

Üropatojen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının Yıllar İçerisindeki Değişimi

Nurgün Sucu, Gönülden Aktoz-Boz, Özlem Bayraktar, Rahmet Çaylan, Kemalettin Aydın, İftihar Köksal

Özet: Hastanede gelişen infeksiyonlardan sorumlu olan bakterilerin, hastane dışında gelişen infeksiyon etkenlerine göre daha dirençli olduğu ve bu direnç durumunun antibiyotik kullanımına bağlı olarak yıllar içerisinde değiştiği bilinmektedir. Çalışmamızda üriner sistem infeksiyonu olan 1163 poliklinik hastasından ve 336 yatan hastadan izole edilen *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık durumları araştırılmış ve elde edilen sonuçlar hastanemizdeki daha önce yapılmış olan duyarlılık çalışmalarının sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Suşların identifikasyon ve duyarlılıkları otomatize Sceptor paneli ile belirlenmiştir. Çalışmamızda yatan hasta grubu ile poliklinik hasta grubu arasındaki karşılaştırmada antibiyotik duyarlılık oranları sırası ile trimetoprim/sülfametoksazole %39-41, sefuroksime %76-78, sefotaksime %69-86, seftriaksona %72-83, siprofloksasine %72-88, tobramisine %61.6-70, amikasine %77-88 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar daha önceki yıllarda yapılmış olan çalışmalar ile karşılaştırıldığında duyarlılık oranlarındaki azalma dikkati çekmekte olup; trimetoprim/sülfametoksazolün ampirik antibiyotik kullanma sınırları dışında kaldığı, siprofloksasinin ve diğer antibiyotiklerin azalan duyarlılığına rağmen hem poliklinik hem de yatan hastaların ampirik antibiyotik tedavilerinde halen tercih edilebilecek ajanlar olduğu ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Sözcükler: *Escherichia coli*, üropatojenler, antibiyotik duyarlılığı.

Summary: The change of antibiotic susceptibilities of uropathogen *Escherichia coli* strains in years. It is well known that bacteria responsible for nosocomial infections are more resistant than the agents causing infections outside the hospital and this resistance changes in years by antibiotic usage. In our study we searched the susceptibility patterns of *E. coli* strains to some antibiotics which were isolated from 1163 outpatients and 336 inpatients with urinary tract infection and the results were compared with the results of the previous susceptibility studies which were done in our hospital. Identification and susceptibility of strains were determined with automatized Sceptor panel. In our study the comparison of antibiotic susceptibility rates between inpatient group and outpatient group were detected as trimethoprim/sulfamethoxazole 39-41%, cefuroxime 76-78%, cefotaxime 69-86%, ceftriaxone 72-83%, ciprofloxacin 72-88%, tobramycin 61.6-70%, amikacin 77-88% respectively. When these results compared with previous studies the decrease of susceptibility rates takes attention, trimethoprim/sulfamethoxazole takes place out of the empiric antibiotic usage limits, at present ciprofloxacin and other antibiotics in spite of their decreased susceptibilities, can be preferred for empiric antibiotic therapy both outpatients and inpatients.

Key Words: *Escherichia coli*, uropathogens, antibiotic susceptibility.

Giriş

Toplumdan gelen hasta gruplarında üriner sistem infeksiyonuna neden olan mikroorganizmaların başında *Escherichia coli* gelmektedir (%80-95). Hastanede yatan hastalarda da gelişen üriner sistem infeksiyonlarında *E. coli* azalan oranlarda olmakla birlikte ilk sırada etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Her iki hasta grubunda *E. coli* suşlarının dışında, *Staphylococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp. ve diğer Gram-negatif bakteriler de etken olarak izole edilebilmektedir (1,2). Son yıllarda antimikrobiyal ajanların sayısında hızlı artış, buna paralel olarak da bakterilerde artan oranda direnç gelişimi tüm Gram-negatif bakteri infeksiyonlarında olduğu gibi üriner sistem infeksiyonlarında da sorun olmaktadır. Bu direnç oranları toplum kökenli ve hasta-

