
Trovafloksasinin Çeşitli Mikroorganizmalara İn vitro Etkinliği

Fügen ÇOKÇA*, Günay TUNCER*, Emin TEKELİ*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Yeni bir florokinolon olan trovafloksasinin 512 aerob mikroorganizmaya in vitro etkinliği agar dilüsyon yöntemi ile araştırıldı. Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Escherichia coli*, *Proteus*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri çeşitli kliniklerde yatan hastalardan izole edilmişti. *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları ise esas olarak yoğun bakım izolatydı. MSSA ve MRSA suşları için minimum inhibisyon konsantrasyon 50 ve 90 (MİK₅₀/MİK₉₀) değerleri sırasıyla ≤ 0.03/0.06 µg/mL ve 1/2 µg/mL olarak bulundu. Aynı değerler gram negatif aerob bakteriler için şöyledi; *Klebsiella* türleri 0.12/4 µg/mL, *P. aeruginosa* 2/ ≥ 16 µg/mL, *E. coli* ≤ 0.03/0.25 µg/mL, *Proteus* türleri 0.12/0.25 µg/mL, *Salmonella* ve *Shigella* türleri ≤ 0.03/ ≤ 0.03 µg/mL. Ülkemizde yakın bir gelecekte kullanıma sunulması beklenen trovafloksasinin in vitro etkinliğine ilişkin sonuçlarımız, başka çalışmalarla karşılaştırıldı.

Anahtar Kelimeler: Trovafloksasin, İn vitro etkinlik

SUMMARY

In vitro Activity of Trovafloxacin Against Various Microorganisms

In vitro activity of a new fluoroquinolone, trovafloxacin, was tested against 512 aerobic microorganisms by agar dilution method. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Escherichia coli*, *Proteus*, *Salmonella* and *Shigella* species were isolated from patients hospitalized in various clinics. *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were mainly the isolates of intensive care units. Minimum inhibitory concentration 50 and 90 (MIC₅₀/MIC₉₀) values for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were ≤ 0.03/0.06 µg/mL and 1/2 µg/mL, respectively. The same values for gram negative aerobic bacteria were as follows; *Klebsiella* spp. 0.12/4 µg/mL, *P. aeruginosa* 2/ ≥ 16 µg/mL, *E. coli* ≤ 0.03/0.25 µg/mL, *Proteus* spp. 0.12/0.25 µg/mL, *Salmonella* and *Shigella* spp. ≤ 0.03/ ≤ 0.03 µg/mL. Our results of the in vitro activity of trovafloxacin which will be used in our country in the near future are compared with those of other studies.

Key Words: Trovafloxacin, In vitro activity

Florokinolonlar 1980 ve 90'lı yılların en önemli antibiyotik grubunu oluşturur. Kinolonların ilk temsilcilerinden olan nalidiksik asitin yapısı, C6 pozisyonuna florin, C7 pozisyonuna da piperazin ilave edilerek değiştirilmiş ve ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin, enoksasin gibi yeni kinolonlar üretilmiştir^[1]. Bu antimikrobiyal ajanlar üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyel gastroenteritler ve tifo başta olmak üzere gram negatif bakterilerin etken olduğu çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Kinolonların gram pozitif mikroorganizmalara etkinliğinin yeterli olmayışı, anaerob bakterilere ise etkisiz olmaları nedeniyle, molekül yapılarında ilave değişiklikler yapılarak yeni bir grup florokinolon geliştirilmiştir. Bu yeni kinolonlardan biri olan trovafloksasinin yapısında; C7 pozisyonunda 3-azabicyclo [3.1.0] hexyl, C1 pozisyonunda da difluorophenyl yer alır^[2]. Antibakteriyel etkinliği, diğer kinolonlarda olduğu gibi bakterinin "DNA gyrase" enzim aktivitesinin inhibisyonu yoluyla^[3]. Trovafloksasinin kendisinden önceki florokinolonlarda olduğu gibi, *Enterobacteriaceae*'ye olan etkinliği sürerken, C7 pozisyonundaki değişikliklerle gram pozitif mikroorganizmalara, C1 pozisyonundaki değişikliklerle de anaerob mikroorganizmalara etkinliği artmıştır^[4]. Trovafloksasin, oral yoldan alındıktan sonra gastrointestinal sistemden hızla absorbe olur ve 1-2 saat içerisinde maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Oral yoldan alınan 200 mg'lık dozu takiben ulaşılan maksimum serum düzeyi, 2.9 µg/mL olarak bildirilmiştir^[5].

Çalışmamızda; klinik hastalar ve yoğun bakım hastalarından izole edilen 512 gram pozitif ve gram negatif aerob bakteriye, trovafloksasinin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Trovafloksasin, üretici firma olan Pfizer tarafından sağlandı. Her çalışma öncesi, antibiyotik distile suda çözülerek dilüsyonları hazırlandı. Minimum inhibisyon konsantrasyonu tayini için Mueller-Hinton agar kullanılarak, agar dilüsyon yöntemiyle NCCLS standartlarına uygun olarak çalışıldı^[6].

