

Toplum Kökenli Üropatojen *Escherichia coli* İzolatlarında Antimikrobiyal Direncin İzlemi

İrfan Şencan¹, M. Emin Sevinç²

Özet: Üriner sistem infeksiyonu etkeni izolatlarda antimikrobiyal direnç gittikçe artan oranlarda karşımıza çıkan kurumsal, ulusal ve uluslararası düzeyde izlemi gerektiren bir sorundur. Direnç gelişiminin, antibiyotiklerin tıbbi tedavi ve tarım amaçlı kullanımıyla yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. 1999 ve 2001 yıllarına ait altı aylık periyotlarda üriner sisteme ait yakınmalarla polikliniğe başvuran hastalardan standard yöntemlerle izole edilen 242 üropatojen *Escherichia coli* izolatı, siprofloksasin (CIP), amoksisilin-klavulanik asid (AMC), trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT), sefuroksim (CXM) duyarlılıkları ve üç ya da dört ilaca birden çoklu direnç durumları yıllara göre değerlendirildi. 1999 ve 2001 yıllarında *E. coli* izolasyon oranı sırasıyla %66 ve %71 olarak bulunmuştur. Direnç oranları yıllara göre sırasıyla CIP %5.0-19.7, AMC %49.0-9.8, TMP-SXT %45.0-61.9 ve CXM için %8.0-26.0 olarak bulunmuştur. İzolatlarda çoklu direncin görüldüğü ve bunun iki yıllık periyotta anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. Üç ya da dört ilaca aynı anda dirençli olan izolatların oranı %8.0'den %19.7'ye yükselmiştir ($p=0.019$). Sonuç olarak, toplum kökenli *E. coli* izolatlarında iki yıl içinde yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı dirençte belirgin artış görülmüş, ek olarak çoklu direncin artışı dikkati çekmiştir. Toplum kökenli infeksiyonlar için de bölgesel ve ulusal düzeyde antibiyotik kullanımı ve direnç gelişiminin izlenmesi ve antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Escherichia coli*, direnç, üriner sistem infeksiyonu, toplum kökenli infeksiyon.

Summary: Antimicrobial resistance survey of community-acquired uropathogen *Escherichia coli* isolates. Antimicrobial resistance among urinary tract isolates has recently been reported with an increased frequency and is a problem that needs institutional, national and international follow up. Antimicrobial resistance is closely related to medical and agricultural use of antibiotics. In this study, in vitro susceptibility of 242 uropathogen *Escherichia coli* isolates to ciprofloxacin (CIP), amoxicillin-clavulanic acid (AMC), trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SXT), cefuroxime (CXM) obtained from the patients who have urinary complaints were studied. Multiple resistance to the three or four antibiotics were evaluated according to years. In 1999 and 2001, 66% and 71% *E. coli* isolated respectively. Resistance rates according to years were found for CIP 5.0-19.7%, AMC 49.0-9.8%, TMP-SXT 45.0-61.9% and CXM 8.0-26.0% respectively. We observed multiple resistance and significant increase of resistance between the two years. Resistance rates of the isolates which were resistant to three or four antibiotics rised from 8% to 19.7% ($p=0.019$). In conclusion, we observed that in two years significant increase of antimicrobial resistance of community-acquired *E. coli* isolates to commonly used antibiotics and multiple resistance rate increase. Regional and national observation of the used antibiotics and antibiotic resistance is necessary and antibiotic usage policy must be determined for each hospital and region.

Key Words: *Escherichia coli*, resistance, urinary tract infection, community-acquired infection.

Giriş

Antimikrobiyal direnç gittikçe artan ciddi bir problemdir. Son yıllarda klinik önemi olan birçok bakteride giderek artan oranlarda direnç ortaya çıkmaktadır. Antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılığın izlenmesi ihtiyacı bu grup ilaçların kullanıma girmesinden itibaren tanımlanmış olmakla birlikte giderek kurumsal, ulusal ve uluslararası düzeyde artan bir şekilde kendini göstermektedir (1). Direnç nedeniyle tedavi yetersizliği ve ampirik tedavinin değiştirilmesi ihtiyacı, reçete maliyetlerinde artış, hastanede kalma süresinde uzama, sosyal maliyet, morbidite ve mortalitede artış ortaya çıkmaktadır (2).

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. ÜSİ gelişiminde üropatojen bakterilerin virülansı yanında cinsiyet, gebelik, sonda kullanımı ve diyabet gibi konağa ait faktörler de önemli rol oynamaktadırlar (3). Hastane ve toplum kökenli ÜSİ'nin en sık etkeni olan bakteri *E. coli*'dir (4-9). Son yıllarda ülkemizde ve dünyada üropatojen *E. coli* izolatlarında ampisilin (AM), trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), ikinci kuşak sefalosporinler gibi ÜSİ tedavisinde sık kullanılan antibiyotikler yanında, yaygın kullanımı nispeten yeni olan fluoro-kinolon antibiyotiklere karşı da duyarlılıkta azalma görülmüştür. Çoklu direnç izolatın farklı gruplardan üç ya da daha fazla antibiyotiğe dirençli olması olarak tanımlanmıştır (5,6,9).

