

KLİNİK ARAŞTIRMA**PROSTAT BİYOPSİSİ ÖNCESİ ALINAN REKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERİCHIA COLI* İZOLATLARINDA FLOROKİNOLON DİRENCİ**

FLUOROQUINOLONE RESISTANCE IN *ESCHERİCHIA COLI* STRAINS ISOLATED FROM RECTAL SWABS BEFORE PROSTATE BIOPSY

Salih BUDAK

Engin KARAKEÇE

Gökçen GÜRKÖK BUDAK

Hüseyin AYDEMİR

Osman KÖSE

Şükrü KUMSAR

Yavuz Tarık ATIK

İhsan Hakkı ÇİFTÇİ

Hasan Salih SAĞLAM

Öztuğ ADSAN

ÖZET

Amaç: Prostat biyopsisi öncesi profilaksi için kullanılabilir antibiyotiklerin duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prostat kanseri şüphesi ile Nisan 2012–Ekim 2013 tarihleri arasında prostat biyopsisi endikasyonu konan 56 hasta çalışmaya alındı. Her hastadan prostat biyopsisi işleminden önce rektal sürüntü örneği alındı. Geçirilmiş prostat biyopsisi ve cerrahi öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. İşlem sonrası görülen tüm komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Rektal sürüntü kültürü alınan 56 hastanın yaşları 50-74 arası değişmekte olup ortalama 61 olarak hesaplandı. Alınan örneklerin 44'ünde üreme pozitif bulundu. Yapılan tanımlama işlemleri sonrası üreme pozitif 44 vakanın *Escherichia coli* izolatları antibiyogram çalışmalarına dahil edildi. En düşük direnç oranı amikasin'e (%2,3) karşı saptanırken, olguların 11'inde (%25) florokinolon dirençli *E. coli* izolatı saptandı. Bir hasta işlem sonrası gelişen üriner infeksiyon nedeniyle hastaneye yatırıldı. Söz konusu vakanın rektal sürüntü ve idrar kültüründe florokinolon dirençli *E. coli* saptandı. Olguların kan kültürlerinde üreme olmadı.

Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji kliniği, İZMİR.

(Op. Dr. Salih Budak)

Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

(Doç. Dr. İhsan Hakkı Ciftci, Uz. Dr. Engin Karakeçe)

Üroloji kliniđi

(Prof. Dr. Ö. Adsan, Doç. Dr. H. S. Sağlam, Yrd. Doç. Dr. O. Köse, Op. Dr. H. Aydemir, Op. Dr. Ş. Kumsar, Dr. Y. T. Atik)

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, SAKARYA.

Tire Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniđi, İZMİR

(Uz. Dr. Gökçen Gürkök Budak)

Yazışma: Op. Dr. Salih BUDAK

Sonuç: Çalışmamızda PB öncesi alınan rektal sürüntü örnekleriyle yapılan kültürlerde yüksek oranda florokinolon dirençli *E. coli* saptanmıştır. Bu yüzden US eşliğinde yapılan transrektal prostat biyopsilerinin antibiyotik profilaksisinde florokinolon direnci akılda tutulmalıdır. Riskli olgularda profilaktik antibiyoterapi öncesinde rektal sürüntü kültürü kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik Profilaksi, Florokinolon, İlaç Direnci, Prostat Biyopsi.

SUMMARY

Aim: Transrectal ultrasound-accompanied biopsy is the gold procedure for the histological diagnosis of prostate cancer. In this study, purpose to determine the prevalence of fluoroquinolone resistance *Escherichia coli* in intestinal flora of patients undergoing prostate biopsies with rectal swab culture. In addition, other antibiotics can be used in prostate biopsy prophylaxis to determine the susceptibility.

Materials Methods: This study involved 56 who were indicated with the prostate biopsy between April 2012 – October 2013 with prostate cancer suspicion were included in the study. The rectal samples culture were obtained from each patient before prostate biopsy. The patients who have a prostate biopsy history and prostate surgical operation history were excluded from the study. The records for the infections of those patients after the operation were kept.

Findings: In this study, rectal swab culture were obtained from 56 patients. Rectal swab cultures taken from 56 patients ranged from 50 to 74 years of age was calculated as the average of 61. In 44 of the samples of *E. coli* produce. The lowest rates of resistance against to amikacin (2.3%) were detected. In 11 cases (25%) was detected in fluoroquinolone-resistant *E. coli* isolates.

Developing a urinary tract infection after the procedure because of cases were hospitalized. The cases of rectal swab and urine in culture, fluoroquinolone-resistant *E. coli* was detected. The blood cultures were negative.

