

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN ESCHERICHIA COLI, KLEBSIELLA PNEUMONIAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA, STAPHYLOCOCCUS AUREUS TÜRLERİNDE YILLARA GÖRE KİNOLON DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Zeynep GÜLAY*, Meral KARAMAN*, Ayşe YÜCE**, Nedim ÇAKIR**, Nuran YULUĞ*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı**

ÖZET

Kinolonlar bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda kinolonlara karşı yüksek oranda direnç gelişimi sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle kinolonların kullanımı kısıtlanmış ve alternatif tedavilere yönelinmiştir.

Çalışmamızda retrospektif olarak 1993-1996 yılları arasında Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş örneklerden soyutlanan 4 bakteri türünün kinolonlara karşı direnç durumu değerlendirildi. Genel olarak suşlarda 1993-1995 yılları arasında giderek artan direnç, 1996'da azalma gösterdiği, ancak P. aeruginosa suşlarında saptanan direncin diğer bakterilere oranla yüksek olduğu görüldü.

Sonuçlarımız son zamanlarda kinolon kullanımındaki kısıtlamanın direnç artışını kontrol edebileceğini ve dikkatli kullanılmaları halinde kinolonların bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde hala yüksek oranda etkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Kinolon direnci.

1962'den itibaren tedavide kullanılan nalidiksik asit ile yapısal ilişkisi olan yeni kinolon grubu ajanlar nalidiksik aside benzer şekilde bakterisidal, oral alındığında iyi absorbe olan, kullanımı kolay ilaçlardır. Nalidiksik asitten farklı olarak invitro daha etkin, daha geniş antibakteriyel etki spektrumuna, daha üstün farmakokinetik özelliklere sahip, olan bu ajanlar dirençli bakteri gelişimine de daha az sıklıkla neden olmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle

SUMMARY

Quinolones are widely used in the treatment of bacterial infections. However, quinolone resistance causes problems in the last years and limits quinolone usage.

In our study, we evaluated retrospectively the quinolone resistance of 5453 strains which are isolated from various samples, sent to Clinical Microbiology laboratory. In general, the resistance rate increased between 1993-1995 and decreased in 1996. P. aeruginosa strains were more resistant than the other species.

Our results showed that limitation of quinolone use may control the increment in rates resistance and if appropriately handled, quinolones would still be highly effective in the treatment of bacterial infections.

Key words: Quinolone resistance.

genitoüriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal enfeksiyonlar, akciğer enfeksiyonları, osteomyelitler başta olmak üzere pek çok enfeksiyonun tedavisinde kinolonlar kullanılmış ve kullanılmaktadır (1).

Son yıllarda bazı antibiyotiklerde olduğu gibi kinolonlara karşı da yüksek oranda direnç göze çarpmaktadır. Giderek artan bu direnç de yaygın ve uygun olmayan antibiyotik kullanımının büyük etkisi bulunduğu bildirilmektedir. Bu

* Mayıs 1997, Kuşadası, 3. Antimikrobiyotik Kemoterapi Günleri: Klinik - Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikleri Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

direnç genellikle birden fazla antibiyotiğe karşı olup enfeksiyonların tedavisinde sorun yaratmaktadır (2, 3).

Bu sorunun çözümü etkenin gösterilmesi, antibiyotik duyarlılık sonucunun doğru olarak verilmesi ve uygun antibiyotik seçimi ile mümkün olabilecektir (2).

Hastane enfeksiyon kontrol kurullarının etkili çalışmaları ve rasyonel antibiyotik kullanım politikalarının uygulanması ile direnç oranlarında azalma görülebilmektedir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının belirli sürelerle, antibiyotik direnç durumlarını klinik hekimlere bildirmesi konuya büyük katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, kinolon grubu antibiyotiklerin çeşitli bakteri cinslerine karşı etkinlik durumunu ve bunun yıllara göre nasıl değiştiğini göstermeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1993-1996 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş olan örneklerden izole edilen 5453 suş kullanıldı. Bu amaçla *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S.aureus* suşlarının kinolonlara karşı direnç durumunu, laboratuvarımızda rutinde uyguladığımız National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterlerini ve Kirby-Bauer agar disk difüzyon yöntemini esas alarak derledik (4).