Bu çalışmada, toplum kökenli üropatojen *E. coli*'lerde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılığın yıllar içindeki değişimi değerlendirilmiştir.

Yöntemler

1999 yılı Mart-Eylül arası (I. Dönem) ve 2001 yılı Mart-Eylül arası (II. Dönem) altı aylık dönemlerde Sincan

(1) Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konuralp-Düzce

(2) Sincan Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sincan-Ankara

XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. Üropatojen *Escherichia coli* Üreyen Hastaların Özellikleri

Parametre	1999 Yılı	2001 Yılı	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	72/28	118/24	AD
Yaş ortalaması	43±21	47±18	AD
Diabetes mellitus (sayı)	13	23	AD
Üropatojen <i>E. coli</i>	100 (%66.7)	142 (%71)	AD

AD: Anlamli değil

Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na üriner sistem yakınmaları nedeniyle idrar kültürü için gönderilen hastalardan izole edilen üropatojen bakteriler çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve diabetes mellitus varlığı kaydedilmiştir. Aynı hastanın tekrarlanan üremeleri dikkate alınmamıştır.

Ekimler standard özeyle kanlı agara ve eozin-metilen mavisi (EMB) agarına yapılmıştır. Koloni morfolojisi, Gram yöntemiyle boyanma özelliği ve biyokimyasal test sonuçlarıyla *E. coli* olarak tanımlanan ve idrarın ml'sinde 105 veya daha fazla "colony forming unit" (CFU) oluşturan izolatlar değerlendirmeye alınmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri için National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterlerine uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi uygulandı ve kalite kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC® 25922 denendi (10). İzole edilen suşların klinik uygulamada ÜSİ tedavisinde sıklıkla kullanılan siprofloksasin (CIP), amoksisilin-klavulanik asid (AMC), trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve sefuroksim (CXM)'e karşı duyarlılıkları ve üç ya da dört ilaca birden çoklu dirençli olmaları yıllara göre değerlendirilmiştir (11).

İstatistiksel değerlendirmede ² testi kullanılmış ve p<0.05 bulunduğu aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

I. dönemde izole edilen 150 üropatojen bakterinin %66.7 (n=100)'ünün *E. coli* olduğu ve bu hastalardan 13'ünde diabetes mellitus varlığı belirlenmiştir. II. dönemde izole edilen 200 üropatojen bakterinin %71 (n=142)'i *E. coli* olarak saptanmıştır. *E. coli* izole edilen olguların 23'ünde diabetes mellitus belirlenmiştir. İki dönem için üropatojen *E. coli* üremesi, hastaların yaş, cinsiyet ve diyabetik olma bakımından özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İki ayrı dönemde incelenen hasta grupları, yaş, cinsiyet, *E. coli* izolasyonu ve diabetes mellitus bakımından karşılaştırılabilir özelliklere sahipti.

Tablo 2. Üropatojen *Escherichia coli* İzolatlarının Dönemlere Göre Antibiyotiklere Direnç Durumları

Yıl	CIP		AMC		TMP-SMZ		CXM	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1999 (n=100)	5	(5.0)	49	(49.0)	45	(45.0)	8	(8.0)
2001 (n=142)	28	(19.7)	14	(9.8)	88	(61.9)	37	(26.0)

CIP: siprofloksasin, AMC: amoksisilin-klavulanik asid, TMP-SMZ: trimetoprim-sülfametoksazol, CXM: sefuroksim

Tablo 3. Diyabetik Hastalarda Dönemlere Göre Direnç Değişimi

Yıl	CIP	AMC	TMP	SMZ	CXM
1999 (n=13)	1	6	8	1	
2001 (n=23)	9	6	12	9	

CIP: siprofloksasin, AMC: amoksisilin-klavulanik asid, TMP-SMZ: trimetoprim-sülfametoksazol, CXM: sefuroksim

Tablo 4. Çoklu Antibiyotik Direnci ve Yıllara Göre Değişimi

Dönem	Diabetes mellitus		Toplam	
	Var	Yok	n	(%)
1999	2	7	9	(9.0)
2001	9	19	28	(19.7)
p	0.133		0.035	

Üropatojen *E. coli* izolatlarının I. ve II. dönemde direnç oranları sırasıyla CIP %5.0 ve 19.7, AMC %49.0 ve 9.8, TMP-SMZ %45.0 ve 61.9 ve CXM %8.0 ve 26.0 olarak bulunmuştur. Üropatojen *E. coli* izolatlarının dönemlere göre direnç durumları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Diyabetik hastalardan izole edilen *E. coli* kökenlerinde dönemlere göre direnç durumu değerlendirildiğinde TMP-SMZ için değişmezken, AMC için azalma, CIP ve CXM için direnç oranlarında anlamlı artış belirlenmiştir. Diyabetik hastalarda, dönemlere göre direncin değişimi Tablo 3'te gösterilmiştir.

