

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN E.COLI SUŞLARI İÇİN KİNOLONLARIN MİK DEĞERLERİ

Nilay ÇÖPLÜ, Pınar ZARAKOLU, Gülnur GÜRSOY, Engin GÜVENER

ÖZET

Üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak izole edilen 100 *E.coli* suşunun siprofloksasine 87'si, norfloksasine 84'ü, nalidiksik aside 83'ü, pefloksasin, enoksasin ve ofloksasine 82'si duyarlı bulunmuştur. Altı kinolon için de suşların MIC₅₀ değerleri 0.12 µg/ml olarak bulunurken, MIC₉₀ değerleri siprofloksasın için 4 µg/ml, enoksasin için 8 µg/ml, norfloksasin ve ofloksasin için 16 µg/ml, pefloksasin için 64 µg/ml, nalidiksik asit için 128 µg/ml olarak saptanmıştır.

SUMMARY

MIC values of quinolones for E.coli strains isolated from urinary tract infections.

Out of 100 *E.coli* strains isolated from urinary tract infections, 87 were found to be susceptible to ciprofloxacin, 84 to norfloxacin, 83 to nalidixic acid, 82 to pefloxacin, enoxacin and ofloxacin. MIC₅₀ values were 0.12 µg/ml for all quinolones and MIC₉₀ values were 4 µg/ml for ciprofloxacin, 8 µg/ml for enoxacin, 16 µg/ml for norfloxacin and ofloxacin, 64 µg/ml for pefloxacin and 128 µg/ml for nalidixic acid.

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) görme sıklığı açısından üst solunum yolları infeksiyonlarından sonra ikinci sıklıktır. ÜSİ'ları en sık kadınlarla görülmekte ve özellikle gebelik döneminde önemli sorunlara yol açabilmektedir. Çocukluk çağında pyelonefritler böbrek hasarı ve buna bağlı olarak renal hipertansiyon ve kronik böbrek hastalıklarına neden olabilmektedir(13). Hastane infeksiyonlarında da ilk sırayı ÜSİ almaktadır(2).

ÜSİ'nin en sık görülen etkeni *Escherichia coli*'dir (13). Özellikle hastane infeksiyonlarında olmakla birlikte diğer nedenlere bağlı ÜSİ'lerde de *E.coli* ilk sırayı almaktadır(2).

Kinolonlar DNA giraz inhibitörleri olup, özellikle ÜSİ'da etkili olmaktadır (16). Bu durum, atılımının daha çok idrar yolu ile olmasının yanısıra, etki spektrumunun özellikle Gram negatif çomakları içermesinden de kaynaklanmaktadır(1).

Bu çalışmanın amacı kinolonların *E.coli* suşlarına etkinliklerini tartışmak ve laboratuar imkanlarının olmadığı yerlerde uygun antibiyotik seçimine ışık tutmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Ankara'da 3 merkezde idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşları kullanılmıştır.

Besiyeri olarak 25 mg/L Mg^{++} ve 50 mg/L Ca^{++} içeren Mueller-Hinton (MH) buyyonu kullanılmıştır. Antibiyotikler Başkanlığımız İlaç ve Kozmetikler Müdürlüğünden sağlanmış, potanslarına göre NaOH ve deionize distile suda eritilmiş, distile suda $1280 \mu\text{g/ml}$ konstrasyona sulandırılmış ve bu stok çözelti -20°C 'de en çok 30 gün saklanmıştır, MH buyyonu ile sulandırılarak kullanılmıştır. İnokulum 10^5 cfu/ml bakteri içermiştir. Deneyle mikrodilüsyon plaklarında antibiyotiklerin $256 \mu\text{g/ml}$ ile $0.06 \mu\text{g/ml}$ arasında ikişer kat azalan dilüsyonlarında yapılmış, yüzeyi parafin film ile sıkıca kapatılan plaklar 18-24 saat inkubasyondan sonra incelenmiş ve üremeyi inhibe eden konstrasyon MİK olarak kabul edilmiştir (6, 10). İstatistik değerlendirmelerinde t testi kullanılmıştır.

