

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN ESCHERICHIA COLI SUŞLARININ SİPROFLOKSASİN VE DİĞER ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Susceptibility of *Escherichia coli* Strains Isolated from Urinary System Infections to Ciprofloxacin and Other Antibiotics

Abbas YOUSEFİ RAD¹, Selma BİLGE¹, Ayşe FİDAN¹

¹Özel MESA Hastanesi
Klinik Laboratuvar,
ANKARA

Geliş Tarihi: 05.09.2007
Kabul Tarihi: 01.12.2008

İletişim:
Abbas YOUSEFİ RAD
Özel MESA Hastanesi
Klinik Laboratuvar,
Söğütözü/ANKARA
Tel: 0312 2929919
Faks: 0312 2847944
e-posta: abbastaner@gmail.com

ÖZET

Amaç: *Escherichia coli*, üriner sistem enfeksiyonlarının % 90'ına neden olmaktadır. Erişkinlerde üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde, sıklıkla siprofloksasin tedavisi tercih edilmektedir. Bu antibiyotiğin kullanımındaki artış bakterilerde bu antibiyotiğe karşı direnç oranında artışa neden olmuştur. Bu çalışmada idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının siprofloksasine karşı direnç oranlarının diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İdrar kültürlerinden izole edilen 677 *E. coli* suşu, konvansiyonel yöntemler ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Vitek-32 (bioMerieux-France) kullanılarak araştırılmıştır.

Bulgular: 677 *E. coli* suşunun %29,2'si siprofloksasine dirençli, % 11'i Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz (GSBL) pozitif olarak bulunmuştur. GSBL pozitif izolatların da %33'ü siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Siprofloksasine dirençli olan *E. coli* suşlarının aynı zamanda ampisiline %91, trimetoprim/sulfametoksazole %58, seftriaksone % 42, amikasin %10 ve nitrofurantoin % 13 dirençli olduğu saptanmıştır. Bununla beraber 677 *E. coli* suşunun siprofloksasine duyarlılık oranı %70,8 olup bu duyarlı suşların % 2'sinin GSBL pozitif olduğu bulunmuştur. Siprofloksasine duyarlı *E. coli* suşları; ampisiline %54, trimetoprim/sulfametoksazole %31, seftriaksone % 2, nitrofurantoin %3,3 ve amikasin %2,5 dirençli bulunmuştur. GSBL üreten ve üretmeyen *E. coli* suşları; siprofloksasine karşı direnç açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,01$).

Sonuç: İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen dirençli suşlar sıklıkla çoklu direnç gösterdiğinden, ampirik tedavide antibiyotik duyarlılık test sonuçları göz önünde bulundurularak antibiyotik seçimi yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: *Escherichia coli*, siprofloksasin, oral antibiyotikler, antibiyotiklere direnç

ABSTRACT

Objective: *E.coli* causes 90% of urinary system infections. Ciprofloxacin treatment is frequently preferred for empiric treatment of urinary system infections in adults. Increase in use of this antibiotic has caused increase of resistance rate against this antibiotic in bacteria. It has been aimed in this study to compare resistance rates of *E.coli* strains isolated from urine culture against ciprofloxacin with those against other antibiotics.

Method: 677 *E.coli* strain isolated from urine cultures were identified by conventional methods. Antibiotic susceptibility tests have been investigated by using Vitek-32 (bioMerieux-France).

Results: 29,2% of all 677 *E.coli* strain have been found to be resistant against ciprofloxacin and 11% to be Extended Spectrum Beta-lactamase (ESBL) positive. 33% of

ESBL positive isolates have been found to be resistant against ciprofloxacin. It has been determined that *E.coli* strains, which were resistant against ciprofloxacin, were 91%, 58%, 42%, 10% and 13% resistant against ampicilline, trimethoprim/sulphamethoxazol, seftriaxon, amicasin and nitrofurantoin, respectively.

However, susceptibility ratio of 677 *E.coli* strain against ciprofloxacin is 70,8% and it has been found that 2% of those strains are ESBL positive. Ciprofloxacin-susceptible *E.coli* strains have been found to be resistant against ampicillin with the ratio of 54%, trimethoprim/sulphamethoxazol 31%, seftriaxon 2%, nitrofurantoin 3,3% and amicasin 2,5%. A statistically significant difference has been found for the resistance of ESBL-producing and non-ESBL-producing *E.coli* strains against ciprofloxacin ($p<0,01$).

Conclusion: Since resistant strains isolated from urinary tract infections frequently show multiple resistance, selection of antibiotic should be made by considering results of antibiotic susceptibility tests in empirical treatment.

