

2000-2004 yılları arasında izole edilen üropatojen *Escherichia coli* suşlarında artan antibiyotik direnci

Onur Kaya, Füsün Zeynep Akçam, Cemile Uyar, Canan Demir, Güler Yaylı

Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD

Özet

Üriner sistem infeksiyonları antimikrobiyallere artan direnç oranı ile birlikte en sık görülen infeksiyonlar arasındadır. Bu çalışmanın amacı Ocak 2000 ile Ocak 2004 arasında üriner sistem infeksiyonlu hastalardan izole edilen *Escherichia coli* izolatlarının direnç değişimlerini saptamaktır. Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. İzole edilen 457 üropatojen *Escherichia coli* suşunun ampisilin, amoksisilin-klavulonat, sefuroksim, seftizoksime, seftriakson, seftazidim, sefotaksim, aztreonam, gentamisin, amikasin, tobramisin, netilmisin, trimetoprim-sülfametoksazol, norfloksasin, siprofloksasin, sefoperazon-sulbaktam ve imipenem karşı duyarlılıkları değerlendirildi. Ampisilin % 66.4 ile en yüksek, imipenem ise % 1 ile en düşük dirençli olduğu gösterildi. Yıllara göre karşılaştırıldığında amoksisilin-klavulonat, sefuroksim, seftizoksime, seftriakson, seftazidim, sefotaksim, aztreonam, gentamisin, tobramisin, norfloksasin, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktamda direnç artışları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Sonuç olarak antibiyotik direnci giderek artan bir sorundur. Bölgesel ve ulusal düzeyde antibiyotik kullanımı ve direnç gelişiminin izlenmesi ve antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem infeksiyonu, *Escherichia coli*, ilaç direnci

Abstract

Increasing antimicrobial resistance in uropathogen *Escherichia coli* isolates during 2000-2004

Urinary tract infections are among the most common infections with an increasing resistance to antimicrobials. The aim of this study was to determine the change in antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infections. The study was designed as a retrospective study and strains isolated between January 2000- January 2004 were included. Susceptibility of 457 uropathogen *Escherichia coli* isolates to ampicillin, amoxicillin-clavulanate, cefuroxime, ceftizoxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime, aztreonam, gentamicin, amikacin, tobramycin, netilmicin, trimethoprim-sulfamethoxazole, norfloxacin, ciprofloxacin, cefoperazone-sulbactam and imipenem were evaluated. Ampicillin demonstrated the highest resistance (66.4%) while imipenem demonstrated the lowest (1%). Increase in the resistance of *E.coli* to amoxicillin-clavulanate, cefuroxime, ceftizoxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime, aztreonam, gentamicin, tobramycin, norfloxacin, ciprofloxacin and cefoperazone-sulbactam were statistically significant ($p<0.05$). Antibiotic-resistance is an increasing problem. Antibiotic usage and antibiotic resistance should be followed and antibiotic usage policy should be determined nationally and locally for each hospital.

Key words: Urinary tract infection, *Escherichia coli*, drug resistance

Giriş

Üriner sistem infeksiyonları hekimlik pratiğinde en sık görülen bakteriyel infeksiyonlardır (1). Toplumdan ya da hastaneden kazanılmış infeksiyonlar içerisinde ilk sıraları almakta ve nozokomiyal infeksiyonların yaklaşık % 33'ünden sorumlu tutulmaktadır. Bu infeksiyonun etkenlerine bakıldığında % 95'inden

fazlasında bir bakteri türü hastalığa sebep olmaktadır (2,3). Gerek toplum gerekse hastaneden kazanılmış üriner sistem infeksiyon etkenleri içerisinde ilk sırayı *Escherichia coli* (*E.coli*) almaktadır (1,3-6). Üriner sistem infeksiyonu sık görülen bir hastalık grubu olup, hemen hemen her yeni antibiyotik öncelikle bu infeksiyonların tedavisinde denenmekte, sık ve endikasyon dışı kullanımların o antibakteriyelin ömrünü ne kadar çabuk kısalttığı düşünülmemektedir. Genel olarak bu grup infeksiyonun en önemli sorunlarından biri patojenlerin yaygın kullanımda

