

İdrar Örneklerinden İzole Edilen Escherichia coli Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Turan GÜNDÜZ(*), İpek MUMCUOĞLU(**)

(*) Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Manisa
(**) Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Manisa

ÖZET

Üriner sistem infeksiyonlarında Gram negatif mikroorganizmalar, özellikle Escherichia coli ve Enterobacteriaceae grubu bakteriler en sık izole edilen etkenlerdir. Çalışmamızda, Manisa Devlet Hastanesinde üriner sistem infeksiyonu ön tanısı almış hastaların idrar örneklerinden üretilen E. coli suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır. Bu çalışmada 2000 Ocak ile Temmuz 2003 tarihleri arasında Manisa Devlet Hastanesinde, yatırılarak veya ayakta tedavi gören hastaların idrar örneklerinden izole edilen 257 E.coli suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları NCCLS önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. İncelenen 257 E.coli suşunun ampisiline %80 'i, amoksisilin klavulonik asite (AMC) %43.2 'si, sefalotine %80 'i, sefuroksime %30.7 'si, seftriaksona %19.5 'i, sefoperazon-sulbaktam(SCF) %1.2 'si, trimetoprim-sulfametoksazole(SXT) %37.3 'ü, kloramfenikole %40.8 'i, ofloksasine %35.4 'ü, siprofloksasine %18.3 'ü, gentamisine %31.9 'u, amikasinine %7.4'ü dirençli bulunmuştur. İmipenem tüm suşlar için etkilidir. Hastane kaynaklı idrar örneklerinden izole edilen suşların toplum kökenli suşlara göre daha dirençli oldukları(p<0.001), 50 yaş ve üzeri hastalarda üriner sistem infeksiyonunun diğer yaş gruplarına göre daha sık (%41.6) olduğu bulunmuştur(p<0.05).

Anahtar sözcük: Üriner sistem infeksiyonları, E.coli, antibiyotiklere duyarlılık

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of Escherichia coli Strains Isolated from Urine Samples

Gram negative bacilli, especially Escherichia coli and Enterobacteriaceae group, are the most frequently isolated microorganisms in urinary tract infections. It is aimed to determine the resistance pattern of E.coli isolated from urine samples. From patients with the pre-diagnosis of urinary tract infection in Manisa Government Hospital 257 E.coli isolates were obtained from urine samples between January 2000 and August 2003. Susceptibility of the 257 E.coli strains to various antimicrobial agents were tested by using the Kirby-Bauer disc diffusion method according to NCCLS standards. Of 257 strains 80 % were resistant to ampicillin, 43.2% to amoxycillin clavulanic acid(AMC), 80% to cephalotin, 30.7%, to cefuroxime, 19.5% to ceftriaxone, 1.2% to cefoperazon-sulbactam(SCF), 37.3% to trimethoprim-sulphamethoxazole(SXT), 40.8% to chloramfenicol, 35.4 % to ofloxacin, 18.3 % to ciprofloxacin, 31.9 % to gentamycin, 7.4 % to amikacin. All strains were sensitive to imipenem. It's detected that strains isolated from urine samples of hospitalized patients were more resistant than strains isolated from community acquired infections (p<0.001), and that urinary system infections in patients of 50 year old or more was more frequently than in the other age groups(p<0.05).

Key words: Urinary tract infections, E.coli, antibiotic susceptibility

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları(ÜSİ), toplumda yaygın görülen, önemli derecede iş gücü kaybına yol açan infeksiyon hastalıklarından biridir. ÜSİ'na yol açan

patojen mikroorganizmalar genellikle Gram negatif bakteriler olup bu grupta da en sık izole edilenler *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *Proteus* türleridir. USI gelişiminde bakterinin virülansı gibi faktörler yanında cinsiyet, gebelik, yaşlılık, veziköüreteral reflü, kateeter kullanımı ve kişinin immun sistemi gibi konağa ait faktörler de rol oynamaktadır. Bu tür infeksiyon-

