

ESCHERICHIA COLI SUŞLARINDA ON YIL (1996-2006) ARA İLE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Barış GÜLHAN, Tuncer ÖZEKİNCİ, Selahattin ATMACA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

Çalışmada 2006 yılında infeksiyon etkeni olarak izole edilen *Escherichia coli* suşlarında bazı antibiyotiklere direnç oranları ile, 1996 ve 1997 yıllarında yine aynı laboratuvarında izole edilen *E.coli* suşlarındaki direnç oranları karşılaştırılmıştır. 1996 yılında tikarsilin/klavulanik aside % 6 olan direnç oranı, 2006'da % 28 ($p<0.01$); 1997'de siprofloksasine % 26, sefotaksime % 23 ve imipeneme karşı % 0 olan direnç oranları 2006 yılında sırası ile % 44 ($p<0.05$), % 49 ($p<0.001$) ve % 4 ($p>0.05$) olarak belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: direnç değişimi, *Escherichia coli*

SUMMARY

Antibiotic Resistance in *Escherichia coli* Strains with Ten Years Interval (1996-2006)

The rates of resistance to some antibiotics in *Escherichia coli* strains isolated as infection agents in 2006 were compared with the rates of resistance in *E.coli* strains isolated in the same laboratory in 1996 and 1997. The 6 % resistance to ticarcillin/clavulanic acid in 1996 increased to 28 % in 2006 ($p<0.01$). The resistance rates of 26 %, 23 % and 0 % for ciprofloxacin, cefotaxime and imipenem in the year 1997, increased to 44 % ($p<0.05$), 49 % ($p<0.001$) and 4 % ($p>0.05$) in 2006, respectively.

Keywords: *Escherichia coli*, resistance change

GİRİŞ

Bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirme yeteneğinin yanı sıra antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı, tüm dünyada zaten var olan direnç probleminin daha da önemli hale gelmesine neden olmaktadır^(9,12). Özellikle az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde ciddi antibiyotik kullanım politikalarının olmaması ya da antibiyotik kullanımının iyi kontrol edilememesi bu ülkelerde bakteri popülasyonlarının antibiyotik duyarlılığı üzerinde etkili olmuş ve antibiyotiklere karşı yüksek direnç gelişimine neden olmuştur. Çalışmada yaklaşık 10 yıl önce laboratuvarımızda izole edilen *Escherichia coli* suşlarının bazı antibiyotiklere karşı gösterdiği direnç oranları, 2006 yılında yine

laboratuvarımızda izole edilen *E.coli* suşlarının aynı antibiyotiklere karşı gösterdikleri direnç oranları ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2006-Haziran 2006 döneminde laboratuvarımızda değişik klinik örneklerden etken olarak izole edilen 80 *E.coli* suşu dahil edilmiştir. İzole edilen bakterilerin identifikasyonları PHOENIX (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) otomatize sisteminde yapılmıştır. Suşların penisilin grubundan piperasilin, β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarından

Yazışma adresi: Barış Gülhan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

Tel.: (0412) 248 80 01/4094

e-posta: barisgulhan@gmail.com

Alındığı tarih: 19.10.2006, revizyon kabulü: 01.12.2006

piperasilin/tazobaktam ve tikarsilin/klavulanik asit, karbapenemlerden imipenem, sefalosporinlerden sefotaksim ve kinolonlardan siprofloksasine duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile CLSI standartlarına göre belirlenmiştir⁽⁵⁾. İzole edilen *E.coli* suşları çalışma yapıncaya kadar yatık jeloz pasajları şeklinde saklanmış, 15 günde bir pasajlar tekrarlanmış, test edileceği dönem petri kutularında Mueller-Hinton agar besiyerine pasajları yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık deneyi için suşların Mueller-Hinton buyyonundaki 18-20 saatlik kültürleri 0.5 No'lu McFarland bulanıklığında sulandırılmış ve Crystal Spec (Becton Dickinson) cihazında bulanıklık test edilmiştir. Bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton agara yayılıp üzerine antibiyotik diskleri yerleştirilmiş, 37°C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra meydana gelen zon çapları ölçülmüştür. Elde edilen direnç oranları 1995, 1996 ve 1997'de (2-4) yine laboratuvarımızda izole edilen *E.coli* suşlarına ait direnç oranları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada kullanılan antibiyotik disklerinin içerdiği antibiyotik miktarları ve değerlendirme kriterleri tablo 1'de verilmiştir. İstatistiki değerlendirmeler iki bağımsız oranı karşılaştırmada kullanılan oran testi ile yapılmıştır.