BULGULAR

ÜSİ etkeni olarak izole edilen 100 E.coli suşunun kinolon grubundan 6 antibiyotiğin değişik dilüsyonlarında inhibe olan sayıları, MİK₉₀ değerleri ve duyarlı suş oranları tablo gösterilmiştir.

Tabloda görüldüğü gibi denenen kinolonların hepsi *E.coli* suşlarına oldukça yüksek oranda etkili olmuş ve suşların % 82-87'sinin inhibe olduğu konsantrasyonlar o kinolon için kabul edilen breakpoint'te veya altında bulunmuştur. MİK₅₀ her kinolon için $0.12 \mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuş, MİK₉₀ ise siprofloksasin için $4 \mu\text{g/ml}$, nalidiksik asit için $128 \mu\text{g/ml}$, diğerleri için arada bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bir antibiyotiğin belirli bir türe etkili olduğunu söyleyebilmek için suşların en az % 50'sinin, infeksiyon bölgesindeki veya kandaki ortalama konsantrasyondan düşük MİK değerlerine sahip olması gerekmektedir (3). Bu açıdan incelemede tüm kinolonların çalışmamızdaki *E.coli* suşlarına etkili olduğu söylenebilir.

Denediğimiz suşlara gerek MİK₉₀ değeri, gerek duyarlı suş oranı bakımından en etkili kinolon olarak siprofloksasin görülmektedir (Tablo). Ancak etkinlik açısından 6 kinolon arasında saptanan farklar istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bütün kinolonların $0.12 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonları suşların % 70' den fazlasına etkili olmuştur.

Suşlarımızın biri 1, ikisi 2, üçü 3, yedisi 5, dokuzu 6 kinolona dirençli, 78'i 6 kinolona da duyarlı bulunmuştur. Bazı suşlarımızın çok sayıda kinolona dirençli bulunması kinolonlar arasında çapraz direnç olabileğini bildiren Wolfson ve Hooper (16)'ı desteklemektedir. Williams ve ark. (15) 596 *E.coli* suşunun 30'unda çoğul direnç saptamış ve bu suşlarda MİK değerlerinin de daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Çeşitli araştırmacılar kinolonların *E.coli* suşlarının çoğunluğu için MİK'nu $0.06 \mu\text{g/ml}$ ile $2 \mu\text{g/ml}$ arasında bulmuşlardır (4, 5, 7). Buna karşılık King ve ark (11, 12) nalidiksik aside dirençli *E.coli* suşlarında kinolonlar için çalışmamızdakinden daha yüksek MİK₅₀ değerleri saptamışlardır.

Tablo. 100 E. coli susanun kinolonların değişik konsantrasyonlarında inhibe olan sayıları (= %), MIK₉₀ değerleri ve duyarlı suş oranları.

Antibiyotik	Antibiyotik konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)							MIK ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)	Duyarlı suş oranı(%)
	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4		
Norfloksasin	3	76	78	80	81	84	86	92	93
Pefloksasin	2	73	76	77	77	79	82	83	87
Siprofloksasin	3	80	82	83	87	89	91	93	94
Enoksasin	4	76	80	82	82	82	86	90	96
Ofloksasin	8	79	80	81	81	82	85	93	98
Nalidiksik asit	0	73	75	75	76	77	78	83	84

* Breakpoint: Norfloksasin ve pefloksasin için 4 $\mu\text{g/ml}$, siprofloksasin için 1 $\mu\text{g/ml}$, enoksasin ve ofloksasin için 2 $\mu\text{g/ml}$, nalidiksik asit için 16 $\mu\text{g/ml}$ olarak alınmıştır (8, 14).