Conclusion: We have found high number of fluoroquinolone resistant *E. coli* strains in the rectal swab culture taken before the prostate biopsy. The fluoroquinolone resistance in the standart prophylaxis applications before the prostate biopsy should be kept in mind. Risk patients, rectal swab culture can be used in targeted prophylaxis.

Keywords: Antibiotic Prophylaxis, Drug Resistance, Fluoroquinolone, Prostate Biopsy

GİRİŞ

Prostat kanseri tanısı yaygın olarak transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsi (TRUSB) işlemiyle konulur (1). Birçok çalışma göstermiştir ki, antibiyotik profilaksisi prostat biyopsine bağlı infeksiyöz komplikasyonların görülme sıklığını azaltır (2,3). Prostat biyopsi (PB) sonrası infeksiyonlarda en sık etken *Escherichia coli*'dir (4,27). Avrupa Üroloji Derneđi kılavuzlarında prostat biyopsisi (PB) profilaksisinde önerilen ilk tercih florokinolon'dur (5). Ancak son yıllarda PB sonrası infeksiyöz komplikasyon oranlarında artış bildirilmektedir (6,7). Üriner sistem infeksiyonlarının etkeni olan *E. coli* izolatlarında florokinolon direncinin arttığı gösterilmiştir (8,9). Gerek ilaç direnci gerekse infeksiyöz komplikasyon oranlarındaki değişiklikler prostat biyopsi profilaksisinde kullanılan antibiyotiklerin sorgulanmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızın hedefi prostat biyopsi uygulanacak hastaların rektal sürüntü kültürlerindeki florokinolon dirençli *E. coli* oranını belirlemektir. Ayrıca prostat biyopsisinde profilaktik olarak kullanılacak diğer antibiyotiklerin duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prostat kanseri şüphesi ile Nisan 2012–Ekim 2013 tarihleri arasında prostat biyopsi endikasyonu konan 56 hasta çalışmaya alındı. Geçirilmiş prostat biyopsi ve cerrahi öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca antibiyotik profilaksi protokolünü yanlış uygulayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Prostat biyopsi işlemi; Yan yatar konumda, 18 G iğneli tam otomatik biyopsi tabancası kullanılarak ve ultrasonografi kılavuzluğunda transrektal yolla (12 farklı yerden) uygulandı. Profilaksi işleminden bir önceki gece oral siprofloksasin (2*500 mg, gün) başlanması ve beş güne tamamlanması şeklinde uygulandı. Profilaksiye kültür alındıktan sonra başlandı.

Postoperatif dönemde hastalar sepsis tanımlaması [2001 yılında ACCP/ SCCM uzlaş toplantısında alınan] SIRS kriterlerine göre yapıldı (10).

- 36C'den az veya 38C'den yüksek vücut sıcaklığı,
- Dakikada 100 atıştan fazla kalp atım hızı,
- Dakika soluk sayısının 20'den fazla veya PaCO₂'nin 32 mmHg düşük olması,
- µl başına 12,000'den fazla beyaz kan hücresi veya µl başına 4,000'den az beyaz kan hücresi lökosit

sayım. İki veya daha fazlasının varlığı SIRS açısından anlamlı kabul edilerek hastalardan kan kültürleri alındı.

Teknik: PB İşleminde önce rektal sürüntü kültürleri alındı. Rektal sürüntü örnekleri alındıktan sonraki bir saat içerisinde Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında %5 koyun kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agar besi yerine ekildi. Plaklar 36°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Tanımlama ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları Vitek 2 compact (Biomerieux, Fransa) cihazı ile üretici firma önerileri doğrultusunda yapıldı. Antibiyotik duyarlılık düzeyleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S22 temel alınarak belirlendi. Kalite kontrol izolatu olarak *E. coli* American Type Culture Collection (ATCC) 11229 kullanıldı.

İşlem sonrası görülen tüm komplikasyonlar kaydedildi. İnfeksiyöz komplikasyon gelişen hastalardan idrar ve kan kültürleri alındı.

İstatistiksel analiz için, veriler sayı ve yüzde olarak hesaplanmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde McNemar testi kullanılmıştır, elde edilen değer $p<0.05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Rektal sürüntü kültürü alınan 56 hastanın yaşları 50-74 arası değişmekte olup ortalama $61\pm 3,28$ olarak hesaplandı. Alınan örneklerin 44'ünde (%78,6) üreme pozitif bulundu. Yapılan tanımlama işlemleri sonrası üreme pozitif 44 vakanın *E. coli* izolatları antibiyogram çalışmalarına dahil edildi. En düşük direnç oranı amikasin (%2,3) karşı saptanırken, olguların 11'inde (%25) florokinolona dirençli *E. coli* izolatu saptandı (Tablo 1). Çalışmada en yüksek direnç oranı siproflorok-sasin ve ampisiline karşı bulunmuş, bu iki antibiyotiğe direnç oranları diğerleriyle karşılaştırıldı-

ğında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

Bir olgu işlem sonrası gelişen üriner infeksiyon nedeniyle hastaneye yatırıldı. Ürosepsis gelişen bir hastada rektal sürüntü ve idrar kültüründe florokinolon dirençli *E. coli* saptandı. Kan kültürlerinde herhangi bir üreme olmadı.