Tablo 1: Direnç oranları karşılaştırılan antibiyotik disklerinin içerdiği antibiyotik miktarları ve değerlendirme kriterleri.

Antibiyotikler	Disk içeriği (µg)	Zon çapı (mm)		
		Dirençli	Orta duyarlı	Duyarlı
Siprofloksasin	5	≤15	16-20	≥21
Sefotaksim	30	≤14	15-22	≥23
İmipenem	10	≤13	14-15	≥16
Tikarsilin/klavulanik asit	75/10	≤14	15-19	≥20

Çalışmada piperasilin ve piperasilin/tazobaktam diskleri de kullanılmış, 1995 ve 2006'da yapılan iki çalışmada bu antibiyotiklerin disklerinin içerikleri farklı olduğundan (1995'de piperasillin 75 µg, piperasilin/tazobaktam 75/10 µg; 2006'da piperasillin 100 µg, piperasilin/tazobaktam 100/10 µg) bunlara ait sonuçlar ayrıca verilmiştir.

BULGULAR

E.coli suşlarında 1996-1997 yıllarında saptanmış olan direnç oranları ile aynı disk içeriği ve değerlendirme kriterleri

ile 2006'da saptanan direnç oranları tablo 2'de gösterilmiştir. Tablodaki 4 antibiyotik için direnç değişim oranlarında % 4-26 arasında artış görülmektedir ve bu artışlar siprofloksasin, sefotaksim ve tikarsilin/klavulanik asit için anlamlı (p<0.05-0.001) bulunmuştur.

Tablo 2: 1996, 1997 ve 2006 yıllarında izole edilen *E.coli* suşlarında dört antibiyotiğe direnç.

Antibiyotik	I.Dönem		II.Dönem		Değişim	p		
	1996	1997	2006					
	n	%	n	%	%			
Siprofloksasin			22/86	26	35/80	44	+18	<0.05
Sefotaksim			20/86	23	39/80	49	+26	<0.001
İmipenem			0/86	0	3/80	4	+4	>0.05
Tikarsilin/klav.asit	3/50	6			22/80	28	+22	<0.01

n: dirençli/denenen suş sayıları; % dirençli oranı.

Piperasilin ve piperasilin/tazobaktam için 1995'de alınan sonuçlarla, 2006'da daha fazla piperasilin içeren disklerle alınan sonuçlar tablo 3'de gösterilmiştir. Disk içeriğindeki farklılık nedeniyle direnç oranlarını karşılaştırmak doğru olmamakla birlikte, oranlarda muhtemelen bu farka bağlı olarak görülen düşme piperasilin/tazobaktam için anlamlı (p<0.05) bulunurken piperasilin için anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

TARTIŞMA

Antibiyotik kullanımı ile antimikrobiyal direnç gelişimi arasında paralellik olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Giderek artan antimikrobiyal direnç sorunu hastanelerde ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin zamanla etkisiz kalmasına yol açmaktadır. Mikroorganizmalarda antibiyotiklere karşı direnç oranlarındaki artış tedavide sorunlar yaratmakta ve bu infeksiyonlar yüksek mortalite ile seyredebilmektedir. Bu nedenle bakteriyel infeksiyonlarda uygun antibiyotiğin seçiminde ve ampirik tedavide mümkün olabilecek en etkili antibiyotiğin verilmesinde mikrobiyolojik verilerin değerlendirilmesi önemlidir^(8,11).

