
Florokinolonlara Karşı Direnç Gelişimine Katkıda Bulunan Çeşitli Risk Faktörlerinin Analizi

İlker İnanç BALKAN*, Serap GENÇER*, Ayşe BATIREL*, Serdar ÖZER*

* Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Kullanım alanının genişlemesi ile birlikte florokinolon direnci artarak önemini korumaktadır. Bu artan dirence yol açan risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla, florokinolona dirençli ve duyarlı gram-negatif basiller (GNB)'in izole edildiği olgular prospektif, eşleştirilmemiş, vaka-kontrol yöntemi ile karşılaştırıldı. Kasım 2002-Mart 2004 tarihleri arasındaki 16 aylık süre içerisinde klinik materyallerden florokinolona dirençli GNB izole edilen 130 olgu çalışma grubunu, aynı süre içerisinde florokinolona duyarlı GNB izole edilen 50 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların sorgulanması ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi yolu ile potansiyel risk faktörü olabilecek veriler elde edildi ve istatistiksel değerlendirme yapıldı. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda olgulara ait ileri yaş ($p=0.009$), erkek cinsiyet ($p<0.001$; OR 3.927; %95 CI 1.970-7.829), altta yatan malignite ($p=0.026$; OR 2.809; %95 CI 1.102-7.157), alt üriner sistem patolojisi ($p=0.009$; OR 8.909; %95 CI 1.163-68.269), cerrahi operasyon öyküsü ($p=0.012$; OR 2.406; %95 CI 1.200-4.825), kinolon kullanım öyküsü ($p<0.001$; OR 7.563; %95 CI 3.015-18.970), üroloji kliniğinde yatma ($p=0.003$; OR 3.039; %95 CI 1.432-6.451), üriner kate-terizasyon ($p=0.004$; OR 2.649; %95 CI 1.356-5.174), etken bakterinin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* veya *Klebsiella* spp. olması ($p=0.001$; OR 6.000; %95 CI 1.756-20.501) ve karbapenemler dışındaki diğer antibiyotik gruplarına karşı direnci ($p<0.05$) kinolon direnci açısından anlamlı bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda erkek cinsiyet ($p=0.008$; OR 0.337; %95 CI 0.151-0.749), kinolon kullanım öyküsü ($p=0.001$; OR 0.170; %95 CI 0.059-0.494) ve etken bakterinin GSBL üreten *E. coli* veya *Klebsiella* spp. olması ($p=0.038$; OR 0.239; %95 CI 0.062-0.921) kinolon direnci açısından anlamlı bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Florokinolon, Antimikrobiyal ilaç direnci, Risk faktörleri

SUMMARY

Evaluation of Various Risk Factors for the Emergence of Resistance to Fluoroquinolones

The continuing emergence of resistance to fluoroquinolones together with the widespread use is of great concern. To identify the risk factors associated with fluoroquinolone resistant gram-negative bacilli (GNB) infection, a prospective, unmatched, case-control study during a 16-month-period from November 2002 to March 2004 was conducted. A hundred and thirty patients, from whom fluoroquinolone resistant GNB were isolated, were compared with 50 control patients, from whom fluoroquinolone susceptible GNB were isolated. Potential risk factors were obtained through review of inpatient medical records and evaluated by statistical methods. Risk factors that were significantly associated with fluoroquinolone resistant GNB infection included presence of advanced age ($p=0.009$), male sex ($p<0.001$; OR 3.927; 95% CI 1.970-7.829), underlying malignancy ($p=0.026$; OR 2.809; 95% CI 1.102-7.157), lower urinary system pathology ($p=0.009$; OR 8.909; 95% CI 1.163-68.269), prior surgical operation ($p=0.012$; OR 2.406; 95% CI 1.200-4.828), prior use of fluoroquinolones ($p<0.001$; OR 7.563; 95% CI 3.015-18.970), attendance to urology clinics ($p=0.003$;

OR 3.039; 95% CI 1.432-6.451), urinary catheterization ($p= 0.004$; OR 2.649; 95% CI 1.356-5.174), extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. as infecting pathogen ($p= 0.001$; OR 6.000; 95% CI 1.756-20.501) and the resistance to other antibiotics than carbapenems ($p< 0.05$). In multivariate analysis, male gender ($p= 0.008$; OR 0.337; %95 CI 0.151-0.749), history of quinolone usage ($p= 0.001$; OR 0.170; %95 CI 0.059-0.494) and ESBL positive *E. coli* or *Klebsiella* spp. as responsible microorganisms ($p= 0.038$; OR 0.239; %95 CI 0.062-0.921) were identified as independent risk factors for quinolone resistance.

Key Words: Fluoroquinolones, Antimicrobial drug resistance, Risk factors

Günümüzde yeni geliştirilen moleküller sayesinde florokinolonların anaeroplara kapsayacak şekilde etki spektrumu genişlemiş ve direnç hızını düşüren modifikasyonlar yapılmıştır^[1]. Ancak buna rağmen, yaygın kullanım ile birlikte dirençli suşların seleksiyonu ve çeşitli konak faktörleri nedeniyle florokinolon direnci artarak önemini korumaktadır^[2-4].