TARTIŞMA

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) 50 yaşından sonra erkeklerin yarısında görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar (11). AÜSS en sık nedeni iyi huylu prostat hiperplazisine bağlı olmakla birlikte prostat kanseri, üretra darlığı, nörolojik bozukluklar, üriner sistem infeksiyonu ve diabetes mellitus (DM) gibi çeşitli patolojiler de AÜSS'ye neden olabilmektedir (12). Bu ortak semptomlar tanısız karmaşıklığa yol açmakta ve ilk başvuru sırasında özellikle yaşlı erkek grubunda antibiyotik kullanımının artırmasına sebep olmaktadır.

Gastrointestinal sistem (Gİ) *E. coli* için doğal bir depodur ve herhangi bir nedenle antibiyotik kullanımı Gİ floranın değişmesine neden olabilir (13,14). Son yıllarda Gİ flora mikroorganizmalarının florokinolon direncindeki artışı vurgulayan yayınlar literatürde sıkça yer almaktadır (15). Üriner infeksiyonların ampirik tedavisinde sıklıkla *E. coli*'ye karşı etkin olduğu düşünülen ve oral kullanıma uygun florokinolonlar grubu ilaçlar tercih edilmektedir (8,9). *E. coli* için florokinolon direnci 2004 - 06 yıllarında 4.4 kat artarken son yıllarda bu oranın Amerika'da %45'lere ulaştığı tahmin edilmektedir (16,17). Rektal florada *E. coli* izolatlarının florokinolon direnci %12-22 arasında bildirilmektedir (18-20). Çalışmamızda kültür pozitif olgularda *E. coli* izolatlarının florokinolon direnci %25,0 iken tüm olgular için %21,7 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 1. *E. coli* izolatlarında antibiyotik oranları (S=44)

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli		p
	S	%	S	%	
Siprofloksasin	33	75,0	11	25,0	<0,05
Ampisilin	37	84,1	7	15,9	<0,05
Gentamisin	40	90,9	4	9,1	
Ampisilin-sulbactam	42	95,5	2	4,5	
Seftazidim	42	95,5	2	4,5	
Sefazolin	42	95,5	2	4,5	
Amikasin	43	97,7	1	2,3	

Tüm dünyada TRUSB öncesi profilaksi yaygın olarak kabul görmüş olsa da hangi antibiyotiğin ne şekilde kullanılacağı konusunda herhangi bir standart uygulama yoktur (21). Shandera ve ark. yaptığı çalışma bunun bir göstergesi olup, 568 Üroloji uzmanına yapılan anket sonuçlarına göre; prostat biyopsisi öncesi profilakside onbir farklı antibiyotiğin, 253 farklı kombinasyon, 20 farklı doz uygulaması, 23 farklı zamanlama ve tedavi süresi ile verildiği saptanmıştır (22). Ancak, geniş antibakteriyel spektrumu, oral biyoyararlanımının ve prostat dokusuna geçişinin çok iyi olması nedeniyle florokinolonlar TRUSB öncesi profilakside en yaygın kullanılan antibiyotiklerdir (16,23).

Son yıllarda prostat biyopsi sonrası infeksiyöz komplikasyon oranında artış bildirilmiştir (16,24). Japon idrar yolları infeksiyonları araştırma grubunun çok merkezli çalışmalarında florokinolon dirençli *E. coli* artışı ve geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *E. coli* sıklığı ciddi bir sorun olarak ortaya konmuştur (25). Bu sorunun çözümü için Taylor ve ark. hedeflenmiş profilaksi uygulamasını tanımlanmıştır, rektal sürüntü kültürünü işlemiden (5-7 gün) önce uygulamış ve kültür sonucunda kinolon direnci görülen hastalarda kültüre uygun antibiyotik ile profilaksi yapılmıştır (26). Söz konusu çalışmada rektal sürüntü kültürü kullandıkları 112 hasta da infeksiyöz komplikasyon görülmediğini, buna karşın florokinolon profilaksisi uygulanan 345 hastada 9 infeksiyöz komplikasyon bildirmişlerdir (26).