Bölgemiz, köyden-kente yoğun göç, güç sosyo-ekonomik koşullar ve hijyenik yaşam koşullarının sağlanamaması nedenleriyle infeksiyon hastalıkları açısından bir rezervuar

Tablo 3: 1995 ve 2006 yıllarında izole edilen *E.coli* suşlarında farklı içerikteki disklerle piperasilin ve piperasilin/tazobaktam için alınan sonuçlar.

Antibiyotik	Disk içeriği	1995		Disk içeriği	2006		Değişim	
		n	%		n	%	%	p
Piperasilin	75µg	54/80	68	100µg	46/80	58	-10	>0.05
Piperasilin/tazobaktam	75/10µg	15/80	19	100/10µg	6/80	8	-11	<0.05

n: dirençli/denenen suş sayıları; % direnç oranı.

gibidir. Özellikle mikrobiyolojik verilere dayanmayan yoğun antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin kolay eldesinin getirdiği direnç gelişimi bölgemiz açısından ciddi bir risktir. Bu anlamda çalışmada 10 yıllık zaman aralığında *E.coli* suşlarının bazı antibiyotiklere karşı gösterdiği direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Örneğin 1996'daki çalışmada⁽³⁾ 50 *E.coli* suşunun tikarsilin/klavulanik aside direnç oranı % 6, 2006'da ise 80 *E.coli* suşunun bu antibiyotiğe direnç oranı % 28 olarak tespit edilmiştir (p<0.01) (Tablo 2). Bunun yanı sıra 1997 yılında yapılan çalışmada⁽⁴⁾ 86 *E.coli* suşunda siprofloksasine % 26, sefotaksime % 23, imipeneme % 0'lık direnç oranları elde edilirken, aynı koşullarda 2006 yılında yapılan bu çalışmada 80 *E.coli* suşunda siprofloksasine % 44 (p<0.05), sefotaksime % 49 (p<0.001), imipeneme % 4 (p>0.05) direnç belirlenmiştir.

Çalışmada kullandığımız antibiyotikler için *E.coli* suşlarındaki direnç artışı en yüksek sefotaksime, en düşük imipeneme karşı görülmüştür (Tablo 2). Ülkemizde yapılan çalışmalardan örnekler verecek olursak; 1993 yılında Tabak ve ark.⁽¹⁴⁾ üriner sistem infeksiyonlarından elde ettikleri *E.coli* suşlarının siprofloksasine direnç oranlarını % 8, Çelebi ve ark.⁽⁶⁾ 1990 yılında % 14.5, Koşan ve ark.⁽¹⁰⁾ 1991 yılında % 4, aynı yılda Çuhadar ve ark.⁽⁷⁾ % 0 olarak bulmuşlardır. Yücesoy ve Yuluğ⁽¹⁵⁾ 1997 yılında 53 *E.coli* suşunun hiçbirinde meropeneme karşı direnç olmadığını belirlemiş, 1993, 1994 ve 1995 yıllarında Arman ve ark.⁽¹⁾ yaptıkları farklı çalışmalarda *E.coli* suşlarında imipeneme sırayla % 2, % 0, % 0 oranında, 1993'teki çalışmalarında ise siprofloksasine % 7, 1995 yılında ise % 12 oranında direnç tespit etmişlerdir. Zarakolu ve ark.⁽¹⁶⁾ 2000-2004 yılları arasında Gram negatif bakterilerin çeşitli antimikrobiyallere duyarlılıklarını incelediklerinde 2000 yılında *E.coli* suşlarının tümünü meropenem ve imipeneme duyarlı olarak bulmuş, seftazidime % 39, sefepime % 29, piperasilin/tazobaktama % 22, siprofloksasine % 59 oranında direnç tespit etmişler, 2004 yılında izole ettikleri *E.coli* suşlarının imipenem ve meropeneme tümünü duyarlı, seftazidime % 32, sefepime % 35, piperasilin/tazobaktama % 9, siprofloksasine % 73 oranında dirençli olduğunu bildirmişlerdir. 2006 yılında Pullukçu ve ark.⁽¹³⁾ izole ettikleri *E.coli* suşlarında sefotaksime % 26.7, siprofloksasine % 47, imipeneme % 0 direnç tespit ederken çalışmamızda *E.coli* suşlarının aynı sıra ile % 49, % 44, % 4 oranında dirençli oldukları tespit edilmiştir.