Çalışmamızda; florokinolon direncine yol açan risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla, florokinolonlara dirençli ve duyarlı gram-negatif basiller (GNB)'in izole edildiği olgular çeşitli demografik ve klinik özellikler açısından prospektif, analitik, eşleştirilmemiş, vaka-kontrol yöntemi ile karşılaştırıldı. Böylelikle direnç gelişimine yol açan risk faktörlerinin mümkün olduğunca en aza indirilmesini ve rasyonel antibiyotik tedavisinin doğru yönlendirilmesini sağlayacak verilere ulaşılmaya çalışıldı.

MATERYAL ve METOD

Olguların Seçimi

Çalışmamızın yürütüldüğü Kasım 2002-Mart 2004 tarihleri arasındaki 16 aylık süre içerisinde hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarında toplam 2140 GNB izole edildi. Florokinolon direnci saptanan 798 suş ayrıldı. Bu suşların enfeksiyon etkeni olarak izole edildiği olguların ilk atakları dikkate alınarak tekrarlayan izolatlara elimine edildi. Bu olgulardan klinik bilgilerine ulaşılabilen 130 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Aynı süre içerisinde, klinik materyallerinden enfeksiyon etkeni olarak florokinolona duyarlı GNB izole edilen 50 olgu kontrol grubu olarak seçildi. Aynı bakterinin daha önce izole edildiği hastalar, gebe ve çocuk yaş grubu (< 14 yaş) olgular çalışmaya alınmadı. İzole edilen bakterinin kolonizasyon etkeni olduğu düşünülen, bilgilerine ulaşılamayan veya eksik veri sağlanabilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin Toplanması

Hastaların sorgulanması, dosyalarının ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi yolu ile verilere ulaşıldı. Hastaya ait yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, yattığı

klirik, hospitalizasyon süresi, önceden hastaneye yatma öyküsü, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatış öyküsü, geçirilmiş operasyon, antibiyotik kullanım öyküsü, enfeksiyon odağı, kateterizasyon, izole edilen mikroorganizmanın cinsi, antibiyotik duyarlılıkları, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi gibi veriler çalışma için hazırlanan hasta kayıt formlarına işlendi. Florokinolona dirençli suşların birden çok kez izole edildiği hastaların tespit edilen ilk atakları dikkate alındı. Ayaktan hastaların klinik bilgilerine ulaşmaktaki güçlükler nedeniyle, çalışma yatan hastalardan oluştu.

Hastaneye yatış öyküsünde son altı ay içinde hastanede yatmış olmak, YBÜ'ye yatış öyküsünde son altı ay içinde YBÜ'ye yatırılmış ve 72 saatten fazla kalmış olmak, operasyon öyküsünde son altı ay içinde geçirilen büyük veya küçük operasyonlar, antibiyotiklerin kullanım öyküsünde son iki ay içerisinde ve en az 48 saat kullanılmış olmak şartları arandı.

Kültürlerin alındığı sırada üriner kateterizasyon, nefrostomi, dren, trakeostomi, entübasyon tüpü, santral venöz kateter, hemodiyaliz kateteri gibi enstrümantasyonların varlığı kaydedildi. Verilerinden herhangi biri eksik kalan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Mikrobiyolojik Çalışma

Bakteriyolojik identifikasyon için rutin biyokimyasal testlerin yanı sıra API20E (Biomérieux, France) identifikasyon sistemi kullanıldı. Suşların antibiyotik duyarlılıkları, "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. için GSBL üretimi, seftazidim ve seftazidim-klavulanik asit veya sefotaksim ve sefotaksim-klavulanik asit disklerinin kullanıldığı kombine disk yöntemi ile belirlendi^[5]. Suşların florokinolon direnci için siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin diskleri kullanıldı. Bunlardan en az birine dirençli suşlar florokinolon dirençli çalışma suşlarını, hepsine birden duyarlı suşlar florokinolon duyarlı kontrol suşlarını oluşturdu.

İstatistiksel Analiz

Florokinolona dirençli GNB ile infeksiyon için potansiyel risk faktörleri önce tek değişkenli analiz ile tanımlandı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi veya Fisher kesin olasılık testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon tekniği ile daha detaylı çok değişkenli analiz yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler için SPSS 11.5 istatistiksel programı kullanıldı.

BULGULAR

Kinolon direnci için potansiyel risk faktörlerine ilişkin analitik çalışmaya ait bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışma grubunda yer alan 130 olgunun ortalama yaşı 54 olup, 87'si erkek 43'ü kadındı. Kontrol grubunda yer alan 50 hastanın ortalama yaşı 45 idi ve 17'si erkek 33'ü kadın olgulardan oluşmuştu. Çalışma grubunda olguların 2/3'ü erkek, kontrol grubunda ise 2/3'ü kadın idi. Oran tersine dönmüştü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). İki grup arasında ortalama yaş değerinde de anlamlı bir istatistiksel fark olduğu sonucuna varıldı ($p = 0.009$), ancak yaşın bağımsız bir faktör değil, direncin ortaya çıkmasına uygun şartları hazırlayan altta yatan hastalıkla ilişkili bir değişken olabileceği düşünüldü.