Bakteriler 1995-1996 yılları arasında İbn-i Sina Hastanesi klinikleri ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların materyallerinden izole edilmişti.

Bakteriler bir gece Mueller-Hinton broth'da üretildikten sonra, bulanıklık 0.5 McFarland standardına ayarlandı. Bakteri inokulumu 1.5×10^5 cfu/mL olacak şekilde sulandırıldı. Antibiyotiğin iki kat dilüsyonları bulunan agar plaklarına bakteri ekimi yapıldıktan sonra, plaklar 35°C'de 18 saat inkübe edildi.

Görünür üremenin olmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK değeri olarak belirtildi.

SONUÇLAR

Çalışmada kullanılan 512 bakteri Tablo 1'de, bu bakterilerin izole edildikleri klinik örneklerle göre dağılımları da Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1'de de belirtildiği gibi MRSA, *Klebsiella* türleri ve *P. aeruginosa* yoğun bakım hastalarının, diğer mikroorganizmalar ise farklı kliniklerde yatan hastaların izolatlarıydı. Bakterilerin %39.1'i idrardan, %35.2'si yara ve yumuşak dokudan, %17.2'si solunum yolu örneklerinden, %3.3'ü kan ve kateterden, %5.2'si dışkı örneklerinden izole edildi (Tablo 2).

Trovafloksasinin 512 aerob bakteriye agar dilüsyonla in vitro etkinliği, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri verilirken Tablo 3'te belirtilmiştir.

E. coli, *Proteus* türleri, *Salmonella* ve *Shigella* grubu bakteriler için trovafloksasinin MİK₉₀ değeri ≤ 0.03-0.25 µg/mL arasında idi. Yoğun bakım izolatları olan *P. aeruginosa*, *Klebsiella* türleri için MİK₉₀ değeri yüksek bulundu. Metisilin duyarlı *S. aureus*'lar için düşük MİK değerlerinde etkili olurken, MRSA suşları için MİK₉₀ değeri 2 µg/mL ile antibiyotiğin oral yoldan serumda ulaştığı bildirilen konsantrasyonlara yakın düzeydeydi.

TARTIŞMA

Trovafloksasin, kendinden önceki kinolonlarda yapısal değişiklik meydana getirilerek üretilmiş, gram pozitif ve anaerob mikroorganizmalara etkinliğinin üstün olduğu bildirilen yeni bir kinolon grubu antibiyotiktir.

Tablo 1. Beşyüzoniki aerob mikroorganizmanın izole edildiği hastalara göre dağılımları

Klinikte yatan hastalar	n(%)
• Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i>	196 (38.2)
• <i>E. coli</i>	86 (16.8)
• <i>Proteus</i> spp.	28 (5.5)
• <i>Salmonella</i> spp.	18 (3.5)
• <i>Shigella</i> spp.	9 (1.8)
Yoğun bakım hastaları	
• Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>	58 (11.3)
• <i>Klebsiella</i> spp.	70 (13.7)
• <i>P. aeruginosa</i>	47 (9.2)
Toplam	512 (100)

Tablo 2. Beşyüzoniki aerop mikroorganizmanın izole edildikleri örneklere göre dağılımı

Materyal	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Proteus</i> spp.	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Shigella</i> spp.	<i>S. aureus</i>	Toplam
• İdrar	86	60	25	18	-	-	11	200 (%39.1)
• Yara/yumuşak doku	-	3	10	5	-	-	162	180 (%35.2)
• Solunum yolu	-	3	9	5	-	-	71	88 (%17.2)
• Kan/kateter	-	4	3	-	-	-	10	17 (%3.3)
• Dışkı	-	-	-	-	18	9	-	27 (%5.2)

Tablo 3. Trovafloroksasinin 512 gram pozitif ve gram negatif aerop bakteriye in vitro etkinliği

Mikroorganizma	MİK ₅₀ (µg/mL)	MİK ₉₀ (µg/mL)
• MSSA (n = 196)	≤ 0.03	0.06
• MRSA (n = 58)	1	2
• <i>Klebsiella</i> spp. (n = 70)	0.125	4
• <i>P. aeruginosa</i> (n = 47)	2	≥ 16
• <i>E. coli</i> (n = 86)	≤ 0.03	0.25
• <i>Proteus</i> spp. (n = 28)	0.125	0.25
• <i>Salmonella</i> spp. (n = 18)	≤ 0.03	≤ 0.03
• <i>Shigella</i> spp. (n = 9)	≤ 0.03	≤ 0.03

