



SB Ankara Onkoloji Hastanesinde İdrar Örneklerinden Elde Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Siprofloksasin Direncinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Ciprofloxacin Resistant Escherichia coli in Urinary Tract Infections Ankara Oncology Hospital

Ece BİLEN DİRİM¹, Kamuran SAYILIR², Gülşen İSKENDER², Sama BATI¹, M. Cihat OĞAN², Ayla YENİGÜN¹, Müfide ÇİMENTEPE¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

² SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü, ANKARA

ÖZET

Bu çalışma, 1 Ocak 2004-31 Aralık 2004 tarihleri arasında SB Ankara Onkoloji Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* bakterilerinin siprofloksasin direncini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçlamıştır. İdrar örneklerinden rutin mikrobiyolojik yöntemlerle *E. coli* izolasyonu yapılmış ve duyarlılıkları NCCLS önerilerine uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışma kapsamına alınan 231 *E. coli* suşunun 51 (%22.7)'inde siprofloksasin direnci saptanmıştır. Florokinolonlardan olan siprofloksasin geniş spektrumlu antibakteriyel bir ajan olup özellikle gram-negatif bakterilerle oluşan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılmaktadır. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve ülkemizdeki yayınlarda klinik izolatlara karşı siprofloksasin aktivitesinin giderek azaldığı belirtilmektedir. Toplum ve hastane kökenli infeksiyonların sık rastlanılan etkenlerinden biri olan *E. coli*'de siprofloksasine duyarlılığın düzenli olarak saptanması, bu grup antibiyotiklerin doğru ve yerinde kullanılması ile terapötik etkilerinin devamlılığının sağlanması gerektiği kaçınılmaz bir gerçektir.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem infeksiyonları, *Escherichia coli*, siprofloksasin.

SUMMARY

In this retrospective study we evaluated ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolated from urine cultures (January 2004 through December 2004). In microbiologic identification and susceptibility testing we used standard culture methods and NCCLS guideline. From 231 *E. coli* isolated from urine cultures, 51 isolates (22.7%) were found to be resistant against ciprofloxacin. Ciprofloxacin is an expanded spectrum quinolone that is used frequently in the treatment of urinary tract infections caused by gram-negative bacilli such as *E. coli*. In recent years there is an increasing reports of ciprofloxacin resistance in United States of America, Europe and in our country. *E. coli* is one of the most frequent causative agents in community and hospital acquired infections, because of this ciprofloxacin susceptibility testing should be performed routinely in isolated *E. coli* in order to correct and effective antimicrobial use in clinical setting.

Key Words: Urinary tract infections, *Escherichia coli*, ciprofloxacin.

GİRİŞ

Geçtiğimiz yüzyılın ortalarından beri kullanılan antibiyotiklerin en önemli amacı; infeksiyonlarla ilişkili olan morbidite ve mortalite oranlarını düşürmektir. Ancak ne yazık ki antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olarak erken dönemde kazanılan bu başarı düzeyleri artık düşmeye başlamıştır. Bu durum kesinlikle ilerisi için de büyük bir sorundur (1,2).

Sık rastlanılan infeksiyonlar arasında üriner sistem infeksiyonları 2. sırada yer almaktadır. Tüm dünyada tahmin edilen görülme oranı %2-3'tür. Bu oran, yıllık 100 milyon olgu ve büyük bir parasal harcama anlamına gelmektedir (3).

Üriner sistem infeksiyonlarına en çok gram-negatif basiller neden olmaktadır. Bu infeksiyonların etkenleri arasında da gerek toplumdan kazanılan gerekse hastane infeksiyonu etkeni olarak karşımıza en çok *Escherichia coli* çıkmaktadır (4-8).

Bir infeksiyon hastalığının uygun tedavisi; yeterli sürede infeksiyonu eradike edecek, en az toksik, en ucuz antibiyotiğin seçilmesidir (6). Üriner sistem infeksiyonları için de bu kural geçerlidir (6).

Üriner sistem infeksiyonlarda daha uzun süre yeterli idrar konsantrasyonu sağlayan antimikrobialer daha iyi tedavi etkinliğine sahiptir. Buna ek olarak intestinal ve vajinal floradaki anaeroplara etkilemeye gram-negatif basilleri eradike eden ajanlar reinfeksiyonları önleyerek daha uzun süreli bir kür sağlamış olmaktadır (6). Bu ilaçlara örnek olarak da trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve florokinolonlar verilebilir.

Son yıllardaki TMP-SMZ'ye karşı gelişen direnç nedeniyle ampirik tedavide en sık kullanılan ajan kinolon grubunun bir üyesi olan siprofloksasindir (9).

1980'li yıllardan beri kullanımda olmaları, klinisyenlerin etkin ve ucuz tedavi uygulamak maksadıyla çeşitli infeksiyonlarda bu grup antibiyotikleri sık kullanılması, düzensiz ve inefektif kullanım nedeniyle bakterilerin kinolonlara olan duyarlılığı zaman içinde ve bölgeye göre düşüş eğilimindedir (5,6,10,11).

Bu çalışmada üriner sistem infeksiyonlarında sık rastlanan bir etken olan *E. coli* 'de, bu infeksiyonların ampirik tedavide en sık kullanılan ajan olan siprofloksasinin hastanemizdeki direnç durumunun saptaması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Ocak 2004-31 Aralık 2004 tarihleri arasındaki 1 yıllık dönemde SB Ankara Onkoloji Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen

idrar örneklerinde üreyen, "Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)" kriterleri baz alınarak tanımlanan 231 *E. coli* suşu değerlendirilmiştir.

Örnekler kanlı ve EMB (Eosin-Methylene-Blue) agar besiyerlerine ekilmiştir. Besiyerleri aerob koşullarda 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle yapılmıştır.

İzole edilen 231 *E. coli* suşunun siprofloksasine duyarlılıklarının tespiti NCCLS önerilerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile siprofloksasin (Oxoid) diskleri kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

İncelenen 231 *E. coli* suşunun 49 (%21.2)'ü erkek, 182 (%78.7)'si kadın hastaya aittir. İki yüz otuz bir *E. coli* suşunda siprofloksasin direnci %22.07 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Florokinolonlar, renal ve prostatik doku penetrasyonlarının mükemmel olması, yüksek üriner konsantrasyonlara ulaşabilmeleri nedeniyle komplike olan veya olmayan üriner sistem infeksiyonlarında yaygın kullanım alanı bulmuştur (8).

Siprofloksasin antibakteriyel spektrumunun geniş ve bakterisidal aktivitesinin iyi olması nedeniyle özellikle *E. coli* gibi gram-negatif bakterilerle oluşan infeksiyonların ampirik tedavisinde sık kullanılmaktadır (4,11).

Üriner sistem infeksiyonlarında genellikle ampirik tedavi yeğlenmektedir (5,8). Kinolonlara direnç, kullanıma girdikleri 1980'li yıllardan beri belirgin şekilde artmaktadır. Direnç, kinolonların farklı hasta gruplarında yaygın olarak kullanılmasına bağlıdır ve her biri minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) düzeylerini yükselten birkaç kromozomal mutasyonun birikmesi sonucu gelişmektedir (13). Antimikrobiyal direncin oluşumu ve yayılması uygun farmakokinetik ve farmakodinamik profillere sahip ajanların kullanılmasıyla azaltılabilir (4).

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında üriner sistem infeksiyonlarında sıklıkla kullanılan etkin bir grup olan kinolonların etkinliklerinin zamanla azal-

Tablo 1. İzole edilen *E. coli* suşlarının cinsiyete göre dağılımı.

| | İzole edilen <i>E. coli</i> suşu | % |
|--------|-------------------------------------|--------|
| Kadın | 182 | 78.70 |
| Erkek | 49 | 21.20 |
| Toplam | 231 | 100.00 |

makta olduğu gösterilmiştir (14). Bir çalışmada üropatojen *E. coli* suşlarında siprofloksasin duyarlılığı 1987 yılında %99.3, 1994 yılında %99, 2000'de ise %84 olarak bildirilmiştir (5). Bir üniversite hastanesinde 3 yıllık arayla yapılan diğer bir çalışmada ise üropatojen *E. coli* suşlarında siprofloksasin duyarlılığı %82'den %69.3'e düşmüştür (6). Başka bir çalışmada 1 yıllık bir süre sonunda siprofloksasin direncinin %18'den %35'e yükseldiği gösterilmiştir (11).

Florokinolon direncine neden olabilecek predispozan faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada; erkek cinsiyet, önceden kinolon kullanımı ve mikroorganizmanın genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E. coli* veya *Klebsiella* spp. olması bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Ayrıca, florokinolonlara dirençli suşların diğer antibiyotiklere de belirgin olarak daha fazla direnç gösterdikleri (karbapenemler hariç) görülmüştür. Aynı çalışmada GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella*larda florokinolon direnci anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%41'e %8) (15). Diğer taraftan önceden siprofloksasin kullanmış olan hastalarda GSBL pozitif *E. coli* suşlarına siprofloksasin kullanmamış olanlardan 2 kat daha fazla rastlanmıştır (16).

