanmasında Mueller-Hinton besiyeri kullanıldı. Testte son bakteri inokulumu 10<sup>4</sup> / mililitre olacak şekilde uygulandı.

Dirençli suşların değerlendirilmesinde kriter olarak minimal inhibitör konsantrasyon(MIC) değerlerinin siprofloksasin için, ≥4 µg/ml pefloksasin için ≥16 µg/ml ofloksasin için ≥ 8 µg/ml olması esas alındı (7).

Suşların antibakteriyel ajanlara duyarlılık yüzdelerini karşılaştırmak amacı ile bağıntılı örneklerde yüzdeler arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı (8).

#### BULGULAR

Suşların 37'si trakeal aspirasyon materyalinden, 3'ü bronşiyal lavaj sıvısından, 19'u balgam örneklerinden ve 13'ü boğaz sürüntüsünden elde edildi (Tablo II). Ayrıca bu suşların 63'ü (%87.5) yatan hastalardan, 9'u (%12.5) poliklinik olgularından izole edildi (Tablo III).

Çeşitli suşların MIC<sub>50</sub> ve MIC<sub>90</sub> değerleri Tablo IV'de özetlendi. Sayısı 10'dan az olan suşlar için sadece MIC değerleri verildi (Tablo V). MIC değerlerine göre en aktif ajanın siprofloksasin olduğu gözlemlendi.

**Tablo II.** Çalışmaya alınan izolatların örneklere göre dağılımı

Bakteri	Trakeal Aspirat	Bronşial Lavaj	Balgam	Boğaz	Toplam
S.aureus	6	-	4	12	22
P.aeruginosa	11	1	7	1	20
K.pneumoniae ssp. pneumoniae	8	2	4	-	14
K.pneumoniae ssp. oxytoca	5	-	1	-	6
P.mirabilis	-	-	1	-	1
C.freundii	2	-	-	-	2
M.morganii	2	-	-	-	2
Enterobacter sp.	2	-	-	-	2
B.catarrhalis	1	-	2	-	3
<b>Toplam</b>	<b>37</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>13</b>	<b>72</b>

**Tablo III.** Yatan hasta ve poliklinik olgularının bakteri cinslerine göre dağılımı

Bakteri	Çalışılan suş Sayısı	Yatan Hasta	Poliklinik
S.aureus	22	17	5
P.aeruginosa	20	18	2
K.pneumoniae ssp. pneumoniae	14	12	2
K.pneumoniae ssp. oxytoca	6	6	-
B.catarrhalis	3	3	-
C.freundii	2	2	-
Enterobacter sp.	2	2	-
P.mirabilis	1	1	-
<b>Toplam</b>	<b>72</b>	<b>63</b>	<b>9</b>

**Tablo IV.** Üst ve alt solunum yollarından izole edilen bakterilere karşı siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasinin in vitro aktiviteleri

Bakteri (SAYI)		MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	Sınırlar (µg/ml)
Staphylococcus aureus (22)	Siprofloksasin	2	4	0.06-4
	Pefloksasin	8	16	0.12-16
	Ofloksasin	4	8	0.12-8
Klebsiella pneumoniae sp (20)	Siprofloksasin	0.05	2	0.06-8
	Pefloksasin	4	8	0.50-32
	Ofloksasin	2	4	0.12-16
Pseudomonas aeruginosa (20)	Siprofloksasin	2	4	0.06-16
	Pefloksasin	8	16	0.50-32
	Ofloksasin	4	8	0.50-32

**Tablo V.** Siprofloksasin, pefloksasin ve ofloksasinin çalışmaya alınan çeşitli suşlara karşı MIC değerleri

Bakteri	MIC (µg/ml)		
	OFX*	PEF*	CIP*
B.Catarrhalis			
1. Suş	0.50	1	0.06
2. Suş	1	2	0.50
3. Suş	0.50	2	0.50
Citrobacter freundii			
1. Suş	0.06	1	0.12
2. Suş	1	2	1
Morganella morgagnii			
1. Suş	0.60	1	0.06
2. Suş	2	4	2
Enterobacter sp.			
1. Suş	1	16	0.5
2. Suş	1	8	1
P.mirabilis			
1. Suş	0.50	4	0.06