Çalışma grubunda 110 olguda, kontrol grubunda ise 32 olguda altta yatan hastalık vardı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p = 0.002$) (Tablo 1). Altta yatan hastalıklar içerisinde, tek başına malignite (%12'ye karşılık %27.7; $p = 0.026$) ve alt üriner sistem patolojisi (%2'ye karşılık %15.4; $p = 0.009$) sıklığı çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık yarattı. Üst üriner sistem patolojileri (hidronefroz, nefrolitiazis, renal tüberküloz, kronik böbrek yetmezliği) (%16.1), diabetes mellitus (DM) (%10), nörolojik defisit (%10.7), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) (%2.3), multipl travma (%10), karaciğer sirozu (%0.8), kardiyak hastalık (%1.6), kronik pankreatit (%1.6), yanık (%1.6) varlığı florokinolon direnci için anlamlı farklılık yaratmadı ($p > 0.05$).

Önceden hastaneye yatış öyküsü sorgulandığında, her iki grupta oranının yakın olduğu görülürken (çalışma grubunda %82.3, kontrol grubunda %72; $p = 0.125$), hastaneye yatış süreleri her iki grupta farklı bir dağılım gösterdi. Çalışma grubunda son altı ayda 30 günden fazla hastanede yatmış olguların oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek sap-

landı (%3'e karşılık %21; $p = 0.012$). Kontrol grubunda yatış öyküsü bulunan olguların çoğu (%53) bir ile yedi gün arasında hastaneye yatış öyküsü vermemekte idi. Bu oran çalışma grubunda sadece %24 olup, iki grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$).

Önceden YBÜ'de yatış öyküsü iki grup arasında anlamlı farklılık ortaya çıkarmazken ($p = 0.848$), cerrahi operasyon geçirmiş olmanın kinolon direnci açısından anlamlı bir farklılık yarattığı sonucuna varıldı ($p = 0.012$) (Tablo 1).

Önceden antibiyotik kullanım öyküsü açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bir fark tespit edildi ($p < 0.001$). Bu fark, kinolon kullanım öyküsünden kaynaklanmaktaydı ($p < 0.001$). Her iki gruptaki antibiyotik kullanımının daha detaylı analizi Tablo 2'de incelendi. Kinolon dışındaki diğer antibiyotiklerin kullanımı florokinolon direnci açısından farklılık yaratmadı ($p > 0.05$). Kinolon kullanım süresi her iki grup arasında anlamlı derecede farklıydı ($p < 0.001$). Tek grup antibiyotik kullanımı ile ilgili farklılık ($p = 0.001$) da florokinolon kullanımının yansımaları olarak düşünüldü.

Olguların yattığı klinikler karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunduğu sonucuna varıldı (ki-kare= 16.975, $p = 0.002$). Üroloji kliniğinde yatma kinolon direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p = 0.003$), infeksiyon hastalıkları dışındaki dahili kliniklerde yatma tam tersi florokinolon duyarlılığı lehine istatistiksel anlamlılık yarattı ($p = 0.005$) (Tablo 1).

Enstrümantasyonun kinolon direnci gelişimine katkısı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.019$). Bu anlamlılığı yaratan üriner kateter, direnç saptanan olgularda daha sıkı. Altta yatan hastalıklar ve üroloji kliniğinin dağılımdaki belirleyiciliği ile birlikte düşünüldüğünde üriner kateterizasyonun anlamlı bir risk faktörü olduğu ($p = 0.004$), ancak diğer enstrümantasyonların anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna varıldı (Tablo 1).

İnfeksiyon odağı ($p = 0.566$) ve izole edilen mikroorganizmalar ($p = 0.892$) her iki grupta benzer dağılım göstererek anlamlı bir farka yol açmadı (Tablo 1).

Çalışma grubunda *E. coli* %43.8 (57/130), *Klebsiella* spp. %23.1 (30/130), *Pseudomonas* spp. %18.5 (24/130), *Acinetobacter* spp. %9.2 (12/130), *Enterobacter* spp. %1.5 (2/130), *Citrobacter* spp. %1.5 (2/130), *Proteus* spp. %0.8 (1/130), nonfermentatif GNB'ler %0.8 (1/130) ve *Serratia* spp. %0.8 (1/130) oranında izole edildi.