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Onur Kaya
Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD- Isparta
Tlf: 0 246 211 25 11
e-mail: onurkaya@med.sdu.edu.tr

olan antibakteriyellere karşı geliştirdikleri dirence bağlı gelişen tedavi başarısızlığıdır (7). Diğer infeksiyonlarda olduğu gibi üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram-negatif bakterilerde de direnç sorunu günümüzde önemli bir konudur. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direncin ortaya çıkması genellikle mutasyon, seçici baskılanma ve genetik transfer ile oluşur. Özellikle antibiyotiğin uygulanmasına bağlı olarak gelişen, selektif baskılanma yoluyla oluşan direnç günlük yaşamımızda uygunsuz antibiyotik kullanımının bir sonucu olarak karşımıza çıkar. Bu amaçla üriner sistem infeksiyonu tedavisinde uygun antibiyotiğin verilebilmesi için lokal antibiyotik direnç paterninin düzenli sürveyansı gerekir (8). Bu çalışmada üropatojen *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığının yıllar içindeki değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bakteriler. Ocak 2000- Ocak 2004 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına idrar yolu infeksiyonu tanısı ile gönderilen idrar örneklerinden izole edilen 457 *E.coli* suşu çalışmaya alınmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak laboratuvar kayıtlarına bakılarak incelenmiştir. Kültür şartları ve duyarlılık testleri. Alınan idrar örnekleri 0.01 ml.'lik standart platin özelerle kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara ekim yapıldıktan sonra plaklar 35 C etüvde 24-48 saat inkübe edilmiştir. Kültür sonucunda üreyen mikroorganizmalar Api20E (BioMerieux) sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. İzole edilen *E.coli* suşlarının ampisilin (AMP), amoksisilin-klavulonat (AMC), sefuroksim (CXM), seftizoksim (ZOX), seftriakson (CRO), seftazidim (CAZ), sefotaksim (CTX), aztreonam (ATM), gentamisin (CN), amikasin (AK), tobramisin (TOB), netilmisin (NET), trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), siprofloksasin (CİP), norfloksasin (NOR), sefoperazon-sulbaktam (SCF) ve imipenem (IPM) antibiyotiklerine olan duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine uygun şekilde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Orta derecede duyarlı olan suşlar dirençli olarak alınmıştır (9). İstatistik. Verilerin değerlendirilmesi SPSS 11.0 programında ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analiz için $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırılan dört yıl içerisinde *E.coli* suşlarında amoksisilin-klavulonat, sefuroksim, seftizoksim, seftriakson, seftazidim, sefotaksim, aztreonam, gentamisin, tobramisin, norfloksasin, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam antibiyotiklerine karşı direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Tüm yıllarda duyarlılık oranının en yüksek olduğu antibiyotiğin imipenem (% 99-100), en düşük olan antibiyotiğin ise ampisilin (%34-49) olduğu görülmüştür. Antibiyotiklerin 2000-2004 yılları arasındaki direnç oranları tabloda verilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Üriner sistem infeksiyonları genel populasyona bakıldığında önemli bir morbidite sebebidir (10). Üriner sistem infeksiyonlarının tanısında standart uygulama, idrar kültürü ile üreyen bakteri sayısının belirlenmesi ve bakteri tanımlanmasından sonra antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasıdır. Bu infeksiyonlarda en sık rastlanan mikroorganizma *E.coli* olup karşılaşılan en önemli sorunlarından biri, patojenlerin yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı geliştirdikleri dirence bağlı karşılaşılan tedavi başarısızlığıdır (1,3-6,11).

