

## ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN ELDE EDİLEN BAKTERİLERİN KİNOLONLARA İN-VİTRO DUYARLIKLARI

Fehmi TABAK, Ali DUMANKAR, Nur HONDUR, Yıldırım AKTUĞLU

### ÖZET

Üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak izole edilen 66'sı *E.coli*, 29'u *Proteus* spp, 8'i *Pseudomonas* spp, 7'si Gram pozitif kok olan 110 bakteri suşunun 5 kinolona duyarlılığı bildirilmiştir. Ofloksasine % 10, siprofloksasine ve enoksasine %11, norfloksasine % 14, pefloksasine % 26 oranında direnç saptanmıştır.

### SUMMARY

*In-vitro susceptibilities of bacteria isolated from urinary tract infections to quinolones.*

In-vitro susceptibilities of 110 bacterial strains (66 *E.coli*, 29 *Proteus* spp, 8 *Pseudomonas* spp, 7 Gram positive cocci) to 5 quinolones were reported. The resistance rates were found as 10 % for ofloxacin, 11 % for ciprofloxacin and enoxacin, 14 % for norfloxacin and 26 % for pefloxacin.

### GİRİŞ

1962 yılında kinolon grubunun ilk üyesi nalidiksik asid, 1970 ve daha sonraki yıllarda ondan çok daha güçlü olarak kullanıma giren yeni kinolonlar antibakteriyel etkilerini DNA giraz enzimini inhibe etmek suretiyle DNA sentezini durdurarak gösterirler. Gram negatif çomaklara karşı aktiviteleri Gram pozitif bakterilerden çok daha fazladır (1). Kinolonlar son yıllarda başta üriner sistem, solunum yolları, gastro-intestinal sistem infeksiyonları olmak üzere çok değişik infeksiyon hastalıklarında başarı ile kullanılmaya başlanmıştır.

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) *E.coli* başta olmak üzere daha çok Gram negatif bakterilerle oluşmaktadır. Tüm kadınların % 25'i yılda birkez, % 10-20'si ise yaşamları boyunca birkaç kez ÜSİ 'u geçirirler (11). ÜSİ ile çok sık karşılaşmamız, kullanılmakta olan antibiyotiklere gittikçe artan direnç gelişimi nedeni ile sık olarak karşılaştığımız bakterilere etkin, kullanımı kolay ve yan etkileri nispeten az olan kinolonların daha çok oranda kullanılmasına yol açmaktadır.

Antibiyotiklere karşı oluşan direnç diğer infeksiyonlarda olduğu gibi ÜSİ'da da önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Direnç gelişimi nedeni ile tedavinin antibiyotik duyarlık deneylerine göre düzenlenmesi oldukça önemlidir.

Bu çalışmada ÜSİ'na yol açan bakterilerin görülme sıklığı ve elde edilen bakterilere karşı ofloksasin, siprofloksasin, pefloksasin, norfloksasin ve enoksasinin in-vitro etkileri araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Mart-Aralık 1992 tarihleri arasında Bilim Dalımız mikrobiyoloji laboratuvarına ÜSİ ön tanısı ile kültür-antibiyoqram yapılmak üzere gönderilen idrarlar incelenmiştir.

Temiz olarak alınmış orta akım idrar örneğinden 0.01 ml kanlı jeloz ve Endo besiyerine ekilmiş, 37°C'da 18-24 saat inkübe edildikten sonra  $\geq 100,000$  CFU/ml bakteri üremesi anlamlı bakteriüri olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bakteriler standart yöntemlerle adlandırılmıştır (3).

100,000 CFU/ml ve daha fazla sayıda üreyen mikroorganizmaların antibakteriyel duyarlık deneyleri Bauer-Kirby'nin tanımladıkları bakteriyel disk diffüzyon yöntemi kullanılarak ofloksasin, siprofloksasin, pefloksasin, norfloksasin, enoksasin ile yapılmıştır (2). Sonuçlar duyarlı, az duyarlı ve dirençli olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Mart-Aralık 1992 tarihleri arasında ÜSİ ön tanısı ile incelenen idrarlardan anlamlı bakteriüri ( $>100,000$  CFU/ml) saptanan olgu sayısı 96 olarak bulunmuştur. Bu 96 olgudan 110 bakteri izole edilmiştir. Bu olguların 24 (% 25)'ü erkek, 72 (% 75)'si kadın idi. 14 olguda iki ayrı bakteri çeşidinin bulunduğu saptanmıştır.

Elde edilen bakteriler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Elde edilen bakteriler.

Bakteri	n	%
Escherichia coli	66	60
Proteus spp.	29	26
Pseudomonas spp.	8	7
S.aureus	4	4
Koagülaz (-) stafilokok	3	3
Toplam	110	

Bu bakterilerin 103 (% 94)'ü Gram negatif çomak, 7 (% 6)'si Gram pozitif bakteridir. Daha çok sayıda izole edilen Gram negatif bakterilerin ayrı ayrı ve bunlara 7 Gram pozitif bakterinin de ilavesi ile idrarlardan izole edilen 110 bakteri suşunun tüm olarak denenen kinolonlara duyarlılıkları tablo 2'de verilmiştir. Denenen kinolonlara tam duyarlı suş oranları % 72 (siprofloksasin) ile % 45 (pefloksasin) arasında değişmiştir. En düşük direnç ofloksasinde (% 10), en fazla direnç ise pefloksasinde (% 26) görülmüştür. Direnç ve duyarlık bakımından diğer kinolonlar ile pefloksasin arasında istatistiksel olarak da anlamlı fark bulunmuştur (Ki-kare testi,  $p<0.02$ ).

Tablo 2. Üriner sistem infeksiyonu etkeni bakterilerin kinolonlara duyarlılıkları\*.

Kinolonlar	E.coli (n:66)		Proteus (n:29)		Pseud. (n:8)		Tüm suşlar (n:110)**	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Ofloksasin	Du	51 (77)	15 (52)	3 (38)	72 (65)			
	AD	10 (15)	10 (34)	4 (50)	27 (25)			
	Di	5 (8)	4 (14)	1 (12)	11 (10)			
Siprofloksasin	Du	54 (82)	18 (62)	4 (50)	79 (72)			
	AD	7 (11)	7 (24)	3 (38)	19 (17)			
	Di	5 (8)	4 (14)	1 (12)	12 (11)			
Pefloksasin	Du	39 (59)	9 (31)	1 (12)	50 (45)			
	AD	16 (24)	11 (38)	3 (38)	32 (29)			
	Di	11 (17)	9 (31)	4 (50)	28 (26)			
Norfloksasin	Du	50 (76)	14 (48)	4 (50)	69 (63)			
	AD	10 (15)	10 (34)	3 (38)	26 (24)			
	Di	6 (9)	5 (17)	1 (12)	15 (14)			
Enoksasin	Du	52 (79)	18 (62)	4 (50)	75 (68)			
	AD	9 (14)	8 (28)	3 (38)	23 (21)			
	Di	5 (8)	3 (10)	1 (12)	12 (11)			

\* Du = duyarlı, AD = az duyarlı, Di = dirençli.

\*\* 7 Gram pozitif kok suşunun ilavesiyle.

## TARTIŞMA

ÜSİ sık karşılaşılan ve değişik antibiyotiklerle tedavi edilebilen bir infeksiyon hastalığı olmasına karşın yol açan bakterilerde gelişen direnç mekanizmaları ile klasik antibiyotiklere gün geçtikçe daha az yanıt alınmaktadır. Bu nedenle özellikle Gram negatif bakterilere etkin yeni antibiyotikler artan sayıda kullanıma sunulmaktadır. Kinolon grubu antibakteriyel ilaçlar ÜSİ'nde kullanım açısından önemli bir noktaya gelmişlerdir.

Sık kullanımları direnç gelişimini de beraberinde getirmektedir. Direnç oluşturan mekanizma kesin bilinmemekle birlikte DNA giraz enzimini kodlayan gen mutasyonuna bağlı olarak kinolonların A subünitine affinitesinin azalması ve dış membran gözeneklerini değişikliğe uğratan mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Fakat son bilgiler subünit A 83 pozisyonundaki serinin triptofan ile yer değiştirmesi sonucunda kinolonların DNA giraz subünit A'ya bağlanmayı başaramadığı yönündedir (1, 12).

ÜSİ'nden sıklıkla sorumlu *E.coli*, *Proteus* ve *Pseudomonas* suşlarında değişik kinolonlara karşı ortaya çıkan direnç yurdumuzda yapılan değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Tablo 3'de yurdumuzda yapılan değişik çalışmalardaki farklı kinolonlara bulunan direnç oranları verilmiştir.

Bu çalışmalarda çok farklı direnç oranları görülmektedir. Bakterilere karşı direnç coğrafi özelliklere, hatta aynı yöredeki farklı hastanelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Ayrıca hastanelerdeki antibiyotik kullanma politikaları da direnç gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.

Tablo 3. Değişik çalışmalarda farklı kinolonlara direnç oranı.

			Direnç oranı (%)		
			E.coli	Proteus	Pseudomonas
Kaynar ve ark (6)	1990	OFL	15	26.3	21
Çelebi ve ark (4)	1990	OFL	14.5	-	26.4
		SİP	14.5	-	9.1
Kılıç ve ark (7)	1990	OFL	3.9	11	0.3
Koşan ve ark (8)	1991	OFL	0	20	4
		SİP	4	0	4
		PEF	12	10	20
Çuhadar ve ark (5)	1991	OFL	-	-	17
		SİP	-	-	7
Okan ve ark (9)		SİP	4.7	13.8	32.3
		PEF	10.6	13.8	71
		NOR	0.5	0	16.2
Bu çalışma	1992	OFL	8	14	12.5
		SİP	8	14	12.5
		PEF	17	31	50
		NOR	9	17	12.5
		ENO	8	10	12.5

Pamukçu ve ark (10)'a göre üropatojenlerin ofloksasine duyarlık yüzdesi bir sene aralıkla yapılan çalışmada % 91.6'dan % 83.2'ye düşmüştür. Önümüzdeki yıllarda kinolonların sık kullanımına bağlı olarak direnç gelişiminin daha da artması beklenebilir.

Pefloksasine karşı direnç, çalışmamızda ve pefloksasin kullanılan diğer iki çalışmada, diğer kinolonlardan daha fazla olarak görülmektedir. Her üç bakteriye karşı diğer kinolonlar arasında direnç yönünden bir fark görülmemektedir.

ÜSİ'nda Gram negatif bakterilere etkin, kullanım kolaylığı olan ve diğer antibiyotiklere göre daha az direnç gelişimi gösteren kinolonlar, ampirik tedavide önerilebilir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Andriole VT: Quinolones, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Ed): *Principles and Practice of Infectious Diseases*", Third Edition, p 334, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 2- Baron EJ, Tenover FC, Tenover FC: Methods for testing antimicrobial effectiveness, *Diagnostic Microbiology*, 8 th Edition, p 181, The C V Mosby Co, St.Louis (1990).
- 3- Baron EJ, Tenover FC: Microorganisms encountered in the urinary tract, *Diagnostic Microbiology*, 8th Edition, p 253, The C V Mosby Co, St. Louis (1990).
- 4- Çelebi S, Ayyıldız A, Aktaş O: Nozokomial üriner infeksiyonlardan izole edilen Candida ve diğer bakteriyel etkenler ve bunların antibiyotik duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 20: 282 (1990).
- 5- Çuhadar F, Keskin K, Yenen OŞ: Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonları ve antibiyotik duyarlılık eğilimleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 21: 150 (1991).
- 6- Kaynar V, Koşanoğlu R, Akata F, Bozkurt Y: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 20: 253 (1990).
- 7- Kılıç SS, Felek S, Aşçı Z, Barlas H, Orak S: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 4: 571 (1990).
- 8- Koşan E, Kocabeyoğlu Ö, Keskin K, Öztürkeri H: Klinik örneklerden izole edilen çeşitli bakteri suşlarında kinolon direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 21: 303 (1991).
- 9- Okan G, Bakır G: İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif basillerin kinolon grubu antibiyotiklere duyarlılığı, *XXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Kongre Kitabı 1, s 54, Bursa (1992).
- 10- Pamukçu M, Özer M, Ögünç D: Bakterilerin savaşı: Antibiyotiklere karşı kazandıkları zaferler, *XXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Kongre Kitabı 1, s 53, Bursa (1992).
- 11- Sobel JD, Kaye D: Urinary tract infections, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Ed): *Principles and Practice of Infectious Diseases*", Third Edition, p 582, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 12- Wolfson JS, Hooper DC: Norfloxacin: A new targeted fluoroquinolone antimicrobial agent, *Ann Intern Med* 108: 238 (1988).