Tablo 1. Florokinolon dirençli (çalışma grubu) ve florokinolon duyarlı (kontrol grubu) GNB izole edilen hastalara ait bazı özelliklerin ve kinolon direnci için potansiyel risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n= 130)	Kontrol grubu (n= 50)	OR (%95 CI)	p*
• Yaş (ortalama ± SD)	54 ± 18	45 ± 20		0.009**
• Kadın/erkek	43/87	33/17	3.927 (1.970-7.829)	< 0.001
• Altta yatan hastalık varlığı	110	32	3.094 (1.463-6.541)	0.002
Malignite	36	6	2.809 (1.102-7.157)	0.026
Üst üriner sistem patolojisi	21	8	1.011 (0.416-2.460)	0.980
Alt üriner sistem patolojisi	20	1	8.909 (1.163-68.269)	0.009***
DM/KOAH	15	8	0.685 (0.271-1.732)	0.422
Nörolojik defisit	14	6	0.885 (0.320-2.448)	0.814
Diğer	20	7	1.117 (0.441-2.831)	0.816
• Önceden;				
Hastaneye yatış	107	36	1.809 (0.843-3.885)	0.125
YBÜ'de yatış	33	12	1.077 (0.504-2.303)	0.848
Cerrahi operasyon	66	15	2.406 (1.200-4.825)	0.012
Antibiyotik kullanımı	104	23	4.696 (2.325-9.483)	< 0.001
Kinolon kullanımı	66	6	7.563 (3.015-18.970)	< 0.001
• Yattığı klinik				0.002
Üroloji	60	11	3.039 (1.432-6.451)	0.003
YBÜ	29	6	2.106 (0.816-5.432)	0.118
Diğer cerrahi klinikler	17	9	0.685 (0.283-1.658)	0.400
İnfeksiyon hastalıkları	16	9	0.639 (0.262-1.559)	0.323
Diğer dahili klinikler	11	12	0.293 (0.119-0.717)	0.005
• Enstrümantasyon	94	27	2.224 (1.131-4.373)	0.019
Üriner kateter	83	20	2.649 (1.356-5.174)	0.004
Trakeostomi	26	10	1 (0.442-2.260)	1.000
Diğer	12	8	0.534 (0.204-1.396)	0.196
• İnfeksiyon odağı				0.566
Üriner sistem	71	23	1.413 (0.734-2.719)	0.300
Alt solunum yolları	20	12	0.576 (0.257-1.288)	0.176
Yara/yumuşak doku	24	9	1.031 (0.442-2.405)	0.943
Kan/kateter/diğer	15	6	0.957 (0.349-2.622)	0.931
• Mikroorganizma				0.892
<i>E. coli</i>	57	25	0.781 (0.406-1.501)	0.458
<i>Klebsiella</i> spp.	30	11	1.064 (0.486-2.329)	0.877
<i>Pseudomonas</i> spp.	24	8	1.189 (0.495-2.855)	0.699
Diğer	19	6	1.255 (0.470-3.351)	0.650
• GSBL üreten <i>E. coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp.	36	3	6.000 (1.756-20.501)	0.001***

* Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için),

** Mann-Whitney U testi (ortalama değerler için),

*** Fisher kesin olasılık testi.

GNB: Gram-negatif basil, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

Tablo 2. Florokinolon dirençli (çalışma grubu) ve florokinolon duyarlı (kontrol grubu) GNB izole edilen hastaların antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n= 130)	Kontrol grubu (n= 50)	OR (%95 CI)	p*
• Antibiyotik kullanımı	104	23	4.696 (2.325-9.483)	< 0.001
• Kinolon kullanımı süresi (ortalama gün ± SD)	66 3.9 ± 6.4	6 0.4 ± 1.3	7.563 (3.015-18.970)	< 0.001 < 0.001**
• Aminoglikozid kullanımı	26	7	1.536 (0.620-3.804)	0.351
• Sefalosporin kullanımı	32	11	1.158 (0.531-2.523)	0.712
• Beta-laktamaz inhibitör kullanımı	18	9	0.732 (0.305-1.756)	0.485
• Karbapenem kullanımı	7	1	2.789 (0.334-23.262)	0.447***
• Tek grup antibiyotik	66	12	3.266 (1.567-6.807)	0.001
• İki farklı grup antibiyotik	29	9	1.308 (0.570-3.004)	0.526
• > 3 farklı grup antibiyotik	9	2	1.785 (0.372-8.565)	0.730***

* Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için),

** Mann-Whitney U testi (ortalama değerler için),

*** Fisher kesin olasılık testi.

GNB: Gram-negatif basil.

Kontrol grubunda ise dağılım; *E. coli* %50 (25/50), *Klebsiella* spp. %22 (11/50), *Pseudomonas* spp. %16 (8/50), *Proteus* spp. %6 (3/50), *Enterobacter* spp. %4 (2/50) ve *Hafnia* spp. %2 (1/50) şeklinde idi.

E. coli (n= 82) ve *Klebsiella* spp. (n= 41) suşlarında GSBL üretimi çalışma grubunda %41 (36/87), kontrol grubunda ise %8 (3/36) oranında saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0.001).

Florokinolon direnci saptanarak çalışma grubuna alınan 130 izolattan 125'i test edilen dört kinolonun tamamına dirençli bulunurken, beşinde varyasyonlar saptandı. Bir *Acinetobacter* spp. moksifloksasin ve levofloksasine duyarlı; bir *E. coli* ofloksasin ve levofloksasine duyarlı; bir *Acinetobacter* spp. moksifloksasine duyarlı; iki *Pseudomonas* spp. ise siprofloksasine duyarlı olarak saptandı.

Kinolon direnci gösteren izolatların, gram-negatif etki için kullanılan diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının anlamlı düzeyde azaldığı (p< 0.05), direncin genelde çoklu direnç şeklinde ortaya çıktığı saptandı. Karbapenemler her iki grupta saptanan benzer duyarlılık oranları ile bu genellemenin dışında kaldı (Şekil 1).