Bu çalışma sonucunda tüm yıllara bakıldığında; test edilen antibiyotikler içerisinde, *E.coli* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotiğin imipenem olduğu görülmektedir. Bunun nedeni geniş spektrumlu bir antibiyotik olan imipenemin daha sınırlı kullanımı ve genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) enzimlerine dayanıklı oluşuna bağlı olabilir. Yine tüm yıllara bakıldığında *E.coli* suşlarının en fazla dirençli oldukları antibiyotiğin ampisilin olduğu görülmüştür. Dört yıl içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmasa da direnç oranları % 50.5-66.4 arasında değişmektedir. *Escherichia coli* suşlarında ampisilin direncinden TEM-1 betalaktamaz enzimi sorumludur (12). Ampisiline afinitesi olan bu enzimin *E.coli* suşlarında yüksek oranda sentezine bağlı olarak tüm yıllarda yüksek direnç oranları görülmektedir. Literatürdeki benzer çalışmalarda, ampisilin direncinin bölgeden bölgeye değişkenlik gösterse de genellikle yüksek oranlarda olduğu görülmektedir (13-18). İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler etki spektrumlarının uygunluğu ve nispeten yan etkilerinin az olması nedeni ile idrar yolu infeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotik gruplarından birisidir. İkinci kuşak sefalosporinlerden çalışmaya dahil edilen sefuroksimin direnci 2000 yılında izole edilen üropatojen *E.coli* suşlarında %

Tablo: Antibiyotiklerin yıllar içerisinde değişen direnç oranları

Antibiyotikler	2000		2001		2002		2003		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
AMP	103	50.5	134	66.4	115	65.2	82	63.4	0.059
AMC	105	18.1	127	26.8	63	22.2	46	58.7	0.000
CXM	104	9.6	134	11.9	111	16.2	53	32.1	0.001
ZOX	105	0.0	134	5.2	115	7.0	76	19.7	0.000
CRO	106	0.9	134	7.5	116	12.9	97	24.7	0.000
CAZ	105	1.0	133	4.5	115	11.3	69	24.6	0.000
CTX	101	1.0	130	6.9	60	10.0	80	27.5	0.000
ATM	100	0.0	134	8.2	115	15.7	56	35.7	0.000
IPM	103	0.0	134	0.7	116	0.0	95	1.1	0.564
CN	106	3.8	134	9.7	108	7.4	85	16.5	0.021
TOB	104	5.8	133	10.5	109	9.2	77	31.2	0.000
NET	105	1.0	134	4.5	105	4.8	58	5.2	0.375
AK	99	0.0	134	2.2	108	2.8	91	4.4	0.241
SXT	96	36.5	126	39.7	65	33.8	29	24.1	0.449
NOR	86	10.5	118	20.3	54	13.0	62	43.5	0.000
CİP	104	9.6	134	20.9	92	19.6	68	35.3	0.001
SCF	93	7.5	132	3.8	111	5.4	92	17.4	0.002

9.6 düzeyindeyken, bu direnç oranı her yıl artış göstermiş ve 2003 yılında % 32.1 gibi bir düzeye ulaşmıştır. Ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda bu antibiyotiğe karşı % 7.5-26 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir (4, 6,19).

Üçüncü kuşak sefalosporinler geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Son yıllarda artan kullanımları nedeniyle duyarlılıklarında % 75'lere varan bir azalma olmuştur. Sucu ve arkadaşlarının (4) yaptıkları çalışmada toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı *E.coli* suşlarının yıllara göre değişen direnç profilleri incelenmiş ve üçüncü kuşak sefalosporinlerde duyarlılık oranlarının % 92 düzeyinden % 82'ye gerilediği bildirilmiştir. Bu çalışmada, duyarlılıkları araştırılan üçüncü kuşak sefalosporinlerde (ZOX, CRO, CAZ, CTX) yıllar içerisinde giderek artan bir direnç olduğu görülmüştür. Dört yıl içerisinde direnç oranları ortalama %1'den %25'lere ulaşmıştır. *E.coli*'lerde ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençten sorumlu olan, GSBL enzimleridir. Genişlemiş spektrumlu betalaktamazlar Gram-negatif basillerde bulunan, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençten sorumlu olan enzimlerdir (20,21). Son yıllarda GSBL üreten suşların sayısındaki artış nedeniyle 3.kuşak sefalosporinlerde ve aztreonamda artan direnç oranı açıklanabilir.

