

# ORAL KULLANILAN BAZI ANTİBİYOTİKLERİN ÜRİNER VE FEKAL KAYNAKLI ESCHERICHIA COLI SUŞLARINA İN-VİTRO ETKİNLİĞİ

Nihal KARABİBER<sup>1</sup>, Sevgi TÜRET<sup>2</sup>, Melike ATASEVER<sup>2</sup>

## ÖZET

İdrar yolu infeksiyonlu hastalardan izole edilen 20'si MRHA (+), 19'u MRHA (-) olan toplam 39, dışkı örneklerinden izole edilen ve MRHA (+) bulunan 15 *E. coli* suşunda ofloksasin, siprofloksasin ve sefuroksime dirençli suşa rastlanmamıştır. Nalidiksik aside fekal kaynaklı suşların tamamı, üriner suşların % 95'i duyarlı bulunmuştur. Ampisilin ve TMP/SMX'e dirençli üriner suşlarda oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Üriner suşlarda, MRHA (+) ve MRHA (-) suşlar arasında antibiyotik duyarlılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

## SUMMARY

*In-vitro activities of certain oral antibiotics on urinary and faecal strains of Escherichia coli.*

Twenty MRHA (+) and 19 MRHA (-) urinary isolates of *E. coli* and 15 MRHA (+) faecal *E. coli* strains were found to be sensitive to ofloxacin, ciprofloxacin and cefuroxime. Nalidixic acid were active on all of the faecal isolates and 95 % of urinary isolates. Ampicillin and TMP/SMX were found as the least active antibiotics. In antibiotic susceptibility there was no statistically significant difference between MRHA (+) and MRHA (-) urinary isolates.

## GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları dünyanın her yerinde önemli bir sağlık problemidir. Bu infeksiyonların uygun şekilde tedavi edilebilmesi için etken organizmanın izolasyonu ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir. Ancak kültür olanağı bulunmayan yerlerde ampirik tedavi verilmesi kaçınılmazdır. Öte yandan idrar yolu infeksiyonlarında en sık rastlanan organizmanın *E. coli* olduğu (11,15,17) ve bu suşların genellikle fekal kaynaklı olduğu bilinmektedir (15). Ayrıca Mannoza Rezistan Hemagglütinasyon (MRHA) özelliği olan *E. coli*'lerin üreopitelial hücrelere yapışma yeteneğinde olduğu, bu özelliği olmayan suşlara göre virulanslarının yüksek olduğu ve daha çok piyelonefrit gibi yukarı üriner sistem infeksiyonlarına neden oldukları öne sürülmektedir (6).

Bu çalışmanın amacı kültür ve antibiyogram olanağı olmayan yerlerde, basit idrar yolu infeksiyonlarının tedavisi için antibiyotik seçimine yardımcı olmak, MRHA özelliği olan ve olmayan suşlar arasında ve üriner ve fekal suşlar arasında antibiyotik duyarlılığı bakımından bir karşılaştırma yapmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

$\geq 10^5$  cfu/ml üreme gösteren idrar örneklerinden izole edilmiş olan 20 adet MRHA (+), 19 adet MRHA (-) *E. coli* suşu; mikroskopisi ve kültürü normal bulunan dışkı örnekleri-

1 - Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

2 - Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

rinden izole edilmiş olan MRHA (+) 15 *E. coli* suşu (12) incelemeye alınmıştır. Bu suşlarda, trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX), ampisilin, nalidiksik asit, ofloksasin, siprofloksasin ve sefuroksimin in-vitro etkinliği Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ile araştırılmıştır (2). Bu amaçla 10 µg antibiyotik içeren ampisilin, siprofloksasin ve ofloksasin (Oxoid), 30 µg antibiyotik içeren nalidiksik asit (BBL) ve sefuroksim (Oxoid) ve 25 µg antibiyotik içeren TMP/SMX (Oxoid) diskleri kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde çok gözlü düzenlerde Ki-Kare testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Ofloksasin, siprofloksasin ve sefuroksim incelenen suşların tümüne etkili bulunmuştur. Nalidiksik asit, üriner suşların % 95'ine, fekal suşların tümüne etkili olmuştur. TMP/SMX MRHA (+) üriner suşların % 35'ine, MRHA (-) üriner suşların % 53'üne, fekal suşların % 73'üne etkili bulunmuştur. Ampisilin MRHA (+) üriner suşların % 25'ine, MRHA (-) üriner suşların % 21'ine, fekal suşların % 66'sına etkili bulunmuştur (Tablo).