Elde edilen sonuçlar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli analize alınarak karşılaştırıldı (Tablo 3). Erkek cinsiyet (p= 0.008; OR 0.337; %95 CI 0.151-0.749), kinolon kullanım öyküsü (p= 0.001; OR 0.170; %95 CI 0.059-0.494) ve etken bakterinin GSBL

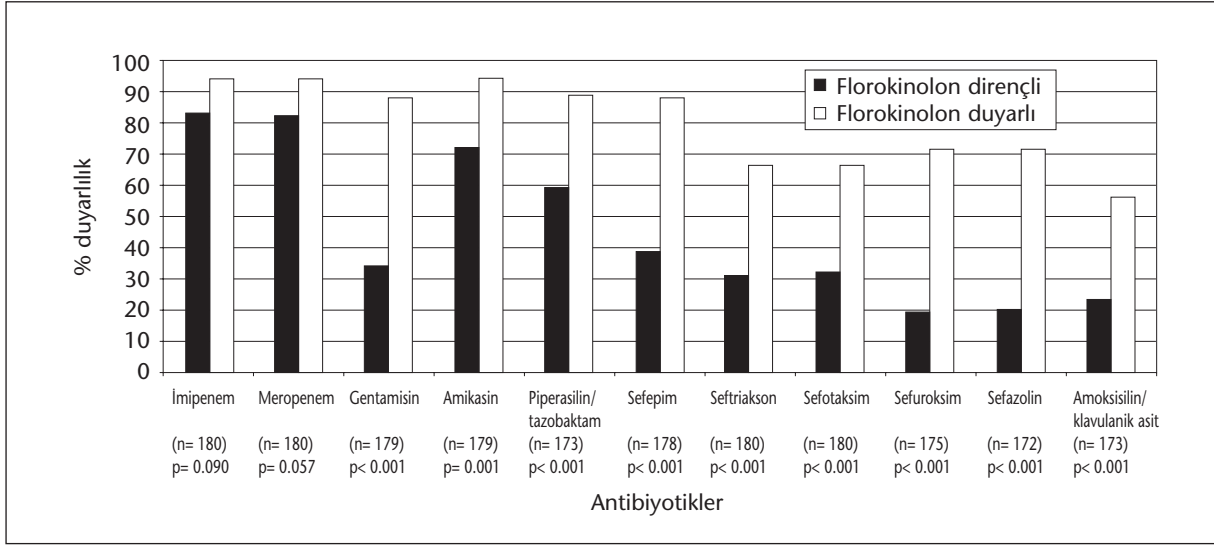
üreten *E. coli* veya *Klebsiella* spp. olması (p= 0.038; OR 0.239; %95 CI 0.062-0.921) kinolon direnci açısından anlamlı bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

TARTIŞMA

Dikkat çeken florokinolon direnç artışı üzerine, bu artışın önüne geçecek tedbirleri belirlemek amacıyla predispozan risk faktörlerinin rolünü araştıran çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan biri olan bizim çalışmamızda, erkek cinsiyet, önceden kinolon kullanım öyküsü ve mikroorganizmanın GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. olması çok değişkenli ileri analizle florokinolon direnci için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

En çok üzerinde durulan ve önemi gösterilen risk faktörü kinolon kullanımı olmuş ve ilk çalışmalar direncin artan kinolon kullanımı ile korele olduğunu öne sürmüştür^[2,6]. Bazı çalışmalarda, aksi sonuçlara varılmış olmasına rağmen, çoğu çalışma florokinolon kullanımı ile florokinolon direnci arasında anlamlı bir pozitif korelasyon kurmaktadır^[3,7-11]. Son yıllarda yapılan tüm çalışmalarda da direnci ortaya çıkaran en belirleyici risk faktörü kinolon kullanımı olmuş, florokinolon dışında farklı gruptan antibiyotik kullanımı da direnç gelişiminde anlamlı bulunmuştur^[9,10-15].

Bu bulgularla uyumlu olarak çalışmamızda da, izolatları florokinolona dirençli hastalar ile florokinolona duyarlı kontrol grubu karşılaştırıldığında önceden antibiyotik kullanımının (p< 0.001), florokinolon kulla-



Şekil 1. Florokinolon dirençli (çalışma grubu) ve florokinolon duyarlı (kontrol grubu) izolatların test edilen diğer antibiyotiklere duyarlılıkları (%).

Tablo 3. Florokinolon dirençli (çalışma grubu) ve florokinolon duyarlı (kontrol grubu) GNB izole edilen hastalara ait anlamlı değişkenlerin çok değişkenli ileri analizi

	Çalışma grubu (n= 130)	Kontrol grubu (n= 50)	OR (%95 CI)	p*
• Yaş (ortalama ± SD)	54 ± 18	45 ± 20	1.017 (0.995-1.039)	0.127
• Erkek cinsiyet	87	17	0.337 (0.151-0.749)	0.008
• Altta yatan hastalık varlığı				
Malignite	36	6	1.294 (0.412-4.067)	0.659
Alt üriner sistem patolojisi	20	1	2.747 (0.280-26.954)	0.386
• Önceden;				
Cerrahi operasyon	66	15	0.878 (0.367-2.099)	0.770
Kinolon kullanımı	66	6	0.170 (0.059-0.494)	0.001
• Yattığı klinik				
Üroloji	60	11	0.917 (0.326-2.583)	0.870
Dahili klinikler (infeksiyon hastalıkları dışında)	11	12	2.551 (0.792-8.218)	0.117
• Enstrümantasyon				
Üriner kateter	83	20	0.513 (0.229-1.146)	0.770
• GSBL üreten <i>E. coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp.	36	3	0.239 (0.062-0.921)	0.038

* Lojistik regresyon analizi.

GNB: Gram-negatif basil, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

nımından ($p < 0.001$) kaynaklanan anlamlı farklılık yarattığı sonucuna varıldı. En sık kullanılan kinolon türevi ofloksasin (%30) olarak saptandı. Kullanılan kinolonun türü ve kinolon dışı antibiyotik kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. İlginç olarak, ileri yaş ($p = 0.009$) ve erkek cinsi-

yet ($p < 0.001$) anlamlı bulundu. Bu iki değişkenin tek başlarına değil altta yatan alt üriner sistem patolojisi (özellikle benign prostat hiperplazisi) ile ilişkili olarak bu anlamlı farklılığı yarattığı düşünüldü. Başka çalışmalarda da ileri yaş (> 65 yaş) anlamlı bulunmuştur^[12-14].

Lautenbach ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde (Philadelphia) bir üniversite hastanesinde yapılan, nozokomiyal *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonlarında florokinolon direnci için risk faktörlerinin analizine yönelik 123 olguyu kapsayan vaka-kontrol çalışmasında florokinolon kullanımı, aminoglikozid kullanımı, ileri yaş ve uzun süreli bakım evinde kalma bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Erkek cinsiyet ilk analizde anlamlı görünürken, çok değişkenli cinsiyet analizde anlamlı olmaktan çıkmıştır^[11].

Önceden kinolon kullanımının tek bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna ulaşan iki farklı çalışmada kinolon dirençli *E. coli* infeksiyonlarının insidansında son beş yıl içinde belirgin bir artış olduğu vurgulanmaktadır. Her iki çalışmada da suşların genetik incelemesi yapılmış ve elde edilen bulgular, direncin hastane içi aynı klondan bulaşma yoluyla değil, önceden kullanılan kinolonların selektif gücü ile ortaya çıkan dirençli mutant suşlarla kazanıldığını düşündürmüştür^[12,16].

Çalışmamızda altta yatan hastalığın varlığı, özellikle malignite ($p= 0.026$) ve alt üriner sistem patolojileri (benign prostat hiperplazisi vd.) ($p= 0.009$) anlamlı bulundu. Malignite olgularımızın önemli bir bölümünü ürogenital sistem maligniteleri oluşturdu. Diğer sistemlere ait maligniteler de sık hastanede yatış, antibiyotiklere sık maruz kalma, tekrarlayan infeksiyonlar ve kateterizasyonlar nedeniyle dolaylı olarak risk faktörü konumunda olmuştur. Altta yatan hastalık varlığı, başka bazı çalışmalarda da önemli risk faktörü olarak saptanmıştır^[12,14,15]. Tayvan'da yapılan ve kinolon dirençli 136 *E. coli* suşunun izole edildiği hastalarda risk faktörlerinin analiz edildiği bir çalışmada, altta yatan kanser hastalığı tek bağımsız risk faktörü ($p < 0.001$) olarak saptanmıştır^[9].

Üriner kateter varlığı (transüretal sonda, nefrostomi kateteri, double j kateter) başka çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da anlamlı bulundu^[9,13]. Bizim anlamlı bulduğumuz kinolon kullanım süresinin uzunluğu, hastanede yatış süresi, cerrahi girişim yüküsü bulunması gibi değişkenler belirtilen diğer çalışmalarda anlamlı bulunmamıştır.

Yunanistan'da toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarında florokinolon direnci ile ilgili bir çalışmada ileri yaş (> 65), altta yatan kronik hastalık, üriner sistem infeksiyonu atakları geçirmiş olma ve yakın zamanda kinolon kullanımı anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır^[14]. Cinsiyet ve kinolon dışı antibiyotik kullanımı anlamlı bulunmamıştır. Çok değişkenli analiz ise yal-

nızca altta yatan kronik hastalık varlığı ve florokinolon kullanımının bağımsız risk faktörleri olduğunu belirlemiştir. İspanya'dan yayınlanan aynı amaçlı başka bir çalışma, belirtilen risk faktörleri ile birlikte bizde olduğu gibi üriner kateterizasyon varlığını anlamlı bulmuştur^[13].

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, florokinolon dirençli nozokomiyal *E. coli* infeksiyonlarının insidansı ve risk faktörleri araştırılmış, çok değişkenli analizde kinolon kullanımı, üriner sistem patolojileri ve kinolon dışı antibiyotik kullanımı direnç gelişimi için risk faktörleri olarak belirlenmiş, hastanede yatış süresi veya mortalite açısından fark saptanmamıştır^[15].

Değişik çalışmalarda florokinolon direnci ile ilişkili olduğu bildirilen diğer risk faktörleri; immünsüpresyon, geçirilmiş infeksiyon, dekübit ülserinin varlığı ve aminoglikozid kullanımı olarak kaydedilmektedir^[4,7,10]. Önceden aminoglikozid kullanımının florokinolon direnci için anlamlı bir bağımsız risk faktörü olarak saptandığı Lautenbach ve arkadaşlarının çalışmasında aminoglikozidlerin aşırı ve uygunsuz kullanımının önüne geçecek çalışmaların değerine vurgu yapılmıştır^[11].

Florokinolon direnci ile diğer antibiyotiklere karşı direnç karşılaştırıldığında, florokinolon dirençli suşların diğer antibiyotiklere karşı belirgin olarak daha fazla direnç gösterme eğiliminde olduğu görülmektedir^[11,12,16]. Bizim çalışmamızda da, florokinolon dirençli tüm suşların, karbapenemler dışındaki çalışılan antibiyotiklerin tamamına karşı anlamlı fark yaratan direnç gösterdiği tespit edildi ($p < 0.05$). Bir çalışmada, bakteremi yapan florokinolona dirençli *E. coli* suşlarında florokinolona duyarlı suşlara göre çoklu antibiyotik direncinin daha yüksek olduğu (%60'a karşı %13.8) gösterilmiştir^[16].

Lautenbach ve arkadaşlarının çalışmasında, GSBL üretimi çalışma grubunda %25.2, kontrol grubunda ise %4.3 oranında saptanmıştır^[11]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada siprofloksasin dirençli *E. coli* suşları arasında GSBL üretiminin duyarlı suşlara göre belirgin olarak daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır ($p=0.015$)^[17]. Paterson ve arkadaşlarının Türkiye'den de bir üniversite hastanesini içine alan çok merkezli çalışmasında, siprofloksasine dirençli 25 *K. pneumoniae* izolatından 15 (%60)'inde GSBL üretimi saptanırken, 427 kinolon duyarlı *K. pneumoniae* izolatından yalnızca 68 (%16)'i GSBL pozitif olarak saptanmıştır^[18]. Bizim çalışmamızda ise *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL üretimi çalışma grubunda %41, kontrol grubunda %8

oranında belirlendi ($p < 0.001$). Aminoglikozid direncinin ve GSBL üretiminin florokinolon direnci ile birlikte bulunması, dirençten sorumlu genlerin aynı plazmidlerde bulunabileceğini ve hastadan hastaya transfer edilebileceğini düşündürse de florokinolon direncinde plazmid aracılı direncin daha az görüldüğü ve düşük düzey dirence yol açtığı bilinmektedir^[9,17-19].

Birçok GNB'de özellikle de *E. coli*'de bulunan *mar* (multiple antibiotic resistance) lokusunun, diğer farklı birçok antibiyotiğe dirençten de sorumlu olduğu iyi bilinmektedir^[20]. *Mar* lokusunda meydana gelen mutasyonlar veya dış membranda ortaya çıkan değişiklikler, GSBL üreten enterik GNB'lerde siprofloksasin direncinin görülme sıklığını açıklayıcı tezlerdir. Ayrıca, GSBL üretme yeteneği kazanan bakterilerin yoğun kinolon kullanımını ile seçilmiş olma olasılığı da oldukça yüksektir^[17,18,20].

Florokinolonlar, GSBL üreten GNB'ler ile gelişen nozokomiyal infeksiyonlarda karbapenemlerin ardından en ideal ikinci seçenek antibiyotik olarak değerlendirilmektedir^[21]. Ancak çalışmamızın bulgularına yansıyan çoklu direnç oranlarındaki artış, kinolonların GSBL pozitif GNB'lerde alternatif tedavi olma gücünü gittikçe kaybetmesine yol açmakta, uygunsuz kinolon kullanımının durdurulmasına yönelik çalışmalar için uyarıcı olmaktadır.

Çalışmamızda olguların %46'sını üroloji kliniğinde yatan hastalar oluşturmaktadır. Risk faktörleri arasında tanımlanan erkek cinsiyet, ileri yaş, üriner kateter, alt üriner sistem patolojisi ve önceden kinolon kullanımı bu hastalarda yüksek oranda birliktelik göstermektedir. Erkek olguların %52'sini, opere olan olguların %57.6'sını, önceden kinolon kullanımı olan olguların ise %73'ünü üroloji hastalarının oluşturduğu göz önüne alınırsa kinolon direncini önlemek için alınacak tedbirlerin bu klinikten başlaması gerektiği aşikardır. Ürolojik cerrahi girişimlerden önce idrar kültürü alınmalı, bakteriüri saptanmazsa antibiyoterapi yapılmamalıdır. Kinolon profilaksisi yalnızca transrektal prostat biyopsisi için biyopsiden 12 saat önce ve sonra siprofloksasin 500 mg oral olarak önerilmektedir^[22].

Özellikle üriner infeksiyonlardan izole edilen *E. coli*'lerde saptanan kinolon direnci sıklığı yanıltıcı olmamalıdır. Çünkü kültür alınan olgular genelde ya diğer ajanlara dirençli ya da rekürren olgulardır. Toplum kökenli üriner infeksiyonlarda direncin bu boyutta olduğunu düşünmek yanlış olacaktır. Nitekim Hollanda'da yapılan bir çalışmada da benzer bir sonuca ulaşılmıştır^[23]. Hollanda'da bir hematoloji

kliniğinde yatan hastalardan izole edilen florokinolon dirençli *E. coli* suşlarının virülansının duyarlı suşlardan farklı olmadığı (düşük virülans), muhtemelen hayvan kaynaklı oldukları ve immünkompetan konaklar için ciddi bir tehdit oluşturmadıkları saptanmıştır^[24].

Epidemiyolojik olarak florokinolon dirençli *E. coli* suşlarının hayvanlardan bulaş zincirini kırmak için hayvan yemlerine kinolon türevlerinin eklenmesinin engellenmesi önerilmektedir. Ülkemizde ise böyle bir epidemiyolojik bağlantıya ilişkin veri yayınlanmamıştır.

Hastalara ait bazı klinik özelliklerin ve çeşitli risk faktörlerinin florokinolon direnci gelişimine zemin hazırladığı bir gerçektir. Çalışmamızda; çok değişkenli istatistiksel analiz ile erkek cinsiyet, önceden kinolon kullanımı ve GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. ile infeksiyon florokinolon direnci gelişimine katkı sağlayan risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Önceden kinolon kullanımının risk faktörü olarak bulunması, seleksiyona uğrayan mutant suşların kazanımı ile florokinolon direncinin ortaya çıktığını; beraberinde yüksek oranda GSBL direncinin varlığı, birden çok direnç mekanizmasının beraber bulunma eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Erkek cinsiyetin anlamlılığı; altta yatan hastalık varlığı (malignite ve alt üriner sistem patolojisi), üriner kateterizasyon ve üroloji kliniğinin anlamlılığı ile beraber değerlendirildiğinde; üroloji hastalarının ve uzun süre hastane takibinde olan, belki de birçok defa kinolon antibiyoterapisi almak durumunda kalan hastaların esas risk grubunu oluşturduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; özellikle direnç açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda florokinolon kullanım endikasyonunun bir kez daha gözden geçirilmesi, infeksiyon ve kolonizasyon ayrımının iyi yapılması, uygunsuz profilaktik kullanımlarından kaçınılması şarttır. Çoklu ilaç direnci açısından risk faktörlerini ortaya koymak için de daha detaylı çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Van Bambeke F, Michot JM, Eldere JV, Tulkens PM. Quinolones in 2005: An update. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:256-80.
2. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R. Emergence of fluoroquinolone resistant *E. coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:681-7.
3. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended spectrum beta-lactamase producing *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;33:1288-94.

4. Richard P, Delangle MH, Merrien D, et al. Fluoroquinolone use and FQ resistance: Is there an association? Clin Infect Dis 1994;19:54-9.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 8th ed. Approved standard M2-A8. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
6. Cometta A, Calandra T, Bille J, Glauser MP. *E. coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 1994;330:1240-1.
7. Kromery V, Mateicka F, Krupova I, Trupl J, Kunova A. Bacteremia due to ciprofloxacin resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients: Risk factors for resistance and outcome of 25 episodes. Infect Dis Clin Pract 1999;8:158-61.
8. Blumberg HM, Rimland D, Carrol DJ, Terry P, Wachsmuth IK. Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1991;163:1279-85.
9. McDonald LC, Chen FJ, et al. Emergence of reduced susceptibility and resistance to fluoroquinolones in *E. coli* in Taiwan and contributions of distinct selective pressures. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3084-91.
10. Muder RR, Brennen C, Goetz AM, Wagener MM, Rihs JD. Association with prior fluoroquinolone therapy of widespread ciprofloxacin resistance among gram-negative isolates in a Veteran's Affairs medical center. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:256-8.
11. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, et al. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections. Arch Intern Med 2002;162:2469-77.
12. Eom JS, Hwang BY, et al. Clinical and molecular epidemiology of QREC isolated from urinary tract infection. Microb Drug Resist 2002;8:227-34.
13. Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz V. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *E. coli*. J Urol 1995;153:117-20.
14. Chaniotaki S, Giakouppi P, Tzouveleki LS, et al. Quinolone resistance among *E. coli* strains from community acquired urinary tract infections in Greece. Clin Microbiol Infect 2004;10:75-8.
15. Huotari K, Tarkka E, Valtonen V, Kolho E. Incidence and risk factors for nosocomial infections caused by fluoroquinolone resistant *E. coli*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:492-5.
16. Cheong HJ, Yoo CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC. Bacteremia due to quinolone-resistant *Escherichia coli* in a teaching hospital in South Korea. Clin Infect Dis 2001;33:48-53.
17. Tolun V, Küçükbaşmacı Ö, Törümküney D, Çatal Ç, Anđ M. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended spectrum beta-lactamase production in *E. coli* and *Klebsiella* strains. Clin Microb Infect 2004;10:72-5.
18. Paterson DL, Mülazımođlu L, Casellas JM, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing pneumonia. Clin Infect Dis 2000;30:473-8.
19. Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet 1998;351:797-9.
20. George AM, Levy SB. Amplifiable resistance to tetracycline, chloramphenicol, and other antibiotics in *E. coli*. J Bacteriol 1983;155:531-40.
21. Çetin BD, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E. Hastane infeksiyonu etkeni gram-negatif çomaklarda GSBL üretimi ve antibiyotik duyarlılıkları. İnfeksiyon Derg 2002;16:463-70.
22. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Chemotherapy 2003:124.
23. Goettsch, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *E. coli* from urinary tract infections in The Netherlands. J Antimicrob Chemother 2000;46:223-8.
24. Garau J Xercavim, Rodriguez M, Carballerira M, et al. Emergence and dissemination of quinolone resistant *E. coli* in the community. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2736-41.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Serap GENÇER

Selimiye, Bestekar Avni Anıl Sokak

Hamle Apartmanı No: 15/17

81170 Üsküdar-İSTANBUL

e-mail: segencer@turk.net

Makalenin Geliş Tarihi: 18.11.2004

Kabul Tarihi: 06.05.2005