Diyabetik olan ve olmayan hastalardan izole edilen üropatojen *E. coli* suşlarının yıllara göre çoklu direnç durumunda belirgin bir artış görülmüştür. I. ve II. dönemde izole edilen suşlarda üç ya da dört antibiyotiğe dirençlilik oranı %9.0'dan %19.7'ye yükselmiştir. Diyabet ve çoklu antibiyotik direnci karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

İrdeleme

Antimikrobiyal direnç, infeksiyonların etkili tedavisinde şüphesiz en önemli sorunlardan birisidir ve sağlık giderlerinin artışına yol açmaktadır (12). Yapılan çalışmalarda ÜSİ etkeni olarak ilk sırada *E. coli* saptanmakta ve sıklığı toplum kökenli ÜSİ'de %50-70 arasında değişmektedir (4,5,7,8). Bu çalışmada *E. coli* 1999 ve 2001 yıllarında sırasıyla %66 ve %71 oranında izole edilmiştir.

İngiltere'de 1994 yılında üropatojen *E. coli* izolatlarında CXM direnci %21, CIP direnci %2.3 olarak bulunmuştur (8). Slovenya'da toplum kökenli üriner *E. coli* izolatlarında 1996 ve 1999 yıllarında sırasıyla CIP direnci %3.6 ve %9.2, TMP-SMZ direnci %12.1 ve %14.4 olarak bulunmuştur (13).

On altı Avrupa ülkesi ve Kanada'dan 505 merkezin katıldığı ECO-SENS çalışmasında yetişkin kadınlarda komplike olmayan alt üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak izole edilen 1312 *E. coli* izolatında direnç oranları CIP %2.5, TMP-SMZ %14.6, AMC %2.5 ve sefadroksil %1.5 olarak bulunmuştur. Goldrich ve arkadaşları (14) 1997 yılında ilk bir yaş içindeki çocuklarda en yaygın ÜSİ etkeni olarak *E. coli*'yi tespit etmişler ve sefalesin duyarlılığını %81, TMP-SMZ duyarlılığını ise %40 olarak bulmuşlardır.

Türkiye'de toplum kökenli üropatojen *E. coli* izolatlarında direnç oranlarını araştıran çalışmalarda; Kırıkkale'de Kaygusuz ve arkadaşları (4) AMC, CXM, TMP-SMZ ve CIP için direnç oranlarını sırasıyla %21.5, %4.7, %42.2, ve %5.8 olarak bulmuşlardır. Çankırı'da Karapınarlı ve arkadaşları (6) TMP-SMZ için %48, AMC için %27; Adana'da Kibar ve arkadaşları (5) CIP, CXM, TMP-SMZ için sırasıyla %28, %76 ve %45 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda 1999 ve 2001 yıllarında izole edilen suşlarda direnç oranları sırasıyla CIP için %5.0-19.7, AMC için %49.0-9.8, TMP-SMZ için %45.0-61.9 ve CXM için %8.0-26.0 olarak bulunmuştur. CIP, TMP-SMZ ve CXM direncinde anlamlı artış görülürken AMC direncinde anlamlı düşme dikkati çekmiştir. Bu durum AMC kullanımıyla ilişkili olabilir; ancak bunun delillerine sahip değiliz.

İtalya'da yapılan poliklinik ve yatan hastaların tümünün değerlendirmeye alındığı bir çalışmada sonda uygulanması ve yaşın direnç gelişimine katkıda bulunduğu, ancak diyabetin yalnız başına dirençte artışa neden olmadığı gösterilmiştir (15). Bangladeş'te yapılan çalışmada diyabetik olan ve olmayan poliklinik hastalarından izole edilen *E. coli* suşlarında antibiyotiklere duyarlılık bakımından fark bulunmamıştır (16). Yapılan çalışmalar fluorokinolonların kullanımındaki artışın toplum kökenli *E. coli* izolatlarında fluorokinolon direncinde artışı körüklediğini ortaya koymuştur (13). Bu çalışmada toplum kökenli *E. coli* izolatlarında CIP direnci %5'ten iki yıl içinde %19.7'ye çıkmış ve direnç artışı hastaların diyabetik olup olmamalarına göre farklılık göstermemiştir. Diyabetik olmayanlarda CIP direnci %4.6'dan %15.96'ya çıkarken, diyabetik olanlarda %7.7'den %39.1'e çıkmıştır, ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3).