İletişim : Turan Gündüz
e- posta turankamer@yahoo.com

larda düşük dozda uzun süreli antibiyotik sağaltımı, dirençli suşların oluşmasına, infeksiyonun kronikleşmesine ve piyelonefrit v.b gibi değişik komplikasyonların oluşmasına yol açmaktadır (1-3). Çalışmada dizüri, ağrı ve sık idrara çıkma vb. yakınmalarla polikliniğe başvuran ve ÜSİ ön tanısı alanların hastaların idrar örneklerinden üretilen *E.coli* suşlarında sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumlarını saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemize dizüri, ağrı ve sık idrara çıkma vb. yakınmalarla başvuran üriner sistem infeksiyonu tanısı alan hastalardan üretilen 257 *E.coli* suşu incelenmiştir. İdrar örneklerinde 105 cfu/ml ve üzerinde üreme olan etkenler patojen olarak kabul edilmiş ve bakteriler klasik tanı yöntemlerine göre tanımlanmıştır. İncelenen suşların ampisilin, amoksisilin klavulanat, sefalotin, sefuroksim, seftriakson, sefoperazon-sulbaktam (SCF) trimetoprim-sulfametoksazol (SXT), kloramfenikol, ofloksasin, siprofloksasin, gentamisin, amikasin ve imipenem duyarlılıkları National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS) standartlarına uygun olarak Mueller Hinton agar da, oxoid diskleri ve besiyerleri kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir (4).

İstatistiksel değerlendirmede EPI INFO 6.04 paket programı kullanarak yüzdeler, Fisher Exact test ve ki-kare testleriyle yapılmıştır.

BULGULAR

Araştırılan hastaların yaş ortalaması 45.9±13.9 olup araştırma grubu %76.7(198)'si kadın, %23.3(59)'ü erkek hastalardan oluşmaktadır. Suşların antibiyotiklere direnç oranları incelendiğinde, *E.coli* suşlarının % 80 'i ampisiline dirençli iken, % 98.8 'inin SCF'ye dirençli ve suşlarının %100 ' ünün imipenem duyarlı olduğu belirlenmiştir. İzole edilen suşların dağılımı ve çeşitli antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Hastane kaynaklı idrar örneklerinden izole edilen suşların toplum kökenli suşlara göre daha dirençli oldukları(p<0.001), 50 yaş ve üzeri hastalarda üriner sistem infeksiyonunun diğer yaş gruplarına göre daha sık (%41.6) olduğu bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 1. *E.coli* suşlarının izole edildiği idrar örneklerinin dağılımı.

	Poliklinik n:153 %		Klinik n:104 %		Toplam	
Üroloji	140	54.5	73	28.4	213	82.9
Dahiliye	10	3.9	22	8.5	32	12.4
İntaniye	5	1.9	2	0.8	7	2.7
Cerrahi			2	0.8	2	0.8
Onkoloji			3	1.2	3	1.2
Toplam	155	60.3	102	39.7	257	100.0

Tablo 2. İzolatların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

AMC: amoksi-	Klinik suşları (n:102) %		Poliklinik suşları (n:155) %		Toplam (n:257) %		* χ^2	P
Ampisilin	95	93.1	110	70.9	205	80	18.73	0.000
AMC	69	67.6	42	27.0	111	43.2	41.23	0.000
Sefalotin	95	93.1	110	70.9	205	80.0	18.73	0.000
Sefuroksim	49	48.0	30	19.3	79	30.7	23.77	0.000
Seftriakson	34	33.3	16	10.3	50	19.5	20.79	0.000
SCF	3	3.0	-	-	3	1.2	**	0.061
SXT	62	60.8	34	22.0	96	37.3	39.68	0.000
Kloramfenikol	64	62.7	41	26.5	105	40.8	33.53	0.000
Ofloksasin	64	62.7	27	17.4	91	35.4	55.26	0.000
Siprofloksasin	37	36.2	10	6.5	47	18.3	36.61	0.000
Gentamisin	51	50.0	31	20.0	82	31.9	25.48	0.000
Amikasin	14	13.7	5	3.2	19	7.4	9.91	0.001
İmipenem	-	-	-	-	-	-	***	

silin klavulanik asit, SCF: sefaperazon-sulbaktam, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol

*Ki-kare testi

** Fisher Exact test

***Her iki grupta direnç olmadığı için test edilemedi

TARTIŞMA

ÜSİ toplum veya hastane kökenli infeksiyonlar içerisinde ilk sıraları almakta ve hastane infeksiyonlarının yaklaşık % 33'nü oluşturmaktadır. Sıklıkla izole edilen patojen mikroorganizmalar gram negatif bakteriler olup, özellikle *E. coli* ve Enterobacteriaceae grubu bakteriler olmaktadır (1). Özellikle üropatojen *E. coli*'ler sahip oldukları virülans faktörleri ile üriner sistem epitel hücrelerine tutunarak kolonize olmakta ve daha sonra invazyon göstererek hastalık tablosunu ortaya çıkarmaktadır. ÜSİ gelişiminde bakterinin virülansı yanında yaş, cinsiyet, gebelik, vezikoureteral reflü, kateter kullanımı gibi konağa ait faktörler de rol oynamaktadır. Ayrıca geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımları sonucu dirençli suşlara bağlı ÜSİ oluşmasına neden olabilmektedirler (5-8).

Araştırılan hastaların yaş ortalaması 45.9±13.9 olup

araştırma grubu %76.7(198)'sı kadın, %23.3(59)'i erkek hastalardan oluşmaktadır. Araştırma grubunun çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır. 50 yaş ve üzeri hastalardaki üriner sistem infeksiyon sıklığını %41.6 olarak bulunmuştur(p<0.05). Altındiş ve Tanır(9)'ın yapmış oldukları çalışmada, 46 yaş ve üzeri kadınlarda idrar yolu infeksiyonunun daha sık olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada hastane kaynaklı idrar örneklerinden izole edilen suşların toplum kökenli suşlara göre daha dirençli oldukları bildirilmektedir.

Çalışmamızda *E.coli* izolatlarında ampisiline direnç oranı %80 olarak tespit edilmiştir. Bu oran yatan hastalarda %93.1 iken ayaktan tedavi gören hastalarda ise % 70.9 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda *E.coli* suşlarında ampisiline direncin %61-100 arasında değiştiği bildirilmektedir (10-13). Yurtdışında yapılmış olan bir taramada da direncin %80 'lere ulaştığı bildirilmektedir (2).Çalışmalarda belirtildiği gibi hastane kaynaklı suşlarda direnç toplum kökenli suşlara göre oldukça yüksektir. Çalışmamızda bulunan yüksek direnç düzeyleri antibiyotiklerin kullanılması sıklığından, hastaneden veya bölgesel farklılıklardan kaynaklı olabilir.

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda *E.coli* suşların amoksisilin klavulanik asit'e direncin %13-45 arasında değiştiği bildirilmektedir (13-15). Çalışmamızda beta laktam + beta laktamaz inhibitör kombinasyonlu amoksisilin klavulanik asite karşı % 43.2 olarak bulunan direnç çalışmalarda bildirilen direnç oranlarıyla uyumlu olarak değerlendirilmiştir..

Ülkemizde yapılmış olan çeşitli araştırmalarda *Enterobacteriaceae* üyelerindeki sefalotine direnç oranlarının %70-%100 arasında değiştiği bildirilmiştir (13,16,17). Çalışmamızda *E.coli* suşlarının birinci kuşak sefalosporinlerden sefalotine direnç %80 olarak saptanmıştır.

İkinci kuşak sefalosporinlerden sefuroksim ve üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriaksona karşı *E.coli* suşlarında %30.7 ve % 19.5 oranında direnç saptanmıştır. Tekerekoğlu ve ark. (16) çalışmasında *E.coli* suşlarında bu oran her iki grup ilaç için %14, Altındiş ve ark.(9)'nın çalışmalarında direnci %29 ve % 17 olarak bildirmişlerdir..