Sonuç olarak direnç gelişiminde antibiyotik kullanımının bir risk faktörü olması nedeniyle uygun endikasyonda uygun antibiyotiğin kullanılması gerektiğini, bölgemiz açısından da antibiyotik direnç gelişim hızının infeksiyon hastalıkları açısından bir risk olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Arman D, Çokça F, Tural D: Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalara çeşitli antibiyotiklerin etkinliğinin üç yıllık değerlendirilmesi, Mikrobiyol Bül 1997;31(3):269-73.
2. Atmaca S, Gül K: Piperasilin ve piperasilin/tazobaktam ile *E.coli*'de alınan zon çapları, ANKEM Derg 1995;9(4):387-8.
3. Atmaca S, Gül K: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* suşlarının tikarsilin, tikarsilin/klavulanik asit ve piperasilin/tazobaktama karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması, Mikrobiyol Bül 1996;31(1):47-51.
4. Atmaca S, Özerdem-Akpolat N, Gül K: Hemoliz pozitif ve negatif *E.coli* suşlarında bazı antibiyotiklere direnç oranlarının karşılaştırılması, ANKEM Derg 1997;11(1):23-5.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 15th Informational Supplement, Document M100-A15, CLSI, Wayne, Pa (2005).
6. Çelebi S, Ayyıldız A, Aktaş O: Nozokomial üriner infeksiyonlardan izole edilen kandida ve diğer bakteriyel etkenler ve bunların antibiyotik duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 1990;20(3-4):282-7.
7. Çuhadar F, Keskin K, Yenen OŞ: *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları ve antibiyotik duyarlılık eğilimleri, Türk Mikrobiyol Cem Derg 1991;21(2):150-60.
8. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections, 1988, Am J Infect Control 1988;16(3):128-40.
9. Gould IM: Risk factors for acquisitions of multiple drug-resistant gram-negative bacteria, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13 (Suppl 1): S30-8.
10. Koşan E, Kocabeyoğlu Ö, Keskin K, Öztürkeri H: Klinik örneklerden izole edilen çeşitli bakteri suşlarında kinolon direnci, Türk Mikrobiyol Cem Derg 1991;21(3-4):303-7.
11. Masterton R: Surveillance studies: how can they help the management of the infection? J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl T2):53-8.
12. McGowan JE Jr: Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? Bull N Y Acad Med 1987;63(3):253-68.
13. Pullukçu H, Işıkgöz Taşbakan M, Aydemir Ş ve ark: İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, ANKEM Derg 2006;20(1):26-30.
14. Tabak F, Dumankar A, Hondur N, Aktuğlu Y: Üriner sistem infeksiyonlarından elde edilen bakterilerin kinolonlara in-vitro duyarlılıkları, ANKEM Derg 1993;7(1):41-5.
15. Yücesoy M, Yuluğ N: Meropenem'in bazı gram negatif ve pozitif bakteriler üzerine in-vitro etkisi, Mikrobiyol Bül 1997;31(3):245-51.
16. Zarakolu P, Haşcelik G, Ünal S: Hastane enfeksiyonu etkeni gram negatif bakterilerin çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık durumu: Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi MYSTIC çalışması verisi (2000-2004), Mikrobiyol Bül 2006;40(3):147-54.