

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA SİPROFLOKSASİN VE KOTRİMOKSAZOL DİRENCİ

Mehmet ÖZDEN¹, Ahmet KALKAN¹, Kutbettin DEMİRDAĞ¹, S. Sırrı KILIÇ¹,
Aykut ÖZDARENDELİ²

ÖZET

Toplum ve hastane kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında siprofloksasin ve kotrimoksazol direnci araştırılmıştır. Üriner sistem infeksiyonu tanısı konulan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen toplam 200 *E.coli* suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Suşların siprofloksasin ve kotrimoksazole duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine göre mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Suşların kotrimoksazol direncinin (122/200), siprofloksasin direncine (49/200) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Suşların 39'u (% 19.5) hem siprofloksasine hem de kotrimoksazole dirençli bulunmuştur. Hastane kökenli suşlarda siprofloksasin direnci (27/80), toplum kökenli suşlara göre (22/120) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Kotrimoksazol direnci yönünden hastane ve toplum kökenli suşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak ÜSİ'lerin ampirik tedavisinde siprofloksasin, kotrimoksazolün alternatifi olabilir. Bununla birlikte üriner *E.coli* izolatlarının kotrimoksazol ve siprofloksasin direnci yönünden çok yakın izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: *E.coli*, üriner sistem infeksiyonları, siprofloksasin, kotrimoksazol

SUMMARY

Ciprofloxacin and co-trimoxazole resistance in Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections.

The aim of present study was to investigate the ciprofloxacin and co-trimoxazole resistance in *E.coli* strains isolated from community-acquired and nosocomial urinary tract infections. The sensitivity of 200 *E.coli* strains to ciprofloxacin and co-trimoxazole was investigated by microdilution technique according to the recommendations of the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). It was found that co-trimoxazole resistance of strains was significantly higher than ciprofloxacin resistance (122/200 and 49/200, respectively) ($p<0.05$) and that ciprofloxacin resistance of nosocomial strains was significantly higher compared to community-acquired strains (27/80 and 22/120, respectively) ($p<0.05$). There was no significant difference between nosocomial and community-acquired strains regarding co-trimoxazole resistance ($p>0.05$). In conclusion, ciprofloxacin seems to be an alternative to co-trimoxazole in the empiric treatment of urinary tract infections in our region. But urinary *E.coli* isolates should be followed closely in terms of co-trimoxazole and ciprofloxacin resistance.

Key words: *E.coli*, urinary tract infections, ciprofloxacin, co-trimoxazole

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) toplumdan ya da hastaneden kazanılmış infeksiyonlar içerisinde ilk sıraları almakta ve nozokomiyal infeksiyonların yaklaşık % 33'ünden sorumlu tutulmaktadır (3,18). Üriner sistem infeksiyonların-

da en önemli sorunlardan biri antibakteriyellere karşı direnç gelişimidir. Bu nedenle güncelleştirilmiş idrar kültür protokolleri uygulanarak izole edilen etkenlerin direnç yüzdelerinin belirlenmesi önem kazanmaktadır (5).

Gerek toplum gerekse hastane kökenli ÜSİ'lerinde en sık karşılaşılan etken *Escherichia coli*'dir (1,3). Son yıllarda başta hastane kökenli suşlar olmak üzere ÜSİ'lerde çoğul dirençli *E.coli* suşları izole edilmeye başlamıştır. Özellikle *Klebsiella* ve *E.coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (ESBL) üretiminin yaygınlaştığı, başta seftazidim olmak üzere tüm 3. kuşak sefalosporinlere ve aztreonama karşı direnç gelişmesine neden olduğu gözlenmektedir (15). ÜSİ'lerin tedavisinde siprofloksasin uzun yıllar başarıyla kullanılmakla birlikte son yıllarda yüksek oranlarda direnç

gelişimi bildirilmektedir (13). Yine üriner *E.coli* izolatlarında kotrimoksazol direnç oranının çok yüksek düzeylere ulaştığı bildirilmektedir (3,6)

ÜSİ'lerin ampirik tedavisinde toplum kökenlilerde kotrimoksazol veya siprofloksasin, hastane kökenlilerde siprofloksasin ya da seftriakson en sık tercih edilen ajanlardır. Bu çalışmada, toplum ve hastane kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında siprofloksasin ve kotrimoksazol direncinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Kasım 2000 - 1 Eylül 2001 arasında üriner sistem infeksiyonu tanısı konulan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen toplam 200 *E.coli* suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Suşların identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle yapılmıştır (2). Saklama besiyeri "microstore"lara (The Ropewalk, Lancashire, England) konulan suşlar çalışma gününe kadar -20°C'de bekletilmiştir (2,12). Suşların izole edildiği hastane ve toplum kökenli infeksiyonların ayırımında CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) kriterleri esas alınmıştır (9).