ne kökenli izolatlarda farklı olup, hastanede gelişen infeksiyonlarda daha yüksektir (3). Kullanıma yeni giren antibiyotikler ve değişen antibiyotik kullanma alışkanlıklarımıza bağlı olarak duyarlılık paterninde önemli değişiklikler olabilmektedir. Üriner sistem infeksiyonlarında kültür ve antibiyogram sonuçları elde edilene kadar geçen süre içerisinde ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması gerekliliğini göz önüne alacak olursak, çalışmakta olduğumuz hastane veya bölgenin duyarlılık sonuçlarını belirli aralıklar ile izlemek gerekmektedir. Bu çalışmada, daha önceki yıllarda elde edilen duyarlılık sonuçları ile şimdiki sonuçlar karşılaştırılarak değişen duyarlılık profili ortaya konulması ve ampirik antibiyoterapiye yön verilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Ocak 2000-Ocak 2002 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerinde veya hastaneye yatırılarak izlenen üriner sistem infeksiyon ön tanılı

Tablo 1. Poliklinik ve Yatan Hastalara Ait *E.coli* Suşlarında Antibiyotik Duyarlılık Oranları

	Poliklinik Hastası (n= 1163)		Yatan Hasta (n= 336)		P	Toplam Hasta Sayısı (n= 1499)	
	Duyarlı Suş Sayısı	(%)	Duyarlı Suş Sayısı	(%)		Duyarlı Suş Sayısı	(%)
TMP/SMX	477	(41)	132	(39)	> 0.05	609	(40)
Sefuroksim	895	(78)	266	(76)	> 0.05	1161	(77)
Sefotaksim	1000	(86)	233	(69)	< 0.05	1233	(82)
Seftriakson	965	(83)	242	(72)	< 0.05	1207	(80)
Siprofloksasin	1023	(88)	243	(72)	< 0.05	1266	(84)
Tobramisin	814	(70)	207	(61.6)	< 0.05	1021	(68)
Amikasin	1023	(88)	259	(77)	< 0.05	1282	(85)

hastaların idrar kültürleri incelendi. Dış temizlik koşullarına uyularak alınan orta akım idrar örnekleri “eosin-methylene blue” (EMB) ve kanlı besiyerlerine ekilip, plaklar etüvde 18-24 saat aerop koşullarda inkübe edildi. 100 000 cfu/ml üzerindeki üremeler anlamlı kabul edildi. İzole edilen *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları otomatize Sceptor paneli ile araştırıldı. Poliklinik ve yatan hasta gruplarındaki duyarlılık sonuçlarının karşılaştırılmasının yanında, aynı zamanda bu sonuçlar hastanemizde daha önce yapılmış olan duyarlılık çalışmalarının sonuçları ile de karşılaştırıldı.

Sonuçlar

Çalışmamızın planlandığı dönemde hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen, üriner sistem infeksiyon ön tanılı poliklinik hasta örneklerinden 1163, yatan hasta örneklerinden 336 *E. coli* suşu izole edilmiştir. Poliklinik ve yatan hasta örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının duyarlılıkları incelendiğinde sırası ile trimetoprim/sülfametoksazol %41-39, sefuroksime %78-76, sefotaksime %86-69, seftriak-

sona %83-72, siprofloksasine %88-72, tobramisine %70-61.6, amikasine %88-77 olarak tespit edilmiştir. Yatan hasta grubu ile poliklinik hasta grubu arasındaki karşılaştırmada, amikasin ve tobramis duyarlılığında poliklinik hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Yine üçüncü kuşak sefalosporinler ve siprofloksasin duyarlılığında poliklinik hasta grubu lehine belirgin fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Sefuroksim ve trimetoprim/sülfametoksazol duyarlılığı ise hastane dışı ve hastane içi *E. coli* suşlarında

hemen hemen aynı bulunmuştur ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Çalışmamız sonuçları 1994-1996 yılları arasında kliniğimizde yapılmış benzer çalışmanın sonuçları ile karşılaştırıldığında poliklinik hasta grupları arasında antibiyotik duyarlılık oranlarında (Tablo 2) yıllar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Yatan hasta grupları karşılaştırıldığında sefuroksim dışındaki diğer antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarında istatistiksel olarak bir azalma saptanmasının aksine, sefuroksim duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Kliniğimizde 1987-1988 ve 1994-1996 yıllarında yapılmış olan çalışma sonuçları ile çalışmamızın toplu sonuçları üzerinden kıyaslama yapıldığında sefotaksim, seftriakson, siprofloksasin, tobramis ve amikasin duyarlılığındaki yıllar içerisindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 3).