\*OFX: Ofloksasin, PEF: Pefloksasin, CIP: Siprofloksasin

İzolatların 6'sı her üç ajana, 1'i ofloksasin ve pefloksasine, 4'ü yalnız pefloksasine dirençli bulundu( $p>0.05$ ). Dirençli suşların türler arasındaki dağılımına bakıldığında 5'inin *Pseudomonas aeruginosa*, 4'ünün *Staphylococcus aureus*, 1'inin *Klebsiella pneumoniae* spp, 1'inin *Enterobacter* spp. olduğu belirlendi. Dirençli suşların tümü yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların trakeal aspiratlarından izole edildi.

### TARTIŞMA

Akciğerler ve solunum sistemi epiteli, işlevleri nedeni ile sürekli olarak dış ortamla ve pek çok potansiyel patojen ile temas halindedir. Konağa ait sistemik hücresel ve salgısal bağışık yanıt ile lokal mukozal faktörler enfeksiyöz ajanların çoğunu ortadan kaldırmaktadır (1,9,10). Akciğerler ve solunum sisteminin bu güçlü savunma işlevleri çeşitli nedenlerle bozulabilir ve pulmoner enfeksiyonlar görülebilir. Bu enfeksiyonların genellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* üyeleri, *Pseudomonas aeruginosa* gibi mikroorganizmalarla oluştuğu bilinmektedir(11). Yapılan araştırmalardan toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonlarında etkenin genellikle Gram olumlu bakteriler, hastane kökenlilerde ise Gram olumsuz bakteriler olduğu görülmektedir. Hastane kökenli pnömonilerin tüm hastane enfeksiyonları içinde üçüncü

sırada yer aldığı %10-15 arasında görüldüğü, mortalite oranının yüksek olduğu ve sağaltımında çeşitli güçlüklerle karşılaşıldığı bildirilmektedir (12-14). Olguların sağaltımındaki güçlük, bir yandan konak direncinin akut yada kronik bir hastalık nedeni ile bozulmasına, öte yandan bu tür pnömonilerin genellikle multiresistan mikroorganizmalarla oluşmasına bağlıdır. Çalışmamızda, özellikle yatan hastalardan 18'i *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere 39 Gram olumsuz suş izole edilmesine karşın, poliklinik hastalarından Gram olumlu bakterilerin ön planda soyutlandığı saptanmıştır. Hastaların yattığı bölümler dikkate alındığında çoğunun yoğun bakım hastaları olduğu ve örneklerin büyük kısmının trakeal aspirat olduğu görülmektedir. Bu kriterlere göre olgularımızın hastane kökenli solunum yolu enfeksiyonu olabileceği düşünülmektedir.

Hastane kökenli pnömonilerde mortalite oranı %5-39 olarak belirtilmektedir (12,14). Bu nedenle de sağaltımda akciğer dokusuna iyi penetre olabilen geniş spektrumlu antibiyotikler yeğlenmektedir. Kinolon türevi antibiyotikler pek çok enfeksiyonda olduğu gibi alt ve üst solunum yolları enfeksiyonlarında da başan ile kullanılmaktadır (15-17).

Çalışmamızda MIC değerlerine göre en aktif ajanın siprofloksasin olduğu, bunun gerek Gram olumsuz, gerekse Gram olumlu bakteriler üzerine etkili olduğu saptandı. İzolatların

6'sı her üç ajana, 1'i pefloksasin ve ofloksasine, 4'ü ise yalnızca pefloksasine dirençli bulundu. Dirençli suşların türler arasındaki dağılımında ise 5'inin *P.aeruginosa*, 1'inin *S.aureus*, 1'inin *Klebsiella pneumoniae* spp., 1'inin *Enterobacter* spp. olduğu görüldü. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmektedir (18-20). Etkinlik açısından siprofloksasini, ofloksasin ve pefloksasin takip etmektedir. Çalışmamızda bu üç antibiyotiğe ilişkin MIC<sub>50</sub> ve MIC<sub>90</sub> değerleri diğer çalışmalara

göre oldukça yüksek bulunmuştur (20,21). Bunu, suşlarımızın çoğunun yatan hasta örneklerinden izole edilmiş olmasından dolayı bir hastane enfeksiyonu olabileceğine bağlamaktayız.