Key Words: *E.coli*, ciprofloxacin, oral antibiotics, resistance against antibiotics



GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonlarının % 90'ından *E. coli* sorumludur (1, 2). Bu enfeksiyonların ampirik tedavisinde ilk seçenek, genellikle oral kullanılabilen ve gram negatif etkinliği baskın bir fluorokilonon olan siprofloksasindir. Ancak, üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı direncin giderek arttığı görülmektedir (3, 4). Son zamanlardaki yaygın kullanım sonucunda florokinolonlara da direnç gelişiminin giderek arttığı gözlenmektedir (5, 6). Bu ajanların direnç mekanizmaları kromozomal mutasyonları kapsarken Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz (GSBL) üretimini kodlayan genler kromozom veya plazmid kaynaklı olabilirler (7). Plazmid ile taşınan bu direnç genleri aynı zamanda trimetoprim/sulfametoksazole (SXT) ve aminoglikozidlere karşı birçok direnç geni de içerebilirler (8). Bu çalışmada, izole edilen *E. coli* suşlarının Vitek-32 ile ampicilin (AMP), seftriakson (CRO), amikasin (AK), nitrofurantoin (NIT), siprofloksasin (CIP), SXT ve GSBL duyarlılık sonuçları karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2005-Aralık 2006 tarihleri arasında Özel Mesa Hastanesi acil ve polikliniklerine idrar yolu şikayeti ile başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen toplam 677 *E. coli* suşu, konvansiyonel yöntemlerle ve otomatik Vitek-32 (bioMérieux, France) cihazı ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Vitek-32, GNS-121 kiti ile çalışılmıştır. *E. coli* ATCC 25922 kontrol suşu olarak kullanılmıştır. Sonuçlar, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiş ve Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 10.0 istatistik programında Ki-Kare ve Student's t testi ile analiz

edilmiştir. Bu çalışmada *E. coli* ve antibiyotik duyarlılık paternlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

BULGULAR

CIP'e karşı *E. coli* suşlarının % 70,3'ünün duyarlı, % 29,2' inin dirençli olduğu bulunmuştur (Şekil 1). CIP'e duyarlı olan *E. coli* suşları AMP'e % 54, SXT'e % 31, NIT'e % 3,3, AK'a % 2,5, CRO'ya % 2 oranında dirençlidir (Şekil 2). CIP'e dirençli olan *E.coli* suşları da aynı zamanda sırasıyla AMP'ye % 91, SXT'e % 58, CRO'ya % 42, NIT'e % 13 ve AK'a % 10 dirençlidirler (Şekil 3). CIP'e duyarlı ve dirençli olan bu iki *E. coli* grubunun diğer antibiyotiklerle direnç oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,01$).

Toplam 677 *E. coli* suşunun Vitec 32 GNS-121 kiti ile elde edilen sonuçlarına göre CIP minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ≥ 4 µg/ml olan suşlar dirençli, $\leq 0,5$ µg/ml olanlar ise duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Tablo 1'de "*E. coli* suşlarında çalışılan antibiyotiklere dirençli ve duyarlılık sonuçları" verilmiştir. Tüm *E. coli* suşlarının çalışılan direnç oranları ve GSBL bulunma oranları Şekil 1'de verilmiştir. Şekil 2'de CIP'e karşı duyarlı suşların diğer antibiyotiklere karşı dirençli/duyarlı bulunma yüzdeleri ve GSBL bulunma yüzdeleri, Şekil 3'de CIP'e karşı dirençli bulunan suşların diğer antibiyotiklere karşı dirençli/duyarlı bulunma yüzdeleri ve GSBL bulunma yüzdeleri; verilmiştir. GSBL üreten ve üretmeyen *E. coli* suşları siprofloksasine karşı direnç açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,01$).