İrdeleme

Üriner sistem infeksiyonlarının etyolojik ajanları içinde %80-95 oranı ile *E.coli* suşları birinci sırada yer almaktadır.

Tablo 2. 1994-1996 ve 2000-2002 Yıllarında İzole Edilen *E. coli* Suşlarının Duyarlılıklarının Karşılaştırılması

	1994-1996 Poliklinik Hastası (n=810)		2000-2002 Poliklinik Hastası (n=1163)		P	1994-1996 Yatan Hasta (n=380)		200-2002 Yatan Hasta (n=336)		P
	Duyarlı Suş Sayısı	(%)	Duyarlı Suş Sayısı	%		Duyarlı Suş Sayısı	(%)	Duyarlı Suş Sayısı	(%)	
TMP/SMX	435	(53.8)	477	(41)	< 0.05	197	(51.9)	132	(39)	< 0.05
Sefuroksim	664	(82)	895	(78)	< 0.05	281	(74)	266	(76)	> 0.05
Sefotaksim	778	(97.3)	1000	(86)	< 0.05	320	(84.3)	233	(69)	< 0.05
Seftriakson	791	(97.7)	965	(83)	< 0.05	330	(89.6)	242	(72)	< 0.05
Siprofloksasin	803	(99.2)	1023	(88)	< 0.05	375	(98.7)	243	(72)	< 0.05
Tobramisin	750	(92.6)	814	(70)	< 0.05	302	(79.5)	207	(61.6)	< 0.05
Amikasin	778	(96.1)	1023	(88)	< 0.05	342	(90)	259	(77)	< 0.05

Tablo 3. 1987-1988, 1994-1996, 2000-2002 Yılları Arasında İzole Edilen *E.coli* Suşların Duyarlılıklarının Toplu Olarak Karşılaştırılması

	1987-1988		1994-1996		2000-2002		P
	Toplam Hasta Sayısı (n= 212)		Toplam Hasta Sayısı (n= 1190)		Toplam Hasta Sayısı (n= 1499)		
	Duyarlı Suş Sayısı	(%)	Duyarlı Suş Sayısı	(%)	Duyarlı Suş Sayısı	(%)	
TMP/SMX	–	–	632	(53)	609	(40)	< 0.05
Sefuroksim	–	–	945	(79)	1161	(77)	> 0.05
Sefotaksim	132	(62.5)	1098	(92)	1233	(82)	< 0.05
Seftriakson	175	(82.9)	1121	(94)	1207	(80)	< 0.05
Siprofloksasin	210	(99.3)	1178	(99)	1266	(84)	< 0.05
Tobramisin	195	(91.9)	1052	(88)	1021	(68)	< 0.05
Amikasin	211	(99.6)	1120	(94)	1282	(85)	< 0.05

Tablo 4. Çalışmamız Sonuçlarının Ülkemizden ve Yurtdışından Bildirilen Diğer Çalışmalarla Karşılaştırılması

Çalışmamız	Kaynak No.											
	1	2	5	6	7	8	11	12	13	14	15	
%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
TMP/SMX	40	–	44.2	44	10.1	33.7	60	72.4	55	–	15.3	60
Sefuroksim	77	–	–	27	–	82.9	78	99.1	–	–	–	–
Sefotaksim	82	62.5	–	–	76.8	92.4	–	–	–	–	44.7	–
Seftriakson	80	82.9	–	79	81.9	98.7	–	–	89	–	48.3	–
Siprofloksasin	84	99.3	83.8	89	–	94.5	89	99.4	88	90	93.9	–
Tobramisin	68	91.9	–	–	34.4	60.7	–	–	–	–	–	–
Amikasin	85	99.6	–	75	64.9	81.6	–	–	97	–	65.5	–

Hastane kaynaklı infeksiyonlarda da *E.coli* suşları daha düşük olmakla birlikte yine de birinci sırada yer almaktadır (2,3). Üriner sistem infeksiyonlarında geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu gram negatif bakterilerde direnç gelişimi hızla artmaktadır. Yıllar içerisinde tüm Gram-negatif bakterilerde olduğu gibi *E.coli* suşlarında da antibakteriyel ajanlara karşı artan direnç söz konusudur. Bu direnç artımında çeşitli direnç mekanizmalarının yanında özellikle uygunsuz indikasyonda antibiyotik kullanımının rolü büyüktür (3,4).