E.coli suşlarının siprofloksasin ve kotrimoksazole duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine göre mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır (14). Kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922

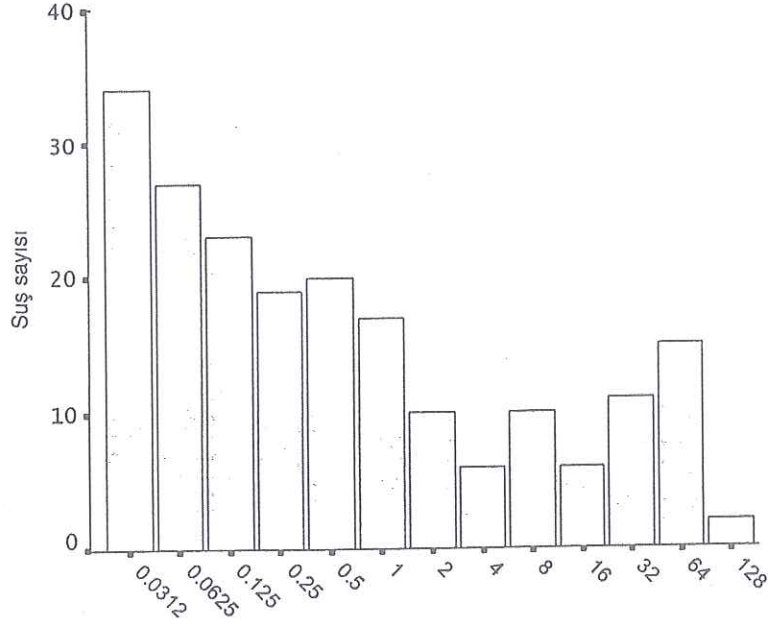
kökene kullanılmıştır. Test için kullanılan siprofloksasin toz halinde (Bayer, İstanbul), trimetoprim ve sulfametoksazol toz halinde (Roche, İstanbul) üretici firmalardan sağlanmıştır. Siprofloksasin için ilk kuyucuk 128 µg/ml, kotrimoksazol için 64/1216 µg/ml olacak şekilde antibiyotiklerin iki katı dilüsyonu hazırlanmıştır. Besiyeri olarak Mueller-Hinton buyyonu (Oxoid) kullanılmış ve sonuçlar NCCLS kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme: Siprofloksasin ve kotrimoksazol dirençlerinin karşılaştırılması ile toplum ve hastane kökenli suşların dirençlilik durumlarının karşılaştırılmasında SPSS version 10.01 programında ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi uygulanmıştır. P değerinin < 0.05 olması anlamlı sonuç olarak kabul edilmiştir.