BULGULAR

1993-1996 yılları arasında laboratuvarımızda izole edilen toplam 5453 suşun türler arasındaki dağılımı incelendiğinde 2382'sinin *E.coli*, 807'sinin *K.pneumoniae*, 1084'ünün *P.aeruginosa* ve 1180'inin *S.aureus* olduğu görüldü. Bunlar arasında *E.coli* suşlarının %9.68 (221/2382)'inin, *K.pneumoniae* suşlarının %15.7 (127/807)'sinin, *P.aeruginosa* suşlarının %33.0 (358/1084)'ünün ve *S.aureus* suşlarının %19.7 (233/1180)'sinin kinolon grubundan bir ajana dirençli olduğu saptandı. Bakteri cinsleri ve yıllara göre direnç dağılımı Tablo 1'de belirtildi.

Tablo 1: Bakteri cinsleri ve yıllara göre direnç dağılımı.

Yıl	<i>E. coli</i> *		<i>K. pneumoniae</i> *		<i>P. aeruginosa</i> *		<i>S. aureus</i> *		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n	%	
1993	14/379	3.69	11/91	12.0	9/47	19.1	25/90	27.7	607
1994	12/172	6.97	21/154	13.6	113/235	33.7	76/313	24.2	874
1995	124/922	13.4	40/197	20.3	113/368	30.7	61/486	33.1	1973
1996	71/909	7.81	55/365	15.6	123/434	28.3	71/291	24.3	1999
Toplam	221/2382	9.68	127/807	15.7	358/1084	33.0	233/1180	19.7	5453

*Kinolon dirençli suş sayısı

TARTIŞMA

Kinolon türevi antibiyotiklerin kullanıma girmesi son 10 yılın antimikrobiyal tedavi alanındaki önemli gelişmelerinden biri olmuştur. Oral biyoyararlanımlarının yüksek, vücut ve doku sıvılarına penetrasyonlarının iyi, invivo ve invitro aktivitelerinin güçlü oluşu bunların özellikle gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilmesine neden olmaktadır (5,6). Bunların yanı sıra fagositler içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmeleri nedeniyle bu kemoterapötik maddelerin intrasellüler enfeksiyonların tedavisinde de etkinlikleri bildirilmektedir (7,8). Bu nedenlerle; komplike üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal enfeksiyonlar, cinsel yoldan bulaşan hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları ve kronik osteomyelitler gibi pek çok enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (9).

Son yıllarda bakteriyel kökenlerde florokinolonlara direnç insidansının dramatik olarak arttığı bildirilmektedir. Bunda gerek lokal epidemiyolojik faktörlerin, gerekse antibiyotik kullanım politikasının etkisi olduğu görüşü benimsenmiştir (9).

Bilindiği gibi kinolonların primer hedefi bakteri kromozomunun yapı ve fonksiyonu için gerekli olan DNA giraz enzimidir (1). Genetik ve biyokimyasal çalışmalar bugüne değin saptanan yüksek düzeyde kinolon direncinin *gyr A* genindeki mutasyonlara bağlı olduğunu ve bu direncin kromozom kontrolünde bulunduğunu göstermektedir. Bu tür direnç özellikle *E. coli* ve *P. aeruginosada* bildirilmiştir (2,10).

Son yıllarda *S. aureus* suşlarında 50 KDa ağırlığında bir aktif pompa proteinini kodlayan *nor A* geni tanımlanmış, bu gen bir plazmide sokularak kinolonlara duyarlı *E. coli*'ye aktarıldığında bu suşun da hidrofilik kinolonlara direnç kazandığı gösterilmiştir. Bu bulgu plazmid kontrolündeki bir direnç mekanizmasını da gündeme getirmiştir (2,11). Benzer şekilde *mar AB* ve *parC* gen mutasyonları da *E. coli* suşlarında kinolon direncine yol açmaktadır (12,13).

İspanya'da Barcelona Üniversitesinde kinolona dirençli *E.coli* nedeniyle oluşan bakteriyemi insidansı araştırılmış ve bu oranın 1988 yılında her 1000 hastaneye kabul edilen hastada 0 iken, 1992'de 4 çıktığı tespit edilmiştir. Bu artışa sebep olarak hastanedeki antibiyotik kullanım politikası gösterilmiştir (14).

E. coli izolatlarının florokinolon direncinin ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkisini göstermeyi amaçlayan bazı çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalarda oldukça anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Buna göre Fransa ve İspanya'da direnç oranları %2-10 arasında değişirken, Güney Amerika'da %14, Kore ve Filipinler'de %25, Çin'de %59.9 olarak tespit edilmiştir (9).

Carratala ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada profilaktik norfloksasin tedavisi alan nötropenik kanserli hastaların fekal floralarında florokinolonlara dirençli *E. coli* kökenlerinin ortaya çıkabileceği, ek olarak bu suşları taşıyan bireylerin hastane enfeksiyonlarına neden olabileceğine dikkat çekilmiştir (15).

1994 yılında Özkan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada %8 oranında kinolonlara dirençli *E. coli* tespit edilmiş olup, bu sonuç bizim %6.97 oranımızla uyumludur (7). Sonuçlar gelişmiş ülkelerden bildirilen direnç oranları ile paralellik göstermekle birlikte, yurdumuzdaki çalışmaların refah düzeyi yüksek yerleşim bölgelerindeki dar bir popülasyonu kapsadığı gözönüne alınırsa aslında bu direnç oranlarının çok daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Yine yurdumuzda Urbarlı ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı bir çalışmada *K. pneumoniae*, Siprofloksasine %27 oranında dirençli bulunurken bu oran 1996'da %13 olarak tespit edilmiştir. Bu direnç oranları bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir (16).

Çalışmamızda 1993-1996 yılları arasında laboratuvarımıza gönderilmiş çeşitli klinik örneklerden izole edilen 5453 suşu oluşturan 4 bakteri cinsine karşı, kinolon grubu

antibiyotiklerin etkinlikleri değerlendirilmiştir. Tablo I'de görüldüğü gibi genel olarak suşlarda 1993-1995 yılları arasında giderek artan bir direnç gözlenmektedir. 1996 yılında ise bu direnç oranlarında azalma olduğu görülmektedir. Bu azalma genel olarak hastanemizin antibiyotik kullanım politikasına bağlanabilir. Hastane enfeksiyonlarının en sık etkenlerinden biri olan *P. aeruginosa* suşlarında saptanan direncin diğer bakterilere baktığında daha yüksek oranlarda olduğu da göze çarpmaktadır. Bu da, bu mikroorganizmaya karşı daha dikkatli davranmamız gerektiğini hatırlatmaktadır.

Sonuçlarımız son zamanlarda gerek hastane enfeksiyon kontrol kurulunun etkili çalışmaları, gerekse rasyonel antibiyotik kullanımı nedeniyle kinolonlara karşı dirençte azalma olduğunu göstermektedir. Dikkatli kullanılmaları halinde kinolonlar bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde hala yüksek oranda etkili olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Willke A, Kinolonların klinik kullanımları, Antibiyotik Bülteni, 1991; 1/4: 75-79.
2. Akalın HE, Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri, 1992.
3. Yüce K, Yeni kinolon antibiyotikler, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, İzmir 1991:138.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved Standart M2-A5, NCCLS, Villanova (1993).
5. Bergan T, Overview of pharmacokinetics of fluoroquinolones, Ankem Derg, 1994; 8/3:165-169.
6. Gary ES, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones, Clinical Infectious Diseases 1996; 23: 19-24.
7. Özkan F, Ulusoy S, Yüce K, Ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin ve pelloksasin'in *Escherichia coli*'ye in-vitro etkinlikleri, Ankem Derg, 1994; 8/1:69-72.
8. Korten V, Yeni kinolonlar, Ankem Derg, 1992; 6/2:281-284.
9. Acar JF, Goldstein FW, Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones, Clinical Infectious Diseases, 1997; 24/1:67-63.
10. Mancewannakul K, Levy SB, Identification of mar mutants among quinolone-resistant clinical

- isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996;40/7:1695-1698.
11. Witte-W, Grimm-H, Occurence of quinolone resistance in *Staphylococcus aureus* from nasocomial infection. *Epidemiol-infect*. Dec; 1992; 109/3: 413-421.
12. Kumagai Y, Kato J, Hoshino K, Akasaka T, Sato K, Ikeda H. Quinolone-resistant mutants of *Escherichia coli* DNA topoisomerase IV *parC* gene. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1996;40/3:710-714.
13. Vila J, Ruiz J, Goni P, De Anta TJ. Detection of mutations in *parC* in quinolone-resistant clinical isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996;40/2: 491-493.
14. Carratala J, Sevilla AF, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clinical Infectious Diseases*. Mar 1995; 20/3: 557-560.
15. Carratala J, Sevilla AF, Tubau F, Dominguez MA, Gudiol F. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in fecal flora of cancer patients receiving norfloxacin prophylaxis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Feb. 1996; 40/2: 503-505.
16. Urbarli AS, Özgenç O, Erdenizmenli M, Inan N. Siprofloksasinin *Klebsiella pneumoniae* suşlarına in vitro etkisi, *Ankem Derg* 1996; 2/10.