Sonuç olarak; kinolon grubu antibiyotiklerin solunum yollarından enfeksiyon etkeni olarak izole edilen çeşitli bakterilere karşı yüksek in vitro etkinliği nedeni ile tercih edilmeye devam edeceği görüşündeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Wunands GJA, Diagnosis and interventions in lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1992; 92: 91-7.
2. Murphy TF, Sanjay S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1067-83.
3. Rouby JJ, De Lassale EM, Poete P et al. Nosocomial bronchopneumoniae in the critically ill: Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1059-66.
4. Wolfson JJ, Hooper DC. The fluoroquinolones, structures, Mechanism of action and resistance and spectra of activity in vitro. *Antimicrobial Agent Chemother* 1985; 28: 581-6.
5. Neu HC. Pharmacokinetics, microbiology, cost interrelated problems for the 1990's that impact on the use of fluoroquinolone antimicrobial agents. *Am J Med* 1992; 92: 2-7.
6. Sahm, Washington II JA. Antibacterial susceptibility tests: dilution methods. In: Balows A, Hauster W, Herman KL, Isenberg HD, Shadomy HS, ed *Manual of Clinical Microbiology*, Third edition. Washington: American Society for Microbiology 1991; 1105-16.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 4. suppl. M 100-54, 1992 Villanova, PA.
8. Sümbüloğlu K. İstatistik. Sümbüloğlu K. First edition: Ankara: 1978; 128-134.
9. Ernst PB, Underdown BJ, Bienenstock J. Immunity in mucosal tissues. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV, ed. *Basic and Clinical Immunology*, Sixth edition. Lange: CA 1987; 159-66.
10. Abbas AMA, Hughes C, Tillotson GS. Lower respiratory tract infections in general practice: a comparison of ciprofloxacin and amoxycillin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 7-8.
11. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. In: Mandell GL, Douglas RG,

- Bennett JE, ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. Third edition Churchill Livingstone, NY, 1990; 540-55.
12. Akova M. Nosokomial pnömoniler Akalın HE (ed) Hastane Enfeksiyonları 1. basım. Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Ankara, 1993; 135-44.
  13. Korten V. Hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve genel risk faktörleri: Akalın HE (editör). Hastane enfeksiyonları 1. basım, Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Ankara, 1993; 34-44.
  14. Rello J, Ausina V, Castella J, et al. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Chest 1992; 102: 525-9.
  15. Wollschlager CM, Raouf S, Khan FA, et al. Controlled, comparative study of ciprofloxacin versus ampicillin treatment of bacterial respiratory tract infections, Am J Med 1987; 82: 164-8.
  16. Speciale A, Coccamo F, Dimarco R et al. Activity of ciprofloxacin against respiratory pathogens capable of producing b-lactams. Drugs 1993; 45: 229-31.
  17. Odagiri S, Takigami T, Fukaya K. Ciprofloxacin in the treatment of exacerbations of chronic respiratory tract infections. Drugs 1993; 45: 403-4.
  18. Kayser FH, Novak J. Invitro activity of ciprofloxacin against gram positive bacteria. Am J Med 1987; 82: 33-39.
  19. Khurana CM, Wajack BR. Prevalance of ciprofloxacin resistance in multiresistent gram negative care unit isolates. Drugs 1993; 45: 147-75.
  20. Nakashio S, Hari S, Shimada J. Antimicrobial activity of ciprofloxacin and 6 other new quinolones in vitro against recent clinical pathogens. Drugs 1993; 45: 157-8.
  21. King A, Philips I, Amyes S. MIC audit of routine ciprofloxacin sensitivity testing. Drugs 1993; 45: 163-4.