Çalışmada in-vitro olarak *E.coli* suşlarında SCF'ye

karşı direnç %1.2 gibi düşük düzeyde saptanmıştır. Bunun nedenin ilacın yaygın kullanılmayışı ve sulbaktam ile kombine edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yapılmış olan bir çalışmada da nozokomiyal infeksiyon etkeni olan gram negatif bakterilere karşı sık olarak üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının epidemilere neden olabileceğinden bu ilaçların kullanımında kısıtlamaya gidilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (18).

Direncin yüksek olduğu diğer antibiyotik ise SXT'dir. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada *E.coli* suşlarında SXT'ye %51.3 - %69 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir(16,19). Yurtdışında yapılmış olan bir çalışmada ise %20 oranında direnç bildirilmiştir(2). Çalışmamızda *E.coli* suşlarının SXT direncini %37.3 olarak saptanmıştır. Bizim bulduğumuz değerler literatürlerle uyumludur. Çalışmamızda *E.coli* suşlarının kloramfenikol direncini %40.8 olarak saptanmıştır.Yapılmış olan bir çalışmada kloramfenikol direncinin % 44 olduğu bildirilmektedir(20).

Çalışmamızda kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasine direnç %18.3, ofloksasin direnci %35.4 olarak saptanmıştır. Türkiye'deki hastane kaynaklı ve toplum kökenli suşların çalışıldığı çalışmalarda siprofloksasin direncinin %5-37.7, ofloksasin direncinin ise % 10-68 arasında değiştiği bildirilmektedir (21-27). *E.coli* için direncin yüksek olmasının sık kullanımı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Aminoglikozidler, Gram negatif bakterilerde oluşan infeksiyonlar başta olmak üzere bir çok infeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaygın kullanım alanına sahiptir. Yurtiçinde yapılan çalışmalarda gentamisin direncin % 8.6-43 arasında değiştiği bildirilmektedir (17,23). Çalışmamızda gentamisin direnci %31.9 bulunmuştur. Yurtiçinde yapılan çalışmalarda amikasin direncinin %0-8 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir(2,14,16,21). Çalışmamızda amikasin karşı % 7.4 oranında direnç saptanmıştır

Bir çalışmada imipenemin daha çok nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde tercih edilmesinden ötürü *E.coli* suşlarının ilaca karşı çok daha duyarlı oldukları bildirilmektedir(28). Çalışmamızda incelenen *E.coli* suşların tümü imipeneme karşı duyarlı bulunmuştur. Bu durumu imipenem kullanımının kısıtlı ve

belli endikasyonlar için olmasıyla ilişkili olarak direncin gelişmediği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak sık üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan *E.coli* suşlarında, sağaltımda sık kullanılan ampisilin ve sefalotine karşı yüksek direnç saptanmıştır. Çalışmalarda da belirtildiği gibi çalışmamızda da (IMP ve SCF hariç) denenilen diğer antibiyotiklere hastanede yatan hastalarda izole edilen suşların polikliniklerden izole edilen suşlara göre daha dirençli oldukları bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu nedenlerle her hastane enfeksiyon kontrol komitelerini oluşturup hastane florasındaki mikroorganizmaların direnç gelişimini izlenmeli ve ampirik tedaviye başlamadan önce mutlaka antibiyotiklere duyarlık deneyleri yapılmalıdır. Ayrıca hastane floralarının farklılıklar gösterileceğinden her hastane kendi tedavi protokollerinin belirlenmesinin dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyeceğini ve hastaların tedavilerine yardımcı olacağı bir kez daha vurgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sobel JD, Kaye D: Urinary Tract Infections. I " Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. S. 773-805 , Churchill Livingstone , Newyork. (2000).
2. Lazarevic G, Petreska D, Pavlovic S: Antibiotic sensitivity of bacteria isolated from the urine of children with urinary tract infections from 1986 to 1995. Srp Arh Celok Lek; 126: 423(1998).
3. Özşüt H, Çalangu S: İdrar yolu enfeksiyonları. " Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M.(eds). İnfeksiyon Hastalıkları ", s. 921 ,İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri (1996).
4. National Committe for Clinical Laboratory Standards: Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. NCCLS Document, sixth ed: Wayne Pa, Approved Standart M2-A5 (M100-S7) (2002).
5. Kunin C: Urinary tract infections and pyelonephritis. " Goldman L, Bennett JC, (eds.) : Cecil Textbook of Medicine." 21st ed., s. 613 , W.B. Saunders , Philadelphia (1999).
6. O'Donnell J, Gelone S, Abrutyn E: Selecting drug regimens for urinary tract infection: current recommendations. Infect Med. 19:14(2002).
7. Bonadio M, Meini M, Spitaleri P, Gigli C: Current microbiological and clinical aspects of urinary tract infections. Eur Urol 40: 439(2001).
8. Craig JC: Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. Curr Opin Infect Dis. 14 :309 (2001).
9. Altındış M, Tanır HM: İdrar yolu enfeksiyonu belirtileri olan kadınların idrar örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirilmesi ve izole edilen Gram negatif çomakların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 31:192 (2003).
10. Arslantürk A, Yousefi Rad A, Namlıkaya: İdrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarının bazı antibiyotiklere direnç durumları. 9.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı, s. 213 (1999).
11. İlhan F, Palabıykoğlu F, Bengisun JS: *E.coli* suşlarında direnç profilinin değerlendirilmesi. XXIX Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, s. 380 (2000).
12. Özden M, Kalkan A, Demirağ K, Kılıç SS, Özdamen A: Üriner Sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında siprofloksasin ve kotrimoksazol direnci. ANKEM Derg 17 : 51 (2003).
13. Baykan M, Kaya M, Arslan U, Baysal B: İdrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 8 :15 (2001).
14. Kılıç H, Karahan M: In vitro sensitivity of gram-negative bacteria isolated from urinary tract infections to various antibiotics. Mikrobiyol Bult 25: 28 (1991).
15. Özenci VM, Kırdar S, Yüce A, Yuluğ N: Üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen *Escherichia coli* suşlarının sulbaktam-ampisilin ile klavulanik asit-amoksisilin duyarlılıklarının karşılaştırılması. İnfeks Derg 13:71 (1999).
16. Tekerekoğlu MS, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M, Şahin K: Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu. İnfeks Derg 12: 375 (1998).
17. Türkmen L: İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin değişik antibiyotiklere duyarlılığı. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 9 :185 (2002).
18. **Çalangu S. Hastane enfeksiyonları:** Antibiyotik kullanımını ve direnç. ANKEM Derg 12: 311 (1998).
19. Öncül O, Emekdaş G, Altunay H, Sezer O, Çavuşoğlu S: Yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmaların 1999 yılı analizi. XXIX Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, s.400 (2000).
20. Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, Kolcu Z, Tekeli E: Hastanede yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen Gram negatif çomakların Antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 33 : 174(2002).

21. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Değerli K, Özbilgin A, Özbakkaloğlu B: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeks Derg* 12:371 (1998).
22. Elçi S, Özerdem NA, Gül K: İdrar örneklerinden izole edilen E.coli suşlarının bazı kinolonlara duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 12: 86 (1998).
23. Demirci M, Cicioğlu AB, Arda M: Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı. *ANKEM Derg* 14 : 576 (2000).
24. Altıparlak Ü, Özbek A, Aktaş F: Üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 15 : 161 (2001).
25. Yavuzdemir Ş, Aysev AD, Güriz H: Genişletilmiş spektrumlu Betalaktamaz Yapan E.coli suşlarının Antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 33:126(2003).
26. Gürdoğan K, Arslan H: Hastane kökenli ve hastane dışı E.coli'lerde çift disk sinerji yöntemiyle genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz araştırması ve izolatların çeşitli antibiyotikler duyarlılık durumu. *Flora* 4: 177(1999).
27. Arman D, Çokca F, Tural D: Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalara çeşitli antibiyotiklerin etkinliğinin üç yıllık değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 31: 269 (1997).
28. Karabiber N, Karahan M, Kılıç H: Hastanede izole edilen gram negatif çomakların in-vitro antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 8: 390 (1994).