



İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ESCHERİCHIA COLI
SUŞLARI'NIN ANTİBİYOTİK DİRENÇ PATERNİ

¹ Meryem Iraz

¹ Bilge Gültepe

¹ Ayşenur Ceylan

¹ Mehmet Ziya Doymaz

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Antibiotic Resistance Patterns of *Escherichia Coli* Strains Isolated
from Urine Cultures

ÖZET

Amaç: Üriner Sistem İnfeksiyonları (ÜSİ) insanlardaki bakteriyel enfeksiyonların en yaygın sebepleri arasında yer alır. *Escherichia coli* (E.coli) basit ÜSİ vakalarından en sık izole edilen mikroorganizmadır. Biz bu çalışmada ÜSİ tanılı hastalardan izole edilen E.coli suşlarının antibiyotik direnç paternini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013 - Aralık 2013 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne kabul edilen hastaların idrar kültürlerinden izole edilen E.coli suşları retrospektif olarak değerlendirildi. Bakteriyel identifikasyon ve antibiyotik direnç oranları Vitek-2 otomatize sistem kullanılarak belirlendi.

Bulgular: E.coli izolatlarının fosfomisin (% 0.6), nitrofurantoin (% 5.3) ve amikasin (% 8) karşı düşük direnç oranlarına sahip olduğu saptandı. Diğer antibiyotikler arasında ise en düşük duyarlılık oranları ampisilin (% 64), trimetoprim/sulfametoksazol (% 43.2) ve amoksisilin/klavulanik asite (% 32.8) karşı tespit edildi.

Sonuç: Fosfomisin, nitrofurantoin ve amikasinin komplike olmayan Üriner Sistem İnfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kullanım için uygun antimikrobiyal ajanlar olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, *Escherichia coli*, Üriner Sistem İnfeksiyonları.

Submitted/Başvuru tarihi:

07.03.2014

Accepted/Kabul tarihi:

24.03.2014

Registration/Kayıt no:

14.03.363

Corresponding Address /
Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Meryem IRAZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
Adnan Menderes Bulvarı Vatan
Caddesi 34093 Fatih/İstanbul.

E-mail: meryemiraz@gmail.com

Telefon: 90 212 4531700/1199

© 2012 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

ABSTRACT

Objective: Urinary Tract Infections (UTI) are most common causes of bacterial infections in humans. *Escherichia coli* (E.coli) is the most frequently isolated microorganism in cases of uncomplicated UTI. In this study, we aimed to determine antimicrobial resistance patterns of E.coli strains isolated from patients with UTI.

Materials and Methods: E.coli strains isolated from urine cultures of patients admitted to the Hospital of the Medical Faculty of Bezmialem Vakıf University were retrospectively evaluated between the dates of January 2013 and December 2013. The bacterial identification and rates of antibiotic resistance were determined using VITEK-2 automatized system.

Results: E.coli isolates were found to have low resistance rates to fosfomycin (0.6%), nitrofurantoin (5.3%) and amikacin (8%). Among the other antibiotics, the lowest susceptibility rates were detected to ampicillin (64%), trimetoprim/sulfomethoxazole (43.2%), amoxicillin/clavulonic acid (32.8%).

Conclusion: Fosfomisin, nitrofurantoin and amikacin are thought to be suitable antimicrobial agents in the empiric treatment treatment of uncomplicated UTI.

Key words: antibiotic resistance, *Escherichia coli*, urinary tract infections.

Giriş

Erişkinlerde bakteriyel enfeksiyonların en sık sebebi üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ) olup tüm yaş gruplarında ve her iki cinsten görülebilmektedir. Toplum ve hastane kaynaklı olabilen bu enfeksiyonların %95'den fazlasından tek bakteri sorumlu tutulmaktadır. Komplike ya da basit üriner sistem enfeksiyonlarının tümünde en sık etken mikroorganizma olarak E.coli'ye rastlanır (1).

Tüm dünyada antibiyotiklere karşı direncin giderek artması patojen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık paterninde değişikliklere yol açmaktadır. ÜSİ'nin başarılı ve etkin tedavisi yaygın patojen E.coli bakterilerine karşı antibiyotik direnç profilinin düzenli aralıklarla, bölgesel olarak izlenmesi ve doğru ampirik tedavi rehberlerinin oluşturulmasıyla mümkündür (2).