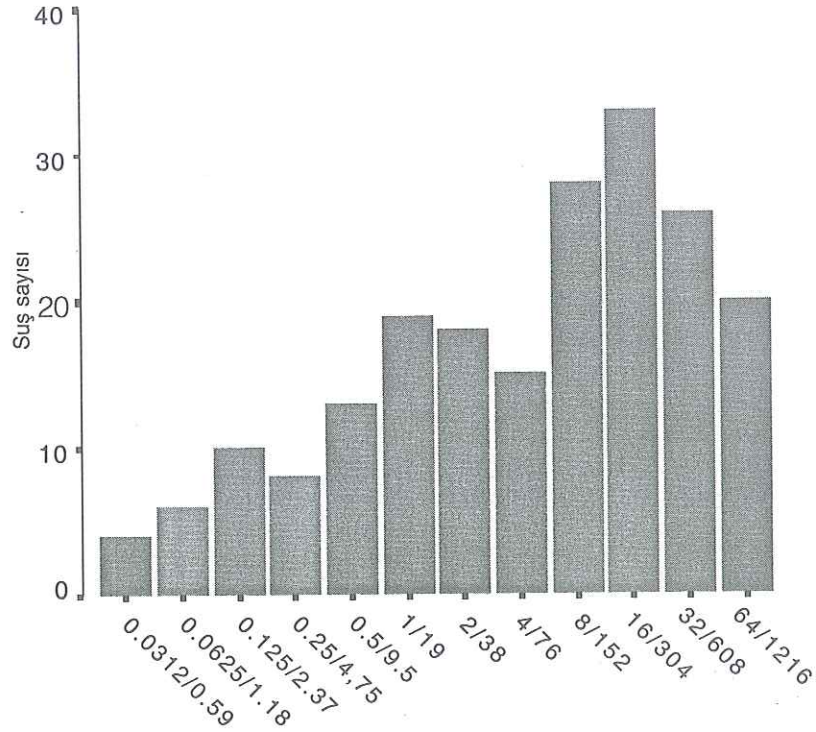
BULGULAR

200 *E. coli* suşununun 130'u (% 65) kadın, 70'i (% 35) erkek olgulardan izole edilmiştir. Olguların yaş ortalaması 38.3±19.1 olup 1-82 yaş arasında değişiyordu. Suşların 120'si (% 60) toplum, 80'i (% 40) hastane kökenli suşlar idi. Suşların 49'unun (% 24.5) siprofloksasine, 122'sinin (% 61) ise kotrimoksazole dirençli olduğu belirlenmiştir. Kotrimok-

sazol direncinin, siprofloksasin direncine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05). Suşların 39'u (% 19.5) hem siprofloksasine, hem de kotrimoksazole dirençli bulunmuştur. Suşların siprofloksasin ve kotrimoksazol için MIC değerlerine göre dağılımı şekil 1 ve 2'de sunulmuştur.



Şekil 1. Suşların siprofloksasin MIC değerlerine göre dağılımı (µg/ml).



Şekil 2. Suşların kotrimoksazol MIC değerlerine göre dağılımı (µg/ml).

Suşların siprofloksasin ve kotrimoksazol için MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri tablo 1'de sunulmuştur.

Siprofloksasin direnci, toplum kökenli suşların 22'sinde (% 18.3), hastane kökenli suşların 27'sinde (% 33.7) saptanırken;

kotrimoksazol direnci toplum kökenli suşların 68'inde (% 56.6), hastane kökenli suşların 54'ünde (% 67.5) saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Siprofloksasin ve kotrimoksazolün incelenen suşlar için saptanan MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri (µg/ml).

Antibiyotik	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC aralığı	Direnç (%)
Siprofloksasin	0.5	32	≤0.03->128	24.5
Kotrimoksazol	8/152	32/608	≤0.03/0.5->64/1216	61

Tablo 2. E.coli suşlarının mikrodilüsyon yöntemine göre antibiyotik direnç oranları.

Suşlar	Siprofloksasin direnci		Kotrimoksazol direnci	
	n	%	n	%
Toplum kökenli (n=120)	22	18.3	68	56.6
Nozokomiyal (n=80)	27*	33.7	54	67.5
Toplam (n=200)	49	24.5	122	61

* p<0.05

Hastane kökenli suşlarda siprofloksasin direnci, toplum kökenli suşlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05). Kotrimoksazol direnci yönünden

hastane ve toplum kökenli suşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonu etkeni *E.coli* suşlarında kotrimoksazol direnci % 61, siprofloksasin direnci ise % 24.5 olarak bulunmuştur. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli*'lerin direnç oranlarının araştırıldığı çalışmalarda kotrimoksazol direncinin % 15 - 67.5, siprofloksasin direncinin ise % 1.8-20 olarak saptandığı bildirilmektedir (6,8,11,17,19). *E.coli* suşlarında trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonuna ve siprofloksasine direncin son yıllarda giderek artmakta olduğu bilinmektedir (3,4,6). Üriner izolatlarda yapılan çalışmalardan bildirilen yüksek direnç oranlarına dayanılarak, bu antibiyotiklerin ampirik tedavi seçenekleri arasındaki yerini giderek kaybedeceği bildirilmektedir (3,6). Çalışmamızda, kotrimoksazol direncinin, siprofloksasin direncine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması (p<0.05), suşların % 19.5'nin hem siprofloksasin, hem de kotrimoksazole dirençli olması çalışmamızın bir diğer boyutudur. Ayrıca, siprofloksasin ve kotrimoksazolün MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri karşılaştırıldığında, siprofloksasinin kotrimoksazole göre daha aktif olduğu görülmektedir. Bu bulgular üriner infeksiyonlardan izole ettiğimiz *E.coli* suşları için siprofloksasin direncinin kotrimoksazol kadar yüksek olmasa da önemli boyutlara ulaştığının bir göstergesi sayılabilir.

Çalışmamızda hastane kökenli ve toplum kökenli suşlarda kotrimoksazol direncinin sırasıyla % 67.5 ve % 56.6 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı

saptanmıştır. Oysa hastane kökenli suşlarda siprofloksasin direncinin toplum kökenli suşlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (p<0.05). Toplum ve hastane kökenli suşlarda direnç oranları arasında fark olduğu, bu farkın toplumlara ve coğrafik bölgelere göre değiştiği görülmektedir (3,16). Toplum kökenli *E.coli* suşlarında kotrimoksazol direncinin değişik serilerde % 19.4 - 46.8 arasında, hastane kökenli suşlarda % 57 oranında saptandığı bildirilmiştir (3,10,16). Tüm dünyada toplum ve hastane kökenli üriner infeksiyon etkeni *E.coli*'lerin siprofloksasin direncinin hastane kökenlilerde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (3,7). Gerek kotrimoksazol gerekse siprofloksasin için toplum ve hastane kökenli suşlarda saptadığımız direnç oranları tüm dünyada var olan direnç sorununun bölgemiz suşlarında da benzer özellikte olduğunu ortaya koymaktadır.

ÜSİ'lerin ampirik tedavisinde toplum kökenlilerde kotrimoksazol veya siprofloksasin, hastane kökenlilerde siprofloksasin ya da seftriakson en sık tercih edilen ajanlardır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, bu antibiyotiklere karşı saptanan direnç oranlarının yüksek olduğu söylenebilir. Kotrimoksazol direncinin yarattığı sorunlar siprofloksasin ile bir ölçüde aşılabilmektedir. ÜSİ'lerin ampirik tedavisinde kotrimoksazolün alternatifi siprofloksasin olabilir ancak üriner *E.coli* izolatlarının kotrimoksazol ve siprofloksasin direnci yönünden çok yakın izlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Ackermann RJ, Monroe PW: Bacteriemic urinary tract infection in older people, *J Am Geriatr Soc* 44:927 (1996).
- 2- Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM: *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*, 9. baskı, s. 362, Mosby Co., Baltimore (1994).
- 3- Chomarat M: Resistance of bacteria in urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 16:483 (2000).
- 4- Collee JG, Duguid JP, Fraser AG, Mamzion BP, Simons A: Urinary tract infections, *Mackie & McCartney Practical Medical Microbiology*, 14. baskı, s. 84, Churchill Livingstone, London (1996).
- 5- Cormican M, Morris D, Feeney GC, Flynn J: Extended spectrum beta-lactamase production and fluoroquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infections, *Diagn Microbiol Infect Dis* 32:317 (1998).
- 6- Demirci M, Ardoğan BC, Arda M: Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif basillerin antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:576 (2000).
- 7- Drago L, Mombelli B, Vecchi ED, Tocalli L, Nardi G, Gismondo MR: Epidemiology of Gram-negative antibiotic resistance in outpatients. A year of surveillance, *Int J Antimicrob Agents* 16:479 (2000).
- 8- Ena J, Lopez Perezagua M, Martinez-Peinado C, Cia-Barrio M, Ruiz-Lopez I: Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones, *Diagn Microbiol Infect Dis* 30:103 (1998).
- 9- Garnier JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hoge JM: CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control* 16:128 (1988).
- 10- Grüneberg RN: Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities, 1971-1992, *J Antimicrob Chemother* 33 (Suppl A):1 (1994).
- 11- Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE: Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: A nationwide analysis, *Clin Infect Dis* 33:89 (2001).
- 12- Koneman EW, Allen SD, Dawel UR, Sommers HM: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, s. 104, JB Lippincott Co, Philadelphia (1993).
- 13- Naber KG, Morrissey I, Ambler JE: *Urinary Tract Infections and Fluoroquinolones*, s. 26, Science Press, London (1997).
- 14- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Approved Standard M7-A3, NCCLS, Villanova, PA (1995).
- 15- Quinn JP: Clinical significance of extended spectrum beta-lactamases, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13 (Suppl 1):39(1994).
- 16- Raz R, Okev N, Kennes Y, Gilboa A, Lavi I, Bisharat N: Demographic characteristics of patients with community-acquired bacteriuria and susceptibility of urinary pathogens to antimicrobials in northern Israel, *Isr Med Assoc J* 2:426 (2000).
- 17- Serrano FJ, Munoz RM, Vidal SS, Moran FG, Garcia CB, Aznar AB: Epidemiological aspect of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* at a general hospital, *Rev Esp Quimioter* 13:44 (2000).
- 18- Sobel JD, Kaye D: Urinary tract infections, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 773, Churchill Livingstone, New York (2000).
- 19- Wagenlehner F, Stower-Hoffmann J, Schneider-Brachert W, Naber KG, Lehn N: Influence of a prophylactic single dose of ciprofloxacin on the level of *Escherichia coli* to fluoroquinolones in urology, *Int J Antimicrob Agents* 15:207 (2000).