Aminoglikozidler idrarda ve böbrekte serum konsantrasyonlarının çok üzerinde yoğunlaşan antibiyotiklerdir (22). Üriner sistem infeksiyonlarında tek başlarına kullanılabilirler. Bu grup antibiyotiklere karşı direnç en sık olarak ilacın bakteriyel enzimlerle modifiye edilmesi şeklinde görülür. Bu çalışmada

gentamisin ve tobramisine bakıldığında dört yıl sonunda direnç oranlarının sırasıyla % 4'ten % 16'ya, % 6'dan % 31'e ulaşmıştır. Sucu ve arkadaşlarının çalışmasında tobramisin ve amikasine bakılmış, direnç oranları sırasıyla % 32 ve % 15 olarak bildirilmiştir (4). Gentamisin ve amikasine karşı direnç oranlarının % 4.1-12.8 olduğunu gösteren yurtdışında yapılmış çalışmalar vardır (11,13). Kurutepe ve arkadaşlarının (19) çalışmasında toplum kökenli üropatojen *E.coli* suşlarında gentamisin direnci 6 yıllık bir süre içerisinde % 7'den % 13.8'e yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Trimetoprim-sülfametoksazol üriner sistem infeksiyonlarında yaygın kullanılan bir antibiyotikdir (23). Bölgemizdeki toplum ve hastane kaynaklı *E.coli* suşlarında antibiyotik direncinin araştırıldığı bir çalışmada SXT direnç oranları sırasıyla %39.5 ve %65.0 olarak bulunmuş ve bu antibiyotik ampirik kullanımından kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır (24). Bu çalışmada dört yıllık süre sonunda SXT direnç oranlarında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma olduğu görülmüştür. Bu azalmanın nedeni SXT kullanımına sınırlama getirilmesi ile ilgili olabileceği gibi 2003 yılında test edilen suş sayısının azlığı ile de ilgili olabilir. Şencan ve arkadaşlarının (6) yaptıkları çalışmada SXT direnç oranı iki yıl sonunda % 45'den % 61'e yükselmiştir. Bunun dışında çeşitli çalışmalarda bu antibiyotiğe karşı direnç oranları % 22.1-60 oranında değişmektedir (4,5,8,11,13,19,25).

Kinolonlar gerek komplike gerekse komplike olmayan üriner sistem infeksiyonları tedavisinde sık tercih edilen antibiyotiklerdir. Diğer antibiyotiklerde de

