

İDRARDAN SOYUTLANAN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ*

Feza OTAĞ, Çilem YILDIZ, Nuran DELİALİOĞLU

ÖZET

Üriner sistem infeksiyonlarına yol açan mikroorganizmaların çoğunda tedavide kullanılan antimikrobiyal ajanlara artan oranda direnç geliştiği görülmektedir. Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Haziran-Aralık 2002 arasında gönderilen 7125 idrar örnekinden izole edilen 300 *Escherichia coli* suşunun, aminopenicilin, penisilin/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, aminoglikozit, kinolon ve sefaloспорin grubu antimikrobiyallere in-vitro dirençleri, NCCLS standartları temel alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

En yüksek direnç saptanan antimikrobiyaller sırasıyla ampicilin (% 50.3), ko-trimoksazol (% 38.6), amoksisilin/klavulanat (% 30.3) olarak bulunmuştur. İmipenem (% 1.3), netilmisin (% 3.1), amikasin (% 3.2), sefoksitin (% 3.4), sefepim (% 4.9) ve seftriakson (% 8.2) ise düşük oranda direnç saptanan antimikrobiyaller olmuştur.

Anahtar sözcükler: Üriner sistem infeksiyonları, *Escherichia coli*, antimikrobiyal direnç

SUMMARY

Antibiotic resistance of Escherichia coli strains isolated from urine samples.

A progressively increasing resistance to the antimicrobial agents used for the treatment of urinary system infections is seen for the most microorganisms causing these infections. In this study, we aimed to determine the in-vitro resistance to aminopenicillin, aminoglycosides, quinolones, cephalosporins and to penicilline/beta-lactamase inhibitor combinations of 300 *Escherichia coli* strains, isolated from 7125 urine cultures between June and December 2002 by Kirby-Bauer disk diffusion test as recommended by NCCLS. The high levels of resistance rates were detected to ampicillin (50.3 %), co-trimoxazole (38.6 %), amoxicillin/clavulanic acid (30.3 %), respectively. Low levels of resistance were detected to imipenem (1.3 %), netilmicin (3.1 %), amikacin (3.2 %), cefoxitin (3.4 %), cefepime (4.9 %), and ceftriaxone (8.2 %).

Key words: Urinary tract infections, *Escherichia coli*, antimicrobial resistance

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) tanısı ile laboratuvara gönderilen idrar örneklerinden en sık soyutlanan etken *Escherichia coli*'dir (1,16). Üropatojen *Escherichia coli* suşları virülans faktörleriyle üriner sistem mukozasında kolayca kolonize ve invaze olurlar. Ayrıca konağa ait yaş, cins, anatomik ya da fonksiyonel bozukluklar, kateter kullanımı gibi hazırlayıcı faktörler infeksiyon gelişimini kolaylaştırır. Sayıları gittikçe artan geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların yay-

ın kullanımının en çok *Escherichia coli* suşlarında direnç gelişimini hızla artttığı bilinmektedir (4,15). Bu nedenle *Escherichia coli* ile oluşan ÜSİ tedavisinde etkili antimikrobiyal ajanın belirlenmesi önemlidir.

Bu çalışmada laboratuvarımıza gönderilen idrar örneklerinden etken olarak soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlara direnç profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

* XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Kongresinde sunulmuştur (30 Mart - 3 Nisan, İstanbul).
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na Haziran-Aralık 2002 arasında çeşitli kliniklerden gönderilen idrar örneklerinden soyutlanan *Escherichia coli* suşları incelenmiştir. İdrar örnekleri kalibre edilmiş öze ile % 5 koyun kanlı agar ve eosin-methylene blue (EMB) agara azaltma yöntemi ile ekilmiş ve 35°C'de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra 75,000 CFU/ml ve üzerinde üreme gösteren

Gram negatif çomaklar konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. *Escherichia coli* tanısı konan suşların NCCLS M-2 A6 standartları gözetilerek Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile ampisilin, amoksisilin/klavulanat, sefazolin, sefuroksim, sefoksitin, seftriakson, sefepim, imipenem, gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin, ko-trimoksazol, norfloksasin, ofloksasin ve siprofloksasin duyarlılıklarını araştırılmıştır.

BULGULAR

Haziran-Aralık 2002 arasında toplam 7125 hastadan alınan idrar örneği incelenmiştir. İzole edilen 1350 (% 19) bakterinin 300 (% 22.2)'ü *Escherichia coli* olarak tanımlanmıştır. *Escherichia coli* soyutlanan idrar örneklerinin % 37'sinin Çocuk Hastalıkları, % 27'sinin Üroloji, % 16'sının Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniklerinden gönderildiği saptanmıştır. *Escherichia coli* suşlarının disk difüzyon yöntemi ile yapılan duyarlılık deneyleri sonuçlarına göre antimikrobiyal ajanlara direnç durumları tabloda gösterilmiştir.