2004 yılında İtalya'daki 4 laboratuvarında yapılan bir çalışmada kadın hastalarda komplike olmayan akut sistit olguları değerlendirilmiş, elde edilen patojenlerin %85.3'ünün *E. coli* olduğu, bu suşların ampisilin duyarlılığının %62.5, amoksisilin-klavulanik asit duyarlılığının %87.7, sefuroksim duyarlılığının %89.2, siprofloksasin duyarlılığının ise %83 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada bulunan nitrofurantoin duyarlılığı %96.7, fosfomisin duyarlılığı ise %98.6 olarak bulunmuştur (17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise *E. coli* suşlarında seftriakson ve nitrofurantoin direnç oranları sırasıyla %4 ile %17.3 olarak bulunmuştur (6).

Sonuç olarak gerek daha önceki çalışmalar gerekse çalışmamız göstermiştir ki kinolonlara ve üriner sistem infeksiyonlarında sık kullanılan kinolonlardan biri olan siprofloksasine karşı bu infeksiyonların en sık rastlanılan etkeni konumundaki *E. coli* suşlarında artan bir direnç söz konusudur. Bu durum, gram-negatif etkenlerin ve özellikle *E. coli* suşlarının neden olduğu üriner sistem infeksiyonlarında kinolonların ve sık kullanılan bir kinolon olan siprofloksasinin alternatif tedavi ajanı olma gücünü gün geçtikçe azaltmaktadır.

Toplum ve hastane kökenli üriner sistem infeksiyonlarında özellikle yukarıda sayılan risk faktörlerinin varlığında kültür ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılması ve sonuca göre tedavi verilmesi genel bir infeksiyon kuralı olmanın ötesinde bir öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. John G, Benjamin J. Update on resistance among nosocomial gram-negative pathogens to extended-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones: Results of the antimicrobial resistance management (ARM) program. *Hospital Pharmacy* 2005;40:405-14.
2. Oteo J, Campos J, Baquero F. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European antimicrobial resistance surveillance system. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:945-52.
3. Chambers S. Cystitis and urethral syndromes. In: Cohan C, Powderly G (eds). *Infectious Diseases*. 2nd ed. Elsevier Ltd, 2004: 737-44.
4. Blondeau J. Current issues in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2004;64:611-28.
5. Sucu N, Aktöz-Boz G, Bayraktar Ö ve ark. Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişimi. *Klinik Dergisi* 2004;17:128-31.
6. Ertuğrul B, Atıla-Güleç L, Aka D. Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klinik Dergisi* 2004;17:132-6.
7. Yılmaz E, Özakin C, Sınırtaş M, Gedikoğlu S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakterioloji Laboratuvarında 1999-2002 yılları arasında idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2005;19:91-6.
8. Gupta K, Hooton T, Stamm W. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
9. Marcusson L, Olofsson S, Lindgren P, Cars O, Hughes D. Mutant prevention concentrations of ciprofloxacin for urinary tract infection isolates of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:938-43.
10. Yaylı G, Şahan N, Göksoy Y, Kuzu İ, Özer S. Polikliniğe başvuran hastalardan izole edilen üriner patojenlerde direnç ve empirik tedavi seçenekleri. *Klinik Dergisi* 1994;7:35-6.
11. Demirdağ K, Özden M, Denk A, Kılıç S, Kalkan A. Klinik örneklerden izole edilen gram negatif bakterilerde siprofloksasin direncinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Dergisi* 2003;33:236-41.
12. Küçükbasmacı Ö, Boralı Ö, Öğüt T, Susveren S, Küçüker M, Anđ Ö. *Escherichia coli* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direncin hemolizin üretimi ve tipleri ile ilişkisi. *Türk Mikrobiyoloji Dergisi* 2003;33:211-3.
13. Gülay Z. Kinolon direnci. *Flora Dergisi* 2002;7:225-32.
14. Koç E, Koç F, Koksall İ, Sivrikaya A, Özgür G. Üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *Klinik Dergisi* 1993;6:13-4.
15. Balkan İ, Gencer S, Batırel A, Özer S. Florokinolonlara karşı direnç gelişimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin analizi. *Flora Dergisi* 2005;10:65-73.
16. Aslan H, Azap K, Ergönül O, Timurkayd F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005;20:27-30.
17. Fadda G, Nicoletti G, Schito G, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: Possible impact on guidelines. *J Antimicrob Chemother* 2005;17:251-7.