Çalışmamıza bakıldığında üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim ve seftriakson duyarlılık oranlarının yatan hasta grubunda poliklinik hasta grubuna göre, önceki çalışmamızda olduğu gibi daha düşük olduğu saptanmıştır (p < 0.05) (Tablo 2). Üçüncü kuşak sefalosporinlerin parenteral formda olması ve yatan hasta grubunda sık kullanılan antibiyotikler olması poliklinik hasta grubunda duyarlılığın daha yüksek saptanmasını izah edebilir. Benzer şekilde Usluer ve arkadaşları (4)'nin çalışma sonuçlarında da poliklinik hasta grubunda III.kuşak sefalosporinlere duyarlılık yüksek olarak saptanmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporin örneklerinin yatan hasta-poliklinik

hastası ayrımı yapılmaksızın duyarlılığının incelendiği çalışmalarda seftriaksona %79-98.7, sefotaksime %62.5-92.4 gibi değişen oranların saptandığı görülmektedir (1,5-7).

İkinci kuşak sefalosporinlerden çalışmaya dahil edilen sefuroksimin duyarlılığı poliklinik hasta grubunda daha yüksek olmakla birlikte, gerek önceki çalışmamızla (3), gerekse yatan hasta grubu ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2). Ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda karşılaştırıldığında %27-82.9 arası (4-7), yurtdışından yapılan çalışmalarda ise %78-99.2 arası (8-11) oldukça geniş aralıkta saptanan duyarlılık oranları bölgesel farklılığı vurgulaması açısından değerlidir.

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden tobramisin ve amikasinin duyarlılığında, çalışmamızda ve 1994-1996 yılları arasında kliniğimizde yapılmış olan çalışmada poliklinik hasta grubunun duyarlılık oranları daha yüksek bulunmuştur (p < 0.05) (Tablo 2). Çalışmamızın toplu sonuçları üzerinden değerlendirme yapıldığında her iki aminoglikozidin duyarlılığı kliniğimizde

14 ve 6 yıl önce yapılmış olan çalışmalardaki duyarlılıklara göre yıllar içerisinde azalma göstermektedir (p < 0.05) (Tablo 2 ve 3).

Kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasinin duyarlılığı incelendiğinde; poliklinik ve yatan hasta gruplarında yıllar içerisinde duyarlılık oranlarında azalma olduğu gözlenmektedir. Ancak yine de ampirik tedavi açısından duyarlılığı incelenen diğer antibiyotiklere göre daha uygun bir seçenek oluşturmaktadır. Ülkemizde ve yurt dışında yapılmış olan çalışmalara bakıldığında %83.8-99.4 arasında saptanan yüksek duyarlılık oranları da bu veriyi desteklemektedir (1- 9,11-14) (Tablo 4).

Trimetoprim/sülfametoksazol duyarlılığı incelendiğinde duyarlılık oranları iki grup arasında hemen hemen aynı bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir. Eskiden üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenekler arasında sayılan trimetoprim/sülfametoksazol, maalesef artık ampirik tedavi seçenekleri arasında yer alamayacak kadar düşük duyarlılığa sahip hale gelmiştir. Ülkemizden yapılan diğer çalışmaların sonuçları da benzer tarzdadır (2-7,12,14,15) (Tablo 4). Ancak yurtdışından yapılan çalışmalarda trimetop-

rim/ sülfametoksazole Gordon ve arkadaşları (8) %60, Wagenlehner ve arkadaşları (9) %86.4, Grude ve arkadaşları (16) %86.3 oranında yüksek duyarlılık oranları bildirmişlerdir.