SONUÇ

Çalışmamızda PB öncesi alınan rektal sürüntü örnekleriyle yapılan kültürlerde yüksek oranda florokinolon dirençli *E. coli* saptanmıştır. Bu yüzden TRUSB öncesi standart profilaksi uygulamalarında florokinolon direnci akılda tutulmalıdır. Rektal sürüntü kültürü hedeflenmiş profilaksi için kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011;186: 1830-1834.
- Aron M, Rajeev TP and Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000; 85: 682-685.
- Tal R, Livne PM, Lask DM, Baniel J. Empirical management of urinary tract infections complicating transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2003; 169: 1762-1765.
- Otrock Z, Oghlakian G, Salamoun M, Haddad M, Bizri AR. Incidence of urinary tract infection following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary care medical center in Lebanon. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25: 873.
- Guidelines on Urological infections. European Association of Urology Guidelines. 2012.
- Nam RK, Saskin R, Lee Y, Lui Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2010; 183:963-968.
- Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur. Urol.* 2012; 61:1110-1114.
- Sağlam HS, Öđütlü A, Demiray V, Karabay O. The role of *escherichia coli*'s in community acquired urinary infections and developing antibiotic resistance. *Nobel Med* 2012; 8(1): 67-71.
- Budak G, Budak S, Arı A, Özgenç O. Üroloji Hastalarında Çoklu Antibiyotik Dirençli Üriner İnfeksiyon Etkenleri ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* DOI: 10.4328/JCAM.1892 Published Online: 15.08.2013.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.
- Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44: 637-649.
- Unsal A, Ayranci U, Tozun M. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Among Men In A Rural District of Western Turkey. *Pak J Med Sci* 2010 ;26(2):294-299.
- Oethinger M, Jellen-Ritter AS, Conrad S, Marre R, Kern WV. Colonization and infection with fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among cancer patients: clonal analysis. *Infection* 1998; 26:379-84.
- Bettelheim KA. The genus *Escherichia coli*. In: Balows A eds. The prokaryotes: a handbook on the biology of bacteria: ecophysiology, isolates, identification, applications. New York: Springer-Verlag, 1991; pp:1-25.
- Batard E, Ollivier F, Boutoille D, Hardouin JB, Montassier E, Caillon J, et al. Relationship between hospital antibiotic use and quinolone resistance in *Escherichia coli*. *International Journal of Infectious Diseases* 2013;17:254-258.
- Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS. Emergence of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. *Urology.* 2011;77:1035-1041.
- Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology.* 2011;77:910-914.
- Duplessis CA, Bavaro M, Simons MP, Marguet C, Santomauro M, Auge B, et al. Rectal cultures before transrectal ultrasound guided prostate biopsy reduce post prostatic biopsy infection rates. *Urology.* 2012;79:556-561

19. Minamida S, Satoh T, Tabata K, Kimura M, Tsumura H, Kurosaka S, et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* before and incidence of acute bacterial prostatitis after prostate biopsy. *Urology*. 2011;78:1235–1239.
20. Liss MA, Chang A, Santos R, Nakama-Peebles A, Peterson EM, Osann K, et al. Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy. *J Urol*. 2011;185:1283–1288
21. Lee SH, Chen SM, Ho CR, Chang PL, Chen CL, Tsui KH. Risk factors associated with transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy in patients with prostate cancer. *Chang Gung Med J*. 2009 Nov-Dec; 32 (6): 623-7
22. Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE. Variability in patient preparation for prostate biopsy among American urologists. *Urology*. 1998 Oct; 52 (4): 644-6.
23. Miura T, Tanaka K, Shigemura K, Nakano Y, Takenaka A, Fujisawa M. Levofloxacin resistant *Escherichia coli* sepsis following an ultrasound-guided transrectal prostate biopsy: report of four cases and review of the literature. *Int J Urol*. 2008 May; 15(5): 457-9
24. Dede G, Şencan İ, Dede O, Şentürk G, Haykır A. Transrektal prostat iğne biyopsisi sonrası gelişen üriner sistem infeksiyonları deneyimlerimiz. *Dicle Tıp Dergisi* 2014; 41 (1):108-12
25. Togo Y, Kubo T, Taoka R, Hiyama Y, Uehara T, Hashimoto J, et al. Occurrence of infection following prostate biopsy procedures in Japan: Japanese Research Group for Urinary Tract Infection (JRGU) - A multi-center retrospective study. *J Infect Chemother*. 2014;20(4):232-7. doi: 10.1016/j.jiac.
26. Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, Scheetz MH, Cashy JP, Bowen D, et al. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *J Urol*. 2012 ;187(4):1275-9. doi: 10.1016/j.juro.

İLETİŞİM:

Op. Dr. Salih BUDAK
Adres: Yıldız Mahallesi,
206/26 Sokak, No:16, D:24, Buca-İzmir.
E-posta: salihbudak1977@gmail.com
Tel: 0505 263 98 70