Ampisilin duyarlılığı bakımından üriner ve fekal suşlar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). TMP/SMX duyarlılığı üriner ve fekal suşlar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir ( $p > 0.05$ ).

Tablo. İncelenen *E. coli* suşlarının TMP/SMX, ampisilin, nalidiksik asit, ofloksasin, siprofloksasin ve sefuroksime duyarlılıkları.

Antibiyotik	Üriner Suşlar		Fekal suşlar
	MRHA + (n=20) Sayı (%)	MRHA - (n=19) Sayı (%)	MRHA + (n=15) Sayı (%)
TMP/SMX	7 ( 35)	10 ( 53)	11 ( 73)
Ampisilin	5 ( 25)	4 ( 21)	10 ( 66)
Nalidiksik asit	19 ( 95)	18 ( 95)	15 (100)
Ofloksasin	20 (100)	19 (100)	15 (100)
Siprofloksasin	20 (100)	19 (100)	15 (100)
Sefuroksim	20 (100)	19 (100)	15 (100)

## TARTIŞMA

Kinolonlara karşı bakteriyel direnç mutasyonlarla olmaktadır. Kinolon direncine yol açan mutasyon sıklığı son derece düşük olup ( $< 10^{-9}$ ) (8) yeni kinolonlar için, nalidiksik asit için olandan 100-1000 kez daha düşüktür (9). Bu da, yeni kinolonlarda (ör: ofloksasin, siprofloksasin) dirençli suşlara hiç rastlanmamasına (5,19) ya da çok az rastlanmasına (7,10) karşın nalidiksik aside dirençli suşlara daha sık rastlanmasını (5,7) açıklamaktadır. Çalışmamızda ofloksasine ve siprofloksasine dirençli suşa rastlanmamış, üriner suşların % 95'i, fekal suşların tamamı nalidiksik aside duyarlı bulunmuştur. Komplike olmamış üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde siprofloksasin ve ofloksasinin son derece etkili olduğu, hatta akut sistitin, bu antibiyotiklerin tek dozu ile % 86-93 oranında başarıyla tedavi edilebildiği bildirilmiştir (8).

Sefuroksim beta-laktamaz enzimlerine oldukça stabil olan ve aksetil formu ile oral olarak kullanılan 2. kuşak bir sefalosporindir (14). İncelediğimiz suşların tümü sefuroksime duyarlı bulunmuştur. Devocioğlu ve ark (4) da üriner sistem infeksiyonlu çocukların idrarlarından izole ettikleri 20 *E. coli* suşunu sefuroksime duyarlı bulmuşlardır. Çetin ve ark (3), inceledikleri 100 *E. coli* suşunun % 81'ini, Vural ve ark (21) 360 *E. coli* suşunun % 76'sını sefuroksime duyarlı bulmuşlardır. Bu farklılık bizim incelediğimiz suş sayısının azlığı ya da bölgesel nedenlerle açıklanabilir.

Çalışmamızda in-vitro etkinliği en az bulunan antibiyotik ampisilin olmuş, TMP/SMX

ikinci sırayı almıştır. Başka araştırmacılar da bu antibiyotiklere direncin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (18,20). *E. coli*'de beta-laktamaz yapımı kromozomal ve indüklebilir özelliكتedir. Yani bakterinin antibiyotikle karşılaşması halinde enzim sentezi artmaktadır (15). Bu da üriner suşlarda ampisilin direncinin fekal suşlara göre yüksek oluşunu açıklamaktadır. Çünkü üriner sistem enfeksiyonları genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar olduğundan hastalar sık sık antibiyotik kullanmak zorunda kalmakta bu da infekte eden suşta direnç gelişimine yol açmaktadır (17).

TMP/SMX'ün in-vitro etkinliğinin çok yüksek olmamasına karşın, üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde özel bir yeri olduğu, literatür incelenmesinden anlaşılmaktadır. *E. coli*'nin neden olduğu, komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonu olan kadın ve çocuklarda tek doz uygulamanın bir kür tedavi kadar etkili olduğu ve bu amaçla en sık tercih edilen ilacın TMP/SMX olduğu bildirilmektedir (1). Ayrıca, özellikle sık tekrarlayan (6 aylık bir dönemde ikiden fazla) semptomatik sistiti olan kadınlarda devamlı, düşük doz profilaktik tedavide TMP/SMX, % 95 başarı ile kullanılmaktadır. Bir başka kullanım şekli ise böyle hastaların semptomları başladığında tek doz TMP/SMX olarak kendilerini tedavi etmeleridir (self-therapy). Bu şekilde hastaların % 90'ının tedavi olduğu bildirilmiştir (16).