Buna göre en yüksek direnç aminopenisilinlere ve penisilin/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına saptanmış

olup sırasıyla ampisilin (% 50.3), ko-trimoksazol (% 38.6), amoksisilin/klavulanat (% 30.3) olarak bulunmuştur.

Diğer antimikrobiyal ajanlara ise direnç sırasıyla sefazolin (% 18.8), sefuroksim (% 18.7), sefoksitin (% 3.4), seftriakson (% 8.2), sefepim (% 4.9), norfloksasin (% 14.9), ofloksasin (% 16.6), siprofloksasin (% 13.1), gentamisin (% 10.6), tobramisin (% 10.2), netilmisin (% 3.1) ve amikasin (% 3.2) olarak saptanmıştır.

Seftriakson (% 8.2), sefepim (% 4.9), sefoksitin (% 3.4), netilmisin (% 3.1), amikasin (% 3.2) ve imipenem (% 1.3) en düşük direnç saptanan antimikrobiyal ajanlar olmuşlardır.

TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonlarında en sık rastlanan üropa-tojen etken *Escherichia coli*'dır. Yaşa ve coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterse de çeşitli araştırmalarda bildirilen izolasyon oranı % 55-85 arasında değişmektedir (2,10,12,13,

17,19). Bildirilen diğer etkenler, sıklık sıralamasında değişiklik göstermekle birlikte *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* ve stafilocok türleridir. Hastane kaynaklı infeksiyonların etiyolojisinde son yıllarda değişiklikler

Tablo. 300 *Escherichia coli* suşunun direnç durumu.

Antimikrobiyal ajanlar	Direnç (%)
Ampisilin	50.3
Amoksisilin/klavulanat	30.3
Sefazolin	18.8
Sefuroksim	18.7
Sefoksitin	3.4
Seftriakson	8.2
Sefepim	4.9
İmipenem	1.3
Ko-trimoksazol	38.6
Norfloksasin	14.9
Ofloksasin	16.6
Siprofloksasin	13.1
Gentamisin	10.6
Tobramisin	10.2
Netilmisin	3.1
Amikasin	3.2

olduğu, özellikle yoğun bakım ünitelerinden üropatojen olarak *Escherichia coli*'den sonra sıkılıkla *Enterococcus* ve *Candida* türlerinin izole edildiği bildirilmektedir (4,14).

İdrar kültürü sonuçlarının değerlendirilmesi ekim yapılan besiyerinde üreyen koloni sayısına göre yapılmaktadır. Orta akım idrar örneklerinde 10^5 CFU/ml ve üzerinde tek tip koloni üremesi "bakteriüri" olarak değerlendirilmektedir. Ancak kimi ülkelere ve kimi kurumlara göre bu kriterin değişiklik gösterdiği anlaşılmaktadır. Bouza ve ark. (4) nozokomiyal üriner sistem etkenleri ile ilgili araştırmasında çalışmaya katılan Avrupa ve Avrupa dışı ülkelerdeki merkezlerin sadece % 27.4'ün Kass sayısı olan $\geq 10^5$ CFU/ml kriterini temel aldıklarını bildirmektedirler. Saraklı ve ark. (17) çalışmalarda 50,000 CFU/ml ve üzerinde üreme gösteren örnekleri işleme almışlardır. Çalışmamızda 75,000 CFU/ml ve üzerinde üreme gösteren etkenler değerlendirmeye alınmıştır.

Gram negatif çomakların etken olduğu ÜSİ'nin tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlara giderek artan direnç gelişimi bildirilmektedir. Bu durum, üropatojen etkenlerin antimikrobiyal duyarlılıklarının incelenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır (1,2,7-11).