TARTIŞMA

Benzer bir başka çalışmada Şahin ve ark., id-

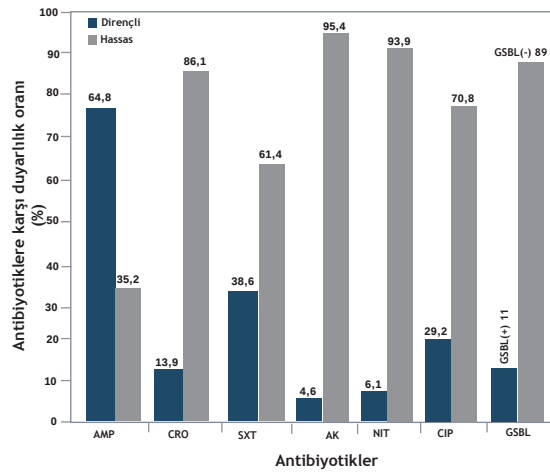
rar kültürlerinden izole ettikleri 151 *E. coli* suşunu, AMP'ye % 77'si, CRO'ya % 10, AK'a % 3, CIP'e % 17 ve SXT'ye % 43 dirençli bulmuşlardır (9). Akan ve ark., iki yıl (2001 ve 2002) süresince idrar kültürlerinden izole edilen 1380 *E. coli* suşunun AMP, SXT ve CIP duyarlılıklarını incelemiş; direnç oranlarındaki artışı AMP için % 1,6, CIP için % 26,8 olarak bildirmiştir (10). Tolun ve ark. *E. coli* suşlarında GSBL pozitiflik insidansını, CIP'e direnç gösteren *E. coli* suşlarında, duyarlı olanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır ($p=0,015$) (11). Çalışmamızda GSBL pozitif suşlarda CIP direncinin yüksek oranda olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). GSBL pozitif *E. coli* suşlarında AMP, SXT, NIT, AK ve CRO direnci artışı ile ilgili çeşitli mekanizmalar bilinmektedir (10). Gram negatif bakterilerde fluorokinolonlara karşı direnç mekanizmalarından biri topoizomeras II ve IV genlerinde meydana gelen mutasyonlardır. Bu mutasyonlar, dış membran ve/veya eflüks pompalarının değişiminden dolayı bağlı antibiyotiğin hücre içinde birikiminin azalmasına neden olur. Bu mekanizmalardan, DNA giraz enziminin GyrA alt ünitesindeki değişim, *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* gibi gram negatif bakterilerde kinolonlara karşı yüksek düzeyde MİK değerleri oluşmasının ana sebebidir (7, 12). Sander ve ark., CIP direnci olan *E. coli* mutantlarının, yalnızca kinolon sınıfına ait olan antibiyotiklere çapraz direnç gösterdiğini bildirmişlerdir (13).

Bu alışılmamış çoklu direnç örneği dış membran proteinleri ile ilişkili olabilir. Bununla beraber, *E. coli* ve birçok gram negatif bakteride "mar" (multiple antibiotic resistance) lokusunun, farklı antibiyotik sınıflarına karşı direncin meydana gelmesinden sorumlu olduğu bilinmektedir (14). Mar lokusundaki mutasyonlar veya dış membran proteinlerindeki değişim, GSBL pozitif *E. coli* suşlarında gözlenen CIP direncini açıklayabilir. Genelde, fluoro kinolon direncinin kromozomal kaynaklı olduğu bilinmektedir. Bununla beraber *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de plazmid kaynaklı CIP direnci bildirilmiştir. Plazmid kaynaklı direnç, yalnızca düşük düzeyde CIP direncine neden olmaktadır. Fakat bakteride por defekti varsa yüksek düzeyde direnç gözlenebilir (11). Bu çalışmada, CIP'e karşı dirençli olan suşlarda GSBL pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). CIP dirençli *E. coli* suşlarında ve diğer gram negatif bakterilerde, beta laktam ve kinolon direncinin birlikte bulunmasını açıklayacak daha ileri epidemiyolojik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

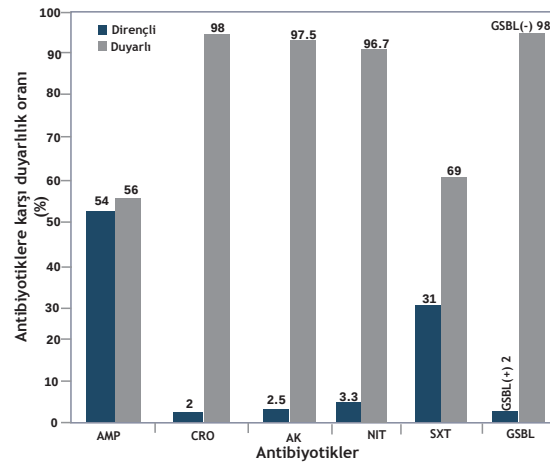
Sonuç olarak, ampirik tedaviye başlarken siprofloksasine karşı artan bir direnç olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca diğer antibiyotiklere karşı da direnç gelişiminin bulunduğu düşünülerek etkin tedavi daha seçici olunmalı ve ampirik tedavi antibiyogram sonuçları ile desteklenmelidir.