Çalışmamızın sonucunda üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan MRHA (+) ve MRHA (-) suşlar arasında antibiyotik duyarlılığı bakımından önemli bir fark bulunmaması Köksal ve ark. (13)'ün bulgusuyla uyumludur.

Sonuç olarak, *E.coli*'lerde MRHA özelliğinin antibiyotik direnci ile ilişkili olmadığı, fekal *E. coli*'lerin ampisilin ve TMP/SMX'e daha duyarlı olduğu, nalidiksik asit, ofloksasin, siprofloksasin ve sefuroksimin basit üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde seçilebilecek antibiyotikler olduğu, ampisilin'in bu amaçla kullanılmayacağı söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Bailey RR: Review of published studies on single dose therapy of urinary tract infections, *Infection* 18 (Suppl 2): 53 (1990).
2. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method, *Am J Clin Pathol* 45: 493 (1966).
3. Çetin ET, Töreci K, Badur S, Erdeniz H: Muayene maddelerinden izole edilen bakterilerin bazı aminoglikozid, sefalosporin, penisilin grubu antibiyotiklere, beta-laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılan penisilinlere ve ofloksasine duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 1: 423 (1987).
4. Devecioğlu C, Haspolat K, Donma MM: Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonlarında oral sefuroksim aksetil etkinliği, *ANKEM Derg* 4: 558 (1990).
5. Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Altanlar N, Akın A: Ofloxacin ve nalidixic asidin çeşitli klinik materyalden izole edilen Gram negatif bakterilere in-vitro etkileri, *ANKEM Derg* 4: 265 (1990).
6. Hagberg L, Jodal U, Korhonen TK, Lanson GL, Lindberg U, Svanborg Eden C: Adhesion, haemagglutination and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infections, *Infect Immun* 31: 564 (1981).
7. Haşcelik G, Baykal M: Ofloxacin ve nalidixic asidin in-vitro antibakteriyal aktivitelerinin karşılaştırılması, *Mikrobiol Bül* 24: 251 (1990).
8. Hooper DC, Wolfson JS: Fluoroquinolone antimicrobial agents, *N Engl J Med* 324: 384 (1991).
9. Jacoby GA, Archer GL: New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, *N Engl J Med* 324: 601 (1991).
10. Karabiber N, Aktaş F, Kılıç H: Sefalotin, sefotaksim, sefoperazon, seftizoksım ve seftriaksonun in-vitro etkinliğinin ofloksasin ile karşılaştırılması, *Mavi Bülten* 20: 79 (1988).
11. Karabiber N, Balk M: Bakteriüri, piyüri ve nitrit deneyi sonuçları arasındaki ilişkinin araştırılması, *ANKEM Derg* 4: 261 (1990).
12. Karabiber N, Türet S: İdrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *E.coli*'lerde mannoz-rezistan hemagglütinasyon (MRHA), tip 1 fimbriya ve hemoliz özelliklerinin araştırılması. *3.Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre kitabı s. 271 (1991).
13. Köksal İ, Aker F: Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonlarında P fimbriyalı *E. coli* sıklığı, *ANKEM Derg* 4: 202 (1990).
14. Mandell GL: Cephalosporins, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 2. baskı" kitabında s. 185, Wiley and Sons, New York (1985).
15. Neu HC: Overview of mechanisms of bacterial resistance, *Diagn Microbiol Infect Dis* 12 (5): 109 (1989).
16. Nicolle LE: The optimal management of lower urinary tract infection, *Infection* 18 (Suppl 2): 50 (1990).
17. Schaffer AT: Recurrent urinary tract infections in women, *Postgrad Med* 81 (3): 51 (1987).

18. Tuncer İ, Şengil AZ, Fındık D, Ergun H, Günaydın M: Üriner infeksiyon şüpheli hastaların idrarlarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 22: 350 (1988).
19. Tunçkanat F, Yuluğ N: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen çeşitli Gram negatif bakteri türlerine karşı ofloxacin, pefloxacin ve ciprofloxacın'ın in-vitro etkileri, *Mikrobiyol Bül* 22: 187 (1988).
20. Ünal S, Aydın M, Akın A: Bazı Gram negatif bakterilerin TMP-SMX ve ofloksasine duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 22: 316 (1988).
21. Vural T, Çolak D, Pamukçu M, Mutlu G: Muayene maddelerinden izole edilen bakterilerin sefalosporinlere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 4: 552 (1990).