Üropatojen *Escherichia coli* suşlarında en yüksek direnç ampicilin ve ko-trimoksazole karşı saptanmaktadır. Beta-laktamaz inhibitörleriyle kombiné aminopenisilinlere (AMC ve SAM) bildirilen direnç oranları da yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ampiciline % 50.3, ko-trimoksazole % 38.6, amoksisin-klavulanata % 30 oranında direnç saptanmıştır. Ampicilin direncini İlhan ve ark.(10) % 71.4, Altındış ve Tanır (1) % 31, Saraklı ve ark. (17) % 44, Grude ve ark. (9) % 21.6; amoksisin-klavulanat direncini Ergin ve Yılmaz (8) % 52; ko-trimoksazol direncini Kaya ve ark. (11) % 51.2, Saraklı ve ark. (17) % 49.5 olarak bildirmiştirlerdir. Bu sonuçlar üropatojen *Escherichia coli* düşünülen olgularda ampicilin, amoksisin-klavulanat ya da ko-trimoksazolun ampirik olarak kullanılmamasını, mutlaka duyarlılık test sonuçlarının dikkate alınmasının gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 1. ve 2. kuşak sefalo sporinlerden sefazolin ve sefuroksime direnç oranları sırasıyla % 18.8 ve % 18.7 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Saraklı ve ark.(17)'nin bulgularıyla benzerlik gösterirken Erden ve ark. (7)'nın bildirdikleri oranlar sırasıyla % 30 ve % 25'dir.

Çalışmamızda en düşük direnç saptanan sefalo sporin sefipimdir (% 4.9). Altındış ve Tanır (1) bu oranı % 8, Erden ve ark. (7) ise % 10 olarak bildirmiştirlerdir.

Kinolon grubu antibiyotikler geniş spektrumlu olduklarından birçok infeksiyon hastalığının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Yaygın kullanımı nedeniyle bakteriyel direnç gelişimi beklenmektedir. Çeşitli araştırmacılar kinolon direnciyle ilgili değişik oranlar bildirmiştirler. Siprofloxasin direncini Kaya ve ark. (11), Erden ve ark. (7), Altındış ve Tanır (1) sırasıyla % 12.5, % 18, % 15 olarak bildirirken, çalışma-

mamızda % 13.1 olarak saptanmıştır. İlhan ve ark. (10) idrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarında saptanan siprofloxasin direncini 1997 yılında % 15.1, 2000 yılında % 29.5 olarak bildirmiştirler. Siprofloxasin direncini Zhanel ve ark. (20) % 1.8, norfloksasin ve siprofloxasin dirençlerini Stratchounski ve ark. (18) % 2 olarak bildirmektedirler. Bu durum ülkemizde siprofloxasin direncinin artmakta olduğunu ve dikkatli kullanılması gerektiğini düşünürtmektedir (3). Çalışmamızda ofloksasin ve norfloksasine direnç oranları sırasıyla % 16.6 ve % 14.9 olarak saptanmıştır.

İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarında gentamisin, tobramisin, netilmisin ve amikasin direnci Altındış ve Tanır (1)'ın çalışmasında sırasıyla % 54, % 43, % 36 ve % 13 olarak bildirilirken, Erden ve ark.(7)'nın çalışmasında ise % 30, % 20, % 10 ve % 5 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda bulduğumuz oranlar ise gentamisin ve tobramisinde % 10 ve netilmisin ve amikasinde % 3 dolayındadır. Bouza ve ark. (4) nozokomiyal üriner sistem infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında gentamisin direncini Avrupa ülkelerinde % 1.4, Avrupa dışı ülkelerde % 19.5 olarak bildirmiştir. Över ve ark. (15)'nın 1996 yılında gerçekleştirdikleri çok merkezli bir çalışmada, çeşitli örneklerden soyutlanan Gram negatif bakteriler arasında en çok *Escherichia coli* suşlarında artan oranda aminoglikozit direncine rastlandığı bildirilmiştir.

Son yıllarda 3. kuşak sefalo sporinlere direnç genişleşmiş spektrumlu beta-laktamaz sentezleyen *Escherichia coli* suşlarında hızlı bir artış olduğu bildirilmektedir (14). Çalışmamızda beta-laktam antibiyotiklerden imipenem, sefoksitin ve seftriaksona direnç sırasıyla % 1.3, % 3.4 ve % 8.2 olarak saptanmıştır. İlhan ve ark.(10), Özkan ve ark. (16) ile Erden ve ark. (7) imipeneme direnç gelişimi saptamazlarken Altındış ve Tanır (1) imipeneme duyarlılık oranını % 97 olarak bildirmiştirlerdir. Öktem ve ark. (14) yoğun bakım ünitesindeki idrar örneklerinden izole *Escherichia coli*'lerde üç yıllık direnç oranlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında sadece 1997 yılına ait % 8'lik bir direnç saptamışlardır. Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimi üretimine bağlı çoğul antibiyotik dirençli suşların hızla yayıldığı bildirilmektedir (13). Çetin ve ark. (5) hastane infeksiyonu etkeni GSBL pozitif ve meropeneme dirençli bir *Escherichia coli* suşu bildirmiştirlerdir. Çalışmamızda bulunan imipeneme direnç oranının (% 1.3) duyarlılık deneylerinin hata sınırları içerisinde olması nedeniyle, gerçek bir direnci göstermesi olasılığı daha ileri araştırmalar yapılamadığı için açık değildir.