Tablo 1. CIP'e duyarlı ve dirençli *E. coli* suşlarının diğer bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıkları

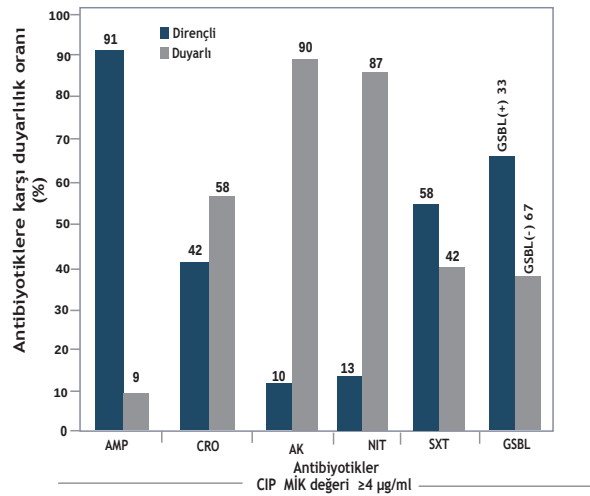
	Antibiyotikler ve duyarlı/ dirençli sınır değerleri	Çalışılan antibiyotik konsantrasyonları (µg/ml)	İzolatların yüzdesi %(n)	
			Dirençli	Duyarlı
Tüm izolatlar n=677 D= Dirençli, H=Hassas	AMP (≥32D, ≤8H)	≥32, ≤0,25	64,8 (439)	35,2 (238)
	CRO (≥64D, ≤8H)	≥64, ≤8	13,9 (94)	86,1 (583)
	AK (≥32D, ≤16H)	≤2, 32	4,6 (31)	95,4 (646)
	NIT (≥128, ≤32H)	≥128, ≤32H	6,1 (41)	93,9 (636)
	SXT (≥320D, ≤10H)	<10, >320	38,6 (261)	61,4 (416)
	CIP (≥4D, ≤0,5H)	≥4, ≤0,5	29,2 (198)	70,8 (479)
GSBL			Negatif / 89 (604)	
			Pozitif / 11 (73)	
CIP'e duyarlı %70,8 n= 479, MİK ≤ 0,5 µg/ml	AMP	≥32, <0,25	54 (259)	46 (220)
	CRO	≥64, ≤8	2 (10)	98 (469)
	AK	≤2, =16	2,5 (12)	97,5 (467)
	NIT	≤128, ≥32	3,3 (16)	96,7 (463)
	SXT	>320, <10	31 (147)	69 (332)
GSBL			Negatif / 98 (471)	
			Pozitif / 2 (8)	
CIP'e dirençli %29,2 n= 198 MİK ≥4 µg/ml	AMP	>32, <0,25	91 (180)	9 (18)
	CRO	≥64, ≤8	42 (84)	58 (114)
	AK	32, ≤2	10 (19)	90 (179)
	NIT	≥128, ≤32	13 (25)	87 (173)
	SXT	>320, ≤10	58 (114)	42 (84)
GSBL			Negatif / 67 (133)	
			Pozitif / 33 (65)	



Şekil 1. *E. coli* suşlarının altı farklı antibiyotiğe karşı duyarlılık sonuçları (n=677)



Şekil 2. CIP'e karşı duyarlı suşların diğer antibiyotiklere karşı dirençli/duyarlı bulunma yüzdeleri ve GSBL bulunma yüzdeleri (n=479)



Şekil 3. CIP'e karşı dirençli bulunan suşların diğer antibiyotiklere karşı dirençli/duyarlı bulunma yüzdeleri ve GSBL bulunma yüzdeleri (n=198)

KAYNAKLAR

1. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:289.
2. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens, *Am J Med* 2002;113 (Suppl 1A):14.
3. Taşbakan M I, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 2004;18(4):216-9.
4. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002 Nov;44(3):289-99.
5. Debeleç B, Coşar G, Ege ve Akdeniz Bölgesi'nde üropatojen *Escherichia coli* kökenlerinin florokinolonlara duyarlılığı, *İnfeksiyon Dergisi* 2007; 21 (1): 15-20
6. Richard P, Delangle MH, Raffi F, Espaze E, Richet H. Impact of fluoroquinolone administration on the emergence of fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli from gastrointestinal flora. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 162-6.
7. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 337-41.
8. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 473-8.
9. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş. Hastane infeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu, *ANKEM Derg* 2004; 18(4):193-195.
10. Özay Arıkan, Akan Ö.A. İbn-i Sina Hastanesinde poliklinik idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* izolatlarının ilk seçenek antibiyotiklere direnç durumu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56(3) 147-150.
11. Tolun V, Küçükbasmacı Ö, Törümküney-Akbulut D, Çatal Ç, Anğ-Küçüker M, Anğ Ö. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum β -lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Clinical Microbiology and Infection* 2004; 10 (1), 72-5.
12. Deguchi T, Fukuoka A, Yasuda M et al. Alterations in the GyrA subunit of DNA gyrase and the ParC subunit of topoisomerase IV in quinolone-resistant clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 699-701.
13. Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351: 797-9.
14. Goldman JD, White DG, Levy SB. Multiple antibiotic resistance (mar) locus protects *Escherichia coli* from rapid cell killing by fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40 (5):1266-9.