Çoklu direnç, izolatın farklı gruplardan üç ya da daha fazla antibiyotiğe dirençli olması olarak tanımlanmaktadır (9). Toplum kökenli izolatlarda da çoklu direnç gözlenmektedir. Avrupa ülkeleri ve Kanada'ya içine alan ECO-SENS çalışmasında toplum kökenli alt ÜSİ olan kadınlardan izole edilen üropatojen *E. coli* izolatlarında üç veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olanların oranı %12.1 olarak bulunmuştur (17). Bu çalışmada toplum kökenli izolatlarda çoklu direncin görüldüğü ve iki yıllık periyotta anlamlı şekilde arttığı ortaya çıkmıştır. Üç ya da dört ilaca aynı anda dirençli olanların oranı ise %8.0'den %19.7'ye yükselmiştir (p=0.019).

Çoklu ilaç direncinde yıllar içindeki artışın, diabetes mellitus'lu hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha belirgin olduğu görülmüştür. Diyabetik olmayanlarda çoklu direnç değişimi %8.0'den %16.0'ya çıkarken (p=0.139), diyabetiklerde bu değişim %15.4'ten %39.1'e çıkmıştır (p=0.133). Bu durumun diyabetli hastaların, infeksiyon gelişmesine yakınlığıyla ve daha fazla antibiyotik kullanımıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, toplum kökenli *E. coli* izolatlarında iki yıl içinde dirençte anlamlı artış yanında kinolonları da içine alan çoklu dirençte belirgin artış gözlenmiştir. Toplum kökenli infeksiyonlar için de bölgesel ve ulusal düzeyde antibiyotik kullanımı ve direnç gelişiminin izlenerek genetik temeliyle birlikte nedensel ilişkinin ortaya konulması ve antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Masterton R G. Surveillance studies: how can they help the management of infection?. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(T2): 53-8
2. Hunter PA, and Reeves DS. The current status of surveillance of resistance to antimicrobial agents: report on a meeting. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:17-23
3. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Suppl 1):1
4. Kaygusuz S, Apan T Z, Kılıç D. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg* 2001; 15:753-9
5. Kibar F, Yaman A, Dündar İH, Pekmezci DU. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakteriler ve duyarlılıkları [Özet]. In: *X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (15-19 Ekim 2001, Adana) Program Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001:321
6. Karapınarlı K, Tulumoğlu Ş, Kaya E. Çocuklarda idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen etkenler ve antibiyotiklere dirençleri [Özet]. In: *X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (15-19 Ekim 2001, Adana) Program Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001:322
7. Zer Y, Bayram A, Orhan Gani. Hastane ve toplum kaynaklı hastalardan soyutlanan idrar yolu infeksiyonu etkenlerinin görülme sıklığının karşılaştırılması [Özet]. In: *X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (15-19 Ekim 2001, Adana) Program Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001:321
8. Amyes SGB, Baird DR, Crook DW, Gillespie SH, Howard AJ, Oppenheim BA, Pedler SJ, Paull A, Tompkins DS, Lawrie SA. A multicentre study of the in-vitro activity of cefotaxime, cefuroxime, ceftazidime, ofloxacin and ciprofloxacin against blood and urinary pathogens. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 639-48
9. Goettsch W, Van Plet W, Nagelkerke N, Hendrix MRG, Buiting AGM, Petit PL, Sabbe LJM, Van Griethuysen AJA, De Neeling AJ. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:223-8
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. Approved Standard. NCCLS Document M2-A7. Wayne, Pa: NCCLS, 2000
11. Howard AJ, Magee JT, Fitzgerald K A, Dunstan F. D. J. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 305-13
12. Reeves DS, Antimicrobial resistance surveillance: current initiatives are not enough. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:1.
13. Cizman M, Orazem A, Krizan-Hergouth V, Kolman J. Correlation between increased consumption of fluoroquinolones in

- outpatients and resistance of *Escherichia coli* from urinary tract infections *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:502
14. Goldrich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:173-6
 15. Bonadio M, Meini M, Spitaleri P, Gigli C. Current microbiological and clinical aspects of urinary tract infections. *Eur Urol* 2001; 40:439-44
 16. Jinnah F, Islam MS, Rumi MA, Morshed MG, Huq F. Drug sensitivity pattern of *E. coli* causing urinary tract infection in diabetic and non-diabetic patients. *J Int Med Res* 1996; 24: 296-301
 17. Kahlmeter G. The ECO-SENS project-antimicrobial resistance in *E. coli* with and without resistant to ampicillin, trimethoprim and nalidixic acid respectively [Abstract]. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl 1):86