Guimaraes ve Noone (9) *E. coli* suşlarında kinolon direncini 1986 yılında % 4.3-6.4 arasında saptamıştır. Bizim suşlarımızın ise % 13-18'i çeşitli kinololara dirençli bulunmuştur (Tablo). Arada istatistiksel olarak anlamlı fark zaman içinde dirençli suşların artışından veya suşlarımızın hastane suşları olmasından kaynaklanabilir. Hastanede aynı dirençli suşla birçok infeksiyon görülebilir(2).

Bu çalışmada ulaşılan bir diğer önemli sonuç ise üriner sistem infeksiyonlarında kültür ve antibiyogram yapılmasının önemidir. Gelişigüzel kullanılan antibiyotikler giderek artan direnç sorununa yol açmaktadır. Bu durum kinolonlar için de söz konusudur. Ayrıca hasta sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri ile maddi kayıpların da, antibiyotik duyarlılık testi yapılp, sonucuna göre tedavi uygulamakla ortadan kaldırabilecegi görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Akalın HE (ed): *Antibiyotikler: Temel Bilgiler ve Klinik Kullanımları*, s.88, Türk Tıpçiler Birliği Yayınları, Ankara (1989).
2. Akova M, Sungur C, Uzun Ö, Hayran M, Gür D, Akalın EH: Hastane infeksiyonları etkeni gram negatif çomaklar, "Hastane İnfeksiyonları Kongresi" kitabı, s.32, İstanbul, 7-10 Ocak (1992).
3. Ansong R, Müller KD, Wiora J: Comparison of inhibitory and bactericidal activity of antipseudomonal antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients, *Chemotherapy* 36: 222 (1990).
4. Clarke AM, Zemcov SJV, Campbell ME: In-vitro activity of pefloxacin compared to cinoxacin, norfloxacin, gentamicin and new beta-lactams, *J Antimicrob Chemother* 15: 39 (1985).
5. Digranes A, Dibb WL, Benonisen E: In-vitro activities of ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin and rosoxacin compared with cinoxacin and trimethoprim, *Chemotherapy* 31: 466 (1985).
6. Finegold SM, Baron EJ (eds): *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*, 7th ed, p. 56, 118, 279, 398, Princeton, St. Louis (1986).
7. Gharbaoui K, Hardy B, Larose P, Thibault M: Activite comparee des nouvelles céphalosporines orales et des quinolones vis-a-vis d'*Escherichia coli* ampicilline résistants isolés des urines, *Pathol Biol (Mai)*: 358 (1990).
8. Gonzales JP, Henwood JM: Pefloxacin, A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drugs* 37: 628 (1989).
9. Guimaraes MA, Noone P: The comparative in-vitro activity of norfloxacin, ciprofloxacin, enoxacin and nalidixic acid against 423 strains of Gram-negative rods and staphylococci isolated from infected hospitalized patients, *J Antimicrob Chemother* 17: 63 (1986).
10. Howard BJ, Klaas S, Rubin SJ, Weissfeld AS, Tilton RC: *Clinical and Pathogenic Microbiology*, s.121, St.Louis (1987).
11. King A, Shannon K, Philips I: The in-vitro activities of enoxacin and ofloxacin with that of ciprofloxacin, *J Antimicrob Chemother* 15: 551 (1985).
12. King A, Shannon K, Slegg J, Philips I: The in-vitro activity of CI-934 compared with that of other new 4-quinolones and nalidixic acid, *J Antimicrob Chemother* 18: 163 (1986).
13. Mandell LG, Douglas RG, Bennett JE: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd ed, p.582, Churchill Livingston, New York (1990).
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Approved standart M7 A, Villanova (1985).
15. Willems FTC, Boerema JBJ, Summeren TRKM: The in-vitro comparative activity of quinolones against bacteria from urinary tract infections in general practice, *J Antimicrob Chemother* 17: 69 (1986).
16. Wolfson JS, Hooper DC: The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro, *Antimicrob Agents Chemother* 29: 581 (1985).