Çalışmamız sonuçları incelendiğinde, 1994-1996 yılları arasında yine kliniğimiz tarafından yapılan çalışma sonuçları ile paralellik olduğu görülürken (Tablo 2), diğer merkezlerde yapılan çalışmalarla farklılıklar dikkati çekmektedir (Tablo 4). Antibiyotik duyarlılık oranlarının ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye hatta hastaneden hastaneye değişebileceği gerçeği yanında, değerlendirmede kullanılan metod farklılığı ve çalışmalara dahil edilen suşların izole edildiği örnek farklılığının da bu değişiklikte rolü söz konusudur.

Sonuç olarak, özellikle polikliniğe müracaat eden üriner sistem infeksiyon ön tanılı hastaların ampirik antibiyotik tedavi seçiminde, duyarlılığındaki yıllar içerisindeki azalma göz önünde tutulduğunda trimetoprim/sülfametoksazolün ampirik kullanım sınırlarının dışında kaldığı, siprofloksasinin ise duyarlılığındaki azalmaya rağmen halen ampirik antibiyotik tedavi seçiminde kullanılabilir bir ajan olduğu ortaya çıkmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinler ve siprofloksasinin duyarlılıklarında yatan hastalarda da azalma saptanmış olup halen üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir ajanlar oldukları ortaya çıkmaktadır. İzlenen bu değişim nedeniyle üniteler buldukları bölge sonuçlarındaki değişimi izleyip, hekimlerle paylaşarak en uygun tedavi yaklaşımına katkı sağlamalıdır. Ayrıca üriner sistem infeksiyonlarında bakteriyel ajan belirlenerek, antibiyotik duyarlılık durumuna göre tedavi planının yapılması gerekmektedir (1).

Kaynaklar

1. Köksal İ. İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumları. *Ankem Derg* 1988; 2(4): 300-7
2. Kaya D, Şahin İ, Öksüz Ş, Ertör O. İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem Derg* 2002; 16(1): 7-9
3. Aydın K, Volkan S, Köksal İ, Öksüz R, Çaylan R, Kardeş B. Üriner sistem infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarındaki antibiyotik direncinin kullanılan antibiyotiklerle ilişkisi. *Hastane İnfeksiyon Derg* 1997; 1:163-8
4. Usluer G, Başbüyük N, Çolak H, Akşit F. Hastane veya hastane dışı enfeksiyonlara neden olan bazı gram negatif bakterilerin çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 1993; 27: 221-7
5. Erayman İ, Erayman B, Arıbaş ET. İdrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları [Özet]. *Ankem Derg* 2001; 15(2): 164
6. Kaynar V, Koşanoğlu R, Akata F, Bozkurt Y. İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1990; 20(3-4): 253-7
7. Kılıç H, Karahan M. İdrar yolu infeksiyonlarında izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 1991; 25: 28-35
8. Gordon KA, Jones RN. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Result from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45(4): 295-301
9. Wagenlehner FM, Niemetz A, Dalhoff A, Naber KG. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary tract infections: 1994-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19(6): 557-64
10. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003; 88(3): 215-8
11. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child* 2003; 88(5): 444-5
12. Arman D, Çokça F, Tural D. Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalara çeşitli antibiyotiklerin etkinliğinin üç yıllık değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 1997; 31: 269-73
13. Elçi S, Akpolat NÖ, Gül K. İdrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının bazı kinolonlara duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1998; 12(1): 86-7
14. Dökmetaş İ, Bakır M, Yalçın AN, Gürün A, Bakıcı MZ. Hastanede gelişen üriner sistem infeksiyonlarında predispozan faktörler, kliniklere göre dağılım, etkenler ve bazı antibiyotiklere duyarlılık durumu. *Ankem Derg* 1995; 9(1): 38-42
15. Köksal İ, Mocan H, Berkman E, Saltoğlu N. Üriner sistem infeksiyonu olan çocukların idrarlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 1990; 24: 241-7
16. Grude N, Tveten Y, Kristiansen BE. Urinary tract infections in Norway: bacterial etiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(10): 543-7