olduğu gibi bu grup antibiyotiklerde de gelişigüzel kullanımlarına bağlı olarak direnç oranlarında artış önemli bir sorun olmaya başlamıştır. Çalışmada dört yıl süre sonunda siprofloksasin direncinin % 10'dan % 35'e, norfloksasin direncinin % 11'den % 43'e yükseldiği görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yurtiçinden yapılan bir çalışmada üropatojen *E.coli* suşlarında siprofloksasin direncinin % 32.7 olduğu saptanmıştır (8). Nepal'de yapılan çalışmada siprofloksasin direncinin % 45, norfloksasin direncinin % 21.6 olduğu görülmüştür (13). Sonuç olarak bu çalışmada üriner sistem infeksiyonu tedavisinde sık kullanılan ajanlara önemli oranda direnç gelişiminin olduğu ve yıllar geçtikçe bunun arttığı saptanmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdiği bu direnç, evrimin ve bakteri genetiğinin bir sonucudur. Direnç gelişiminde en önemli parametre antibiyotik kullanımınıdır. Direnç gelişimini önlemek, antibiyotiklerin uygun kullanımı ile mümkündür. Direnç oranları artan antibiyotiklerin kullanımı ile ilgili uygun stratejiler belirlenmelidir. Tüm bunların yapılabilmesi için belirli aralıklarla sürveyans çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1) Özsüt H. İdrar Yolu İnfeksiyonları. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt I. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002;1059-64.
- 2) Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2000;16: 483-7.
- 3) Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.ed, New York, Churchill Livingstone, 2005; 875-905.
- 4) Sucu N, Boz G, Bayraktar Ö, Çaylan R, Aydın K, Köksal İ. Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişimi. Klimik Dergisi, 2004;17(2):128-31.
- 5) Özden M, Kalkan A, Demirdağ K, Kılıç S, Özdarendeli A. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında siprofloksasin ve kotrimoksazol direnci. ANKEM Dergisi, 2003;17(1):51-5.
- 6) Şencan İ, Sevinç ME. Toplum kökenli üropatojen *Escherichia coli* izolatlarında antimikrobiyal direncin izlemi. Klimik Dergisi, 2002;15(3):85-8.
- 7) Kocagöz S. Üriner sistem infeksiyonlarında direnç sorunu. In: Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Cilt 1, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001; 373-8.
- 8) Ertuğrul MB, Güleç LA, Akal D, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H ve ark. Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları. Klimik Dergisi, 2004;17(2):132-6.
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S15, vol. 25. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne Pa.
- 10) Ronald AR, Pattulo MS. The natural history of urinary infection in adults. Med Clin North Am, 1991;75:299-312.
- 11) Raka L, Osmani GM, Berisha L, Begolli L, Omeragić S, Parsons L et al. Etiology and susceptibility of urinary tract isolates in Kosova, International Journal of Antimicrobial Agents, 2004;23(S1) S2-S5.
- 12) Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, Pasha A. Genişlemiş spektrumlu betalaktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. Flora Dergisi, 2001;6 (Ek1).
- 13) Das RN, Chandrashekar TS, Joshi HS, Gurung M, Shrestha N, Shivananda PG. Frequency and susceptibility profile of pathogens causing urinary tract infections at a tertiary care hospital in western Nepal. Singapore Med J, 2006;47(4):281-5.
- 14) Bonadio M, Meini M, Spetaleri P, Gilgi C. Current microbiological and clinical aspects of urinary tract infections. Eur J Urol, 2001;40:439-45.
- 15) Jones RN, Kugler KC, Pfaller MA, Winokur PL, SENTRY Surveillance Group: Characteristics of pathogens causing urinary tract infections in hospitals in North America: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999;35:55-63.
- 16) Mathai D, Jones RN, Pfaller MA. SENTRY Participant Group of North America Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1510 hospitalized patients: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). Diagn Microbiol Infect Dis, 2001;40:129-36.
- 17) Grude N, Tveten Y, Kristiansen B-E. Urinary tract infections in Norway: bacterial aetiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates. Clin Microbiol Infect, 2001;7:543-7.
- 18) Navaneeth BV, Belwadi S, Suganthi N. Urinary pathogens resistance to common antibiotics : a retrospective analysis. Trop Doct, 2002; 32: 20-2.
- 19) Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin C, Gazi H, Gulay M, Ozbakkaloglu B. Increasing antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey. Jpn J Infect Dis, 2005;58:159-61.
- 20) Steward CD, Rasheed JK, Hubert SK, Biddle JW, Raney PM, Anderson GJ, et al. Characterization of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended-spectrum beta-

lactamase detection methods. J Clin Microbiol, 2001;39(8):2864-72.

- 21) Gür D. Gram Negatif Bakterilerde Yeni Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamazlar, In: Eraksoy H, Yenen OŞ. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2000, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2000;265-70.
- 22) Çolak H. Üst üriner sistem infeksiyonları. In: Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Cilt 1, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001;343-55.
- 23) Yaylı G, Oltan N, Ak Ö, Gençer S, Özer S. Üriner infeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında kotrimoksazol direnci. Klimik Dergisi, 2000;13(2):86-7.
- 24) Akçam FZ, Kaya O, Gönen İ, Yaylı G. İdrar örneklerinden izole edilen toplum ve hastane kaynaklı *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. O.M.Ü. Tıp Dergisi, 2004;21(1):23-7.
- 25) Kaya D, Şahin İ, Öksüz Ş, Ertör O. İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlılıklarının araştırılması. Ankem Dergisi, 2002;16(1):7-9.