Bauernfeind'in çalışmasında metisilin duyarlı 90 *S. aureus* suşu için trovafloroksasın MİK₉₀ değeri 0.06 µg/mL, aynı değeri 63 metisilin dirençli *S. aureus* için 4 µg/mL olarak bildirilmiştir^[7]. Verbist ve arkadaşlarının çeşitli klinik izolatları karşı trovafloroksasinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmasında, oksasiline dirençli *S. aureus* suşlarının büyük bir kısmında siprofloroksasın ve trovafloroksasın MİK değeri yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu suşlar için MİK₉₀ değeri yine 4 µg/mL olarak bulunmuştur^[8]. Bir diğeri çalışmada nozokomiyal infeksiyonlarda kan kültüründen izole edilen MRSA suşları için trovafloroksasinin MİK₉₀ değeri 1 µg/mL bulunmuştur^[9]. Bizim çalışmamızda da MSSA suşları için trovafloroksasinin MİK₉₀ değeri 0.06 µg/mL iken, MRSA suşları için bu değeri 2 µg/mL bulundu.

Test ettiğimiz gram negatif aerop basillerden *Klebsiella* türleri ve *P. aeruginosa* dışında kalanlar için, trovafloroksasinin MİK değeri düşüktü. Ba-

uernfeind'in çalışmasında trovafloroksasinin MİK₉₀ değeri *E. coli* için 0.03 µg/mL, *Proteus* türleri için 0.5 µg/mL, *Shigella* türleri için 0.016 µg/mL, *Salmonella* türleri için 0.03 µg/mL bulunmuştur^[7]. Aynı çalışmada *P. aeruginosa* suşları ve seftazidim dirençli *K. pneumoniae* suşları için trovafloroksasinin MİK₉₀ değeri 16 µg/mL olarak bildirilmiştir. Hoogkamp-Korstanje'nin çalışmasında aynı değeri *K. pneumoniae* suşları için 2 µg/mL, *P. aeruginosa* için 4 µg/mL bulunmuştur^[10].

Bizim çalışmamızda da *Klebsiella* türleri ve *P. aeruginosa* suşlarında trovafloroksasın MİK değeri yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bu suşların esas olarak yoğun bakım izolatları olması, siprofloroksasın gibi kullarımdaki kinolonlara dirençli olabileceklerini, dolayısıyla trovafloroksasinin MİK değeri yüksek bulunduğunu akla getirmektedir. Trovafloroksasinin *Enterobacteriaceae*'ye etkinliğinin siprofloroksasine benzer olduğu bildirilirken, *P. aerugi-*

nosa için siprofloksasinin daha etkili olduğu belirtilmiştir^[8,10,11].

Sonuç olarak; trovafloksasinin de içerisinde yer aldığı yeni grup kinolonlar, genişletilmiş etki spektrumları, farmakokinetik özellikleri, diğer ilaçlarla olumsuz etkileşme göstermemeleri gibi nedenlerle bazı enfeksiyonların tedavisinde tercih edilebilir görülmektedir^[5]. Kinolon grubu antibiyotikler arasındaki çapraz direnç nedeniyle, siprofloksasine dirençli mikroorganizmalarla trovafloksasinin de MİK değeri yüksek bulunacaktır^[8]. İn vitro çalışma sonuçlarının in vivo uygulamalarla desteklenmesi, trovafloksasinin hangi enfeksiyonlarda uygun seçenek olduğunu daha iyi belirleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Altay G. Kinolonlar. Enfeksiyon Hastalıklarında Antimikrobiyal Tedavi A.Ü.T.F. Bilimsel Yayınlar Serisi 1995;(4):56-65.
2. Liljequist BO, Hoffman BM, Hedlund J. Activity of trovafloxacin against blood isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Sweden. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15(8):671-5.
3. Haria M, Lamb HM. Trovafloxacin. Drugs 1997; 54(3):435-45.
4. Moellering RC. In vitro activity of trovafloxacin-A new fluoroquinolone. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15(8):669-70.
5. Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. Clin Infect Dis 1996; 23(Suppl:1):19-24.
6. NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard NCCLS Document M7-A3, Villanova, 1993.
7. Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. J Antimic Chemother 1997;40:639-51.
8. Verbist L, Verhaegen J. In vitro activity of trovafloxacin versus ciprofloxacin against clinical isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15(8):683-8.
9. Hussain Qadri SM, Ueno Y. Antibacterial activity of trovafloxacin against gram positive blood culture isolates from nosocomial infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15(8):694-6.
10. Hoogkamp Korstanje JAA. In vitro activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin against gram positive and gram negative pathogens from respiratory tract infections. J Antimic Chemother 1997;40:427-31.
11. Erdinç FŞ, Çevik MA, Ünal S. Trovafloksasin. Flora 1998;3(Suppl 2): 20-1.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Fügen ÇOKÇA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı, İbn-i Sina Hastanesi
06100 Samanpazarı - ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 25.08.1998 Kabul Tarihi: 28.10.1998

FLORA Dergisi'ne

Aboneliğinizi 31 Aralık 1998 Tarihine Kadar
Yenilediğinizde İndirimli Abonelik Ücretinden
Yararlanacağınızı Unutmayınız!..