Günümüzde E.coli'lerin etken olduğu basit idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sık kullanılan beta-laktam antibiyotikler, kinolonlar ve trimetoprim/sulfometaksazol gibi

antimikrobiyal ajanlara karşı artan direnç fosfomisin trometamol (fosfomisin) ve nitrofrontain gibi alternatif ilaçların kullanım gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (3). Infectious Diseases Society of America (IDSA)'nın 1999'da yayınladığı rehberde göre akut non-komplikte üriner yol enfeksiyonlarına yol açan E.coli'ler için ampirik antimikrobiyal tedavi rejiminde trimetoprim / sulfometaksazol ilk seçenektir. Ancak direnç oranı % 20'yi aştığında ampirik tedavide ilk seçenek florokinolonlar yönünde değişir. Nitrofurantoin ve fosfomisin de alternatif öneriler arasında yer alır (4).

Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyon etkeni olarak soyutlanan E.coli izolatlarına karşı Ampisilin, Amoksisilin/klavulonik asit, trimetoprim/sulfometaksazol, siprofloksasin, aminoglikozitler, nitrofurantoin, fosfomisin, sefuroksim ve seftriakson gibi ampirik tedavide sık kullanılan antimikrobiyal ajanların in-vitro dirençlilik oranlarının saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak-Aralık 2013 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvurup idrar yolu enfeksiyonu ön tanısı alan hastalara ait idrar örneklerinden izole edilen 847 E. coli suşu dahil edilmiştir.

Steril koşullarda alınarak Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen orta akım idrar ve kateter örnekleri %5 koyun kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agar plaklarına kantitatif olarak ekilmiş ve %5-10 CO₂'li ortamda 35°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İdrar örneklerinden 105 CFU/ml olarak üreyen bakterilerin tür düzeyinde identifikasyon, antibiyogram ve GSBL üretimi otomatize sistem VITEK2 (BioMerieux, France) ile CLSI kriterlerine göre yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmada idrar kültüründe anlamlı üreme saptanan 1179 hastanın 847'sinde (%71.8) üreyen etken E.coli olarak tanımlandı. İzole edilen E.coli'lerin en çok duyarlı olduğu antibiyotikler imipenem ve meropenem %100, fosfomisin % 99.4 ve nitrofurantoin % 94.7 olarak bulundu. En yüksek direnç oranları ise ampisilin %64, trimetoprim/sulfametoksazol %43.2, amoksisilin/klavulonik asit %32.8 olarak dikkati çekmiştir (Tablo). Çalışmada izole edilen 847 E.coli'den 234'ünde (%27.6) GSBL pozitif bulundu.

Tartışma

İdrar yolu enfeksiyonları tüm yaş gruplarında görülebilen, gerek hastane gerekse toplu kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardır (5). Ampisilin ve amoksisilin enterik gram-negatif bakterilere karşı benzer etkiye sahip β-laktamaza dayanıksız antibiyotiklerdir (6). Hastane ve toplum kökenli E.coli izolatlarında β-laktamaz enzimlerinin etkisiyle ampisiline karşı saptanan yüksek direnç (% 50-60 oranında) bu ajanın kullanımını kısıtlamıştır. β-laktamaz inhibitörleriyle kombine edilmiş aminopenisilinler ise β-laktamaz yapan suşların çoğuna etkilidir (7). Tekin ve ark (8) 3279 E.coli izolatıyla yaptıkları 5 yıllık dönemi kapsayan çalışmada amoksisilin/klavulonik asit için % 77.8 oranında direnç saptamışlardır. Gözüküçük ve ark. 191 E.coli suşunu değerlendirdikleri çalışmada ampisiline % 63.7, amoksisilin/klavulonik asite % 36.6 oranında direnç tespit etmişlerdir (9). Bir başka çalışmada ise ampisiline % 63.5, amoksisilin/klavulonik asite ise % 39.2 oranında direnç saptanmıştır (10). Çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer olarak % 64 oranında ampisilin ve % 32.8 oranında amoksisilin/klavulonik asit için direnç saptanmıştır.

Üriner sistem enfeksiyonu şikayetleriyle gelen hastaların büyük kısmına kültür antibiyogram yapılmadan bazı antibiyotiklerin

Tablo: E. coli suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik adı	Dirençli sayısı (n)	Dirençlilik oranı (%)
Ampisilin	542	64,0
Amoksisilin/klavulonik asit	278	32,8
Sefuroksim	271	32,0
Seftazidim	235	27,8
Seftriakson	235	27,8
Trimetoprim/Sulfametaksazol	366	43,2
Fosfomisin	5	0,6
Nitrofurantoin	45	5,3
Gentamisin	131	15,5
Amikasin	68	8,0
Siprofloksasin	203	24,0

başlanması, hasta uyumunu güçleştiren uzun süreli tedaviler ve gereksiz antibiyotik kullanımları sık tercih edilen antimikrobiyal ajanlara karşı direnç problemlerine yol açmıştır. Özellikle komplikte olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sıkça kullanılan kotrimaksazol ve kinolonlara karşı izlenen direnç artışı tedavide başarısızlıklara sebep olmaktadır (9). Bozkurt ve ark'nın erişkin yaş gruplarında ÜSİ etkeni olarak izole edilen E.coli'lerin antibiyotik duyarlılığını incelediği çalışmada kotrimaksazol ve kinolonlara sırasıyla %46.5 ve %20 oranında direnç saptanmıştır (10). Rad ve ark'nın 677 E.coli izolatında siprofloksasinin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada suşların %29.2'sini siprofloksasine ve % 38.6'sının da kotrimaksazole dirençli oldukları saptanmıştır (11). Tekin ve ark üropatojen E.coli suşlarında yıllara bağlı olarak siprofloksasine direnç oranlarının arttığını, % 58.9 oranında siprofloksasine ve % 60.2 oranında da kotrimaksazole direnç saptadıklarını bildirmişlerdir (8). Bizim çalışmada ise E.coli suşlarının % 24'ü siprofloksasine ve % 43.2'si kotrimaksazole dirençli bulunmuştur. Ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da % 20'yi aşan direnç oranlarına sahip bu antibiyotikler uluslararası tedavi rehberlerinin önerisine göre ampirik tedavide kullanım için uygun görülmemektedir (12).

Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler de tercih edilmektedir. Farklı çalışmalarda oral etkili olan sefuroksim direnci % 21.9 ile % 30.7 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Aynı çalışmalarda parenteral yolla kullanılan seftriakson direnci ise % 17.2 ile % 19.5 arasında saptanmıştır (5,9,10). Çalışmamızda saptadığımız oranlar ise sefuroksim için % 32 ve seftriakson için %27.8 olup bu gruptaki antibiyotikler ampirik tedavide öncelikle tercih edilebilecek ajanlar arasında düşünülmemektedir.

Aminoglikozit grubu antibiyotikler renal disfonksiyonu, immün yetmezliği ve gebelik durumu olmayan üriner sistem enfeksiyonlu kişilerde etkin bir şekilde kullanılabilir (6). Ülkemizde üropatojen E.coli suşlarıyla yapılmış bazı çalışmalarda gentamisin direnci % 15.6 ile % 53, amikasin direnci ise % 3 ile %23 arasında değişmektedir (2, 3, 13). Çalışmamızda bulunan direnç oranları amikasin için % 8 ve gentamisin için % 15.5 olup aminoglikozit grubu ilaçların oral formüllerinin olmadığı ve potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurularak ampirik tedavide kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Başlangıçta fosfomisin olarak adlandırılan Fosfomisin trometamin, ilk olarak 1969 yılında İspanya'da Streptomyces kültürlerinden elde edilmiştir (12). Fosfomisin trometamin bakterinin peptidoglikan sentezini engelleyerek hücresel bütünlüğünün bozulmasına yol açan fosfonik asit türevi bir antibiyotiktir (14). Günde tek doz oral alınımı ve yan etkilerinin az olması gibi kullanım avantajlarına sahiptir. Uzun yıllar ÜSE başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmış bir ajan olmasına rağmen, dünyada E.coli suşlarındaki direnç

oranları % 1 civarındadır (12). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda (3,14) bu antimikrobiyal ajana karşı hiç direnç saptanmazken, Kaçmaz ve ark. (15)'nin üropatojen 370 E.coli izolatında oral antibiyotiklerin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada % 4, Uzun ve ark.(13)'nin 561 E.coli izolatında yaptıkları çalışmada ise % 6.1 fosfomisin direnci bulunmuştur. Çalışmamızda bulduğumuz % 0.6 oranındaki düşük direnç literatürle uyumludur ve bu antimikrobiyal ajanın basit üriner enfeksiyonların ampirik tedavisinde ilk tercih olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Nitrofurantoin üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan düşük konsantrasyonda bakteriyostatik, yüksek konsantrasyonlarda bakterisit etkili bir antibakteriyel ajandır (16,17). Ülkemizde bulunan preparatının ucuz olması ve yapılan çalışmalarda bu antibiyotiğe karşı düşük oranda direnç saptanması avantajlarına karşılık, idrar ve böbrek dışındaki dokularda yeterli konsantrasyona ulaşamaması ve günde 4 doz kullanım gereksinimi gibi dezavantajlara da sahiptir (16). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda idrar örneklerinden üretilen E.coli suşlarında nitrofurantoin direncini Mengeloğlu ve ark. (14) % 21.9, Uğur ve ark. (2) % 18 oranında saptamışlardır. Kaçmaz ve ark. (15) ise üropatojen E.coli izolatlarındaki en düşük direnç oranını nitrofurantoin karşı ve % 2 olarak rapor etmişlerdir. Çalışmamızda nitrofurantoin direnci % 5.3 bulunmuş olup bu antibiyotik komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde önerilebilir.

Sonuç olarak geçmiş yıllarda üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sıkça kullanılan çeşitli antibiyotiklere karşı yüksek direnç oranları izlenmiştir. Bölgeden bölgeye değişen antibiyotik direnç oranlarının bilinmesi E.coli'nin etken olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde de yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada izlenen düşük direnç oranları sebebiyle fosfomisin ve nitrofurantoinin üropatojen E.coli bakterilerinin ampirik tedavisinde öncelikli olarak tercih edilebileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Kadanalı A. Üriner Sistem İnfeksiyonları. EAJM, 2006; 38: 119-123.
2. Uğur AR, Türk Dağı H, Tuncer İ, Fındık D, Arslan U. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Escherichia coli Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığı ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Oranı. ANKEM Derg 2013;27(1):13-18.
3. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli Escherichia coli suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. ANKEM Derg 2009;23(4):172-176.
4. Yamamoto S, Higuchi Y, Nojima M. Current therapy of acute uncomplicated cystitis. Int J Urol. 2010 May;17(5):450-6.
5. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılık durumları. Abant Medical Journal. 2012; 1(3): 129-135.
6. Coşkun Ö, Erdem H, Avcı A. Management of community-acquired acute bacterial cystitis in Turkey. Turk J Med Sci 2011; 41 (1): 149-157.
7. Leblebicioğlu H. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu: Etkenler ve antimikrobial direnç. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999; 3: 70-3.
8. Tekin A, Deveci Ö, Dal T, Tekin R, Özekinci T, Dayan S. Üropatojen Escherichia coli izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği. ANKEM Derg 2012;26(2):61-68.
9. Gözüküçük R, Çakıroğlu B, Nas Y. Toplum. Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni Olarak Saptanan Escherichia coli İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. JAREM 2012; 2: 101-3.
10. Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Gülmez S, Aygül K, İzci H, Berktaş M. Erişkin Yaş Grubu İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Escherichia coli Suşlarının Antimikrobiallere Duyarlılıkları. Van Tıp Dergisi: 12 (4):-232-235, 2005.
11. Rad AY, Bilge S, Fidan A. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli suşlarının siprofloksasin ve diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2008; 65 (3): 115-119.
12. Baylan O. Fosfomisin: Dünü, Bugünü ve Geleceği. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 311-321
13. Uzun A, Gülen D, Tanrıverdi Y, Kaya AD. Fosfomisin ve Bazı Antimikrobiyal Ajanların Üriner Escherichia coli İzolatlarına In Vitro Etkinliğinin Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2012; 25(2): 77-80.
14. Mengeloğlu FZ, Demircan F, Oduncu MK. İdrar Kültürlerinden Soyutlanan Escherichia coli izolatlarının fosfomisine karşı in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2011;25(2):99-102.
15. Kaçmaz B, Aksoy A, Sultan N. İdrar örneklerinden izole edilen Escherichia coli izolatlarında oral antibiyotiklere karşı direncin araştırılması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Derg 2007; 64(1):11-5.
16. Pullukçu H, Aydemir Ş, Işıkgöz Taşbakan M, Sipahi OR, Çilli F, Ulusoy S. Nitrofurantoinin idrar kültürlerinden soyutlanan Escherichia coli suşlarına in vitro etkinliği. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2007; 21 (4): 197-200.
17. İnci M, Yula E, Köksaldı Motor V, Davarcı M, Duran N, Kılınc Ç, İnci m. Nitrofurantoin ve Fosfomisin'in İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkeni Olan E. coli izolatlarına invitro etkinliği. Yeni Tıp dergisi 2013; 30(2): 75-78.