Üriner sistem infeksiyonları tedavisinde doğru antibiyotik seçimi hem sağaltımın başarısı hem de direnç gelişiminin önlenmesi bakımından çok önemlidir. Sonuçlar değerlendirildiğinde ampirik tedavide ampicilin ve ko-trimoksazolun uygun seçenekler olmadığı görülmektedir. Gentamisin ve se-

fazolin, kısıtlı antibiyogram bildirimlerinde kinolonlarla birlikte ilk seçenekler arasında sunulabilir (6). Farklı tarihlerde ve farklı ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında direnç gelişiminin devam ettiği anlaşılmaktadır.

Komplike olgularda ya da hastane kaynaklı etkenlerde antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına bakılmaksızın tedaviye başlanmamasının, hastanemizde dirençli suşların yerleşmesinin önlenmesi bakımından uygun olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Altındış M, Tanır HM: İdrar yolu infeksiyonu belirtileri olan kadınların idrar örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirilmesi ve izole edilen Gram negatif çomakların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 31:192 (2001).
- 2- Barret SP, Savage MA, Rebec MP, Guyot A, Andrews N, Shrimpton SM: Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain, *J Antimicrob Chemother* 44:359 (1999).
- 3- Bengisun JS, Palabıyikoğlu İ, İlhan F, Kutlutürk M: Gram negatif bakterilerde siprofloxasin ve levofloksasin direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 31:212 (2001).
- 4- Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J, ESGNI: A European perspective on nosocomial urinary tract infections. I.report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study), *Clin Microbiol Infect* 7:523 (2001).
- 5- Çetin BD, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E: Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılık özellikleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 31:41 (2000).
- 6- Diler M, Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Erdemoğlu A, Arıca E: Sefprozil, sefuroksim ve siprofloxasının idrardan izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması, *ANKEM Derg* 13:44 (1999).
- 7- Erden S, Çağatay AA, Punar M, Özşüt H, Eraksoy H, Çalangu S: Clinical features and epidemiology of urinary tract infections in female outpatients, *Clin Microbiol Infect* 6: 43 (2000).
- 8- Ergin M, Yılmaz O: İdrardan izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 11: 70 (1997).
- 9- Grude N, Trefen Y, Kristiansen B-E: Urinary tract infections in Norway: bacterial etiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates, *Clin Microbiol Infect* 7:543 (2001).
- 10- İlhan F, Palabıyikoğlu İ, Bengisun JS: Escherichia coli suşlarının direnç profillerinin değerlendirilmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 31:33 (2001).
- 11- Kaya D, Şahin İ, Öksüz Ş, Ertör O: İdrardan izole edilen Escherichia coli suşlarının siprofloxasin ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 16: 7 (2002).
- 12- Kerr MB, Espersen F, Frimodt-Møller N: Susceptibility among urinary tract pathogens in general practice in Denmark, *Clin Microbiol Infect* 5: 177 (1999).
- 13- Cao V, Lambert T, Nhu DQ, Loan HK, Hoang NK, Arlet G, Courvalin P: Distribution of extended-spectrum β-lactamases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Vietnam, *Antimicrob Agents Chemother* 46:3739 (2002).
- 14- Öktem MA, Gülay Z, Ercan H, Biçmen M, Yuluğ N: Yoğun bakım ünitelerinden soyutlanan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 15:61 (2001).
- 15- Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH, Aminoglycoside Resistance Study Group: The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and prevalence of newly recognized resistance mechanisms in Turkey, *Clin Microbiol Infect* 7:470 (2001).
- 16- Özkan Ç, Oldacay M, Erdem G: Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı, *ANKEM Derg* 16:65 (2002).
- 17- Saraklı MA, Baylan O, Gün H: Üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 13:73 (1999).
- 18- Stratchouski L, Abrarova E, Edelstein I et al: Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens isolated from outpatients in Russia, *Clin Microbiol Infect* 5: 176 (1999).
- 19- Zacharo AK, Petrogiannopoulos C, Tzoumani A, Sourvinou K, Vartzioti et al: Urinary tract infection and bacteremia in older people, *Clin Microbiol Infect* 5: 179 (1999).
- 20- Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GKM et al: A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfametoksazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin, *Antimicrob Agents Chemother* 44:1089 (2000).