

Üriner Sistem İnfeksiyonu Etkeni *Escherichia coli* Suşlarındaki Antibiyotik Direncinin Kullanılan Antibiyotiklerle İlişkisi

Dr. Kemalettin AYDIN*, Dr. Serkan VOLKAN*,
Dr. İftihar KÖKSAL*, Dr. Recep ÖKSÜZ*,
Dr. Rahmet ÇAYLAN*, Dr. Bülent KARDEŞ*

* Karadeniz Teknik Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

ÖZET

Hastanede gelişen infeksiyonlardan sorumlu olan bakterilerin, hastane dışında gelişen infeksiyon etkenlerine göre daha dirençli olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda üriner sistem infeksiyonu olan 810 poliklinik hastasından ve 380 yatan hastadan izole edilen *E.coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumları ve bu direnç ile antibiyotiklerin hastanede kullanım oranları arasındaki ilişki incelendi.

Yatan hastalarda, poliklinik hastaları ile kıyaslandığında, 3. kuşak sefalosporinlerde yedi kat, aminoglikozidlerde iki-üç kat direnç artışı tesbit edilmiştir. Hastanede %42 oranı ile en yüksek oranda 3. kuşak sefalosporinler, %14 oranında aminoglikozidler kullanılmaktadır. Yapılan karşılaştırmada; hastanede en çok kullanılan antibiyotik gruplarındaki direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.00001$), düşük oranda kullanılan antibiyotik gruplarındaki direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bulgularımız, antibiyotiklere karşı gelişen direnç artışının sadece farklı direnç mekanizmalarına bağlı olmadığını,

aynı zamanda uygunsuz antibiyotik kullanımına da bağlı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *E.coli*, Antibiyotik Kullanımı, Direnç.

SUMMARY

The Relation between Antibiotic Usage and Antibiotic Resistance Patterns of *E.coli* Strains isolated from Urine Specimens.

It is well known that microorganisms responsible for hospital infections are more resistant to antibiotics than those for outpatient infections.

We investigated antibiotic resistance patterns of *E.coli* isolated from 810 outpatients with urinary tract infection, and 380 hospitalized patients with nosocomial urinary tract infection, and the relation between resistance patterns and antibiotic usage. In hospitalized patients, resistance to cephalosporins and aminoglycosides were 7 times and 3 times more common respectively than in outpatients. In our hospital, third generation cephalosporine and aminoglycoside usage was 42% and 14% respectively. The increase in resistance to the frequently used antibiotics was found as statistically significant ($p < 0.00001$) while the one to the infrequently used antibiotics was not ($p > 0.05$).

Our findings have showed that, the antibiotic resistance is not only due to the different resistance mechanisms, but also to the inappropriate antibiotic usage.

Key Words: *E.coli*, Antibiotic Usage, Resistance.

GİRİŞ

Mikroorganizmaların çeşitli mekanizmalarla antibiyotiklere karşı geliştirdikleri direnç, antimikrobiyal tedavide karşılaşılan önemli bir sorundur. Bu direnç oranları hastane içinde ve hastane dışında farklı olup, hastanede gelişen infeksiyonlarda daha yüksektir (1-3).

Çalışmamızda, üriner sistem infeksiyonu tanısı alan hastaların idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları ve bu direncin hastane içi ve hastane dışındaki durumu karşılaştırılmıştır. Ayrıca bu direnç artımının hastanede kullanılan antibakteriyel ajanlarla ilişkisi karşılaştırılması olarak tartışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma kapsamına alınan *E. coli* cinsi bakteriler Ocak 1994-1996 yılları arasında hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarına polikliniklerden ve servislerden, üriner sistem infeksiyonu ön tanılı hastalardan alınan idrar örneklerinden standart yöntemlerle izole edilen bakteriler arasından seçildi. Antibiyotik duyarlılık testi yapılmadan önce, elde edilen *E.coli* suşları API 32 E testi ile kontrolden geçirildi.

Poliklinik hastalarından izole edilen 810, yatan hastalardan izole edilen 380 *E.coli* suşunun standart disk diffüzyon testi ile antibiyotik duyarlılıkları araştırıldı. Kontrol suş olarak *E.coli*

ATCC 25922 kullanıldı. Duyarlılık testinde, tobramisin, netilmisin, amikasin, ofloksasin, norfloksasin, pefloksasin, siprofloksasin, sefadroksil, sefazolin, sefuroksim, sefaklor, sefoksitin, sefiksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sulbaktam/ampisilin, klavulanik asit/amoksisilin, trimetoprim/sulfametaksazolden oluşan 19 çeşit antibakteriyel ajan kullanıldı.

Hastanedeki direnç oranları ile hastanede kullanılan antibakteriyel ajanlar arasındaki ilişkiyi belirlemek için, hastanemiz eczanesinden, yatan hastalara kullanılmak üzere çıkışı yapılan antibakteriyel ajanlar belirlendi. Verilerin istatistiksel analizi ki-kare testi ile yapıldı.

BULGULAR

Poliklinik hasta idrarlarından elde edilen 810, yatan hasta idrarlarından elde edilen 380 *E.coli* suşunun aminoglikozidlere karşı direnç durumu incelendiğinde; yatan hastalarda aminoglikozid grubundaki direnç poliklinik hastalarına göre tobramisinde üç kat, netilmisin ve amikasinde iki kat daha yüksek tesbit edilmiştir. Bu direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 1).

Kinolon grubunda, yatan hastalardan izole edilen *E. coli* suşlarındaki direnç poliklinik hastalarından izole edilenlere göre bir ile dört kat yüksek tesbit edilmiştir. En yüksek direnç artışının ofloksasine karşı olduğu görülmüş olup, bu

Tablo 1 . Hastane Dışı ve Hastane Kaynaklı *E.coli* Suşlarının Aminoglikozidlere Direnç Durumu.

	Hastane dışı direnç		Hastane kaynaklı direnç		p
	n (dirençli suş)	%	n (dirençli suş)	%	
Tobramisin	60	7.4	78	20.5	<0.00001
Netilmisin	56	6.9	43	11.3	<0.05
Amikasin	32	3.9	38	10.0	<0.05

Tablo 2 . Hastane Dışı ve Hastane Kaynaklı *E.coli* Suşlarının Kinolonlara Direnç Durumu.

	Hastane dışı direnç		Hastane kaynaklı direnç		p
	n (dirençli suş)	%	n (dirençli suş)	%	
Ofloksasin	16	1.9	18	4.7	>0.05
Norfloksasin	8	1.0	13	3.4	>0.05
Pefloksasin	18	2.2	14	3.6	>0.05
Siprofloksasin	7	0.8	5	1.3	>0.05

direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 2).

3. kuşak sefalosporinlerde diğer kuşak sefalosporinlerden oldukça farklı olarak yedi kata varan direnç artışı gözlenmiştir. Bu direnç artışı istatistiksel olarak en anlamlı bulunanıdır ($p<0.00001$). Birinci kuşaktan sefazoline hastane içinde %49.2, hastane dışında %37.5 oranında direnç belirlenmiş olup, bu direnç sefalosporinler içindeki en yüksek direnç durumudur ($p<0.05$) (Tablo 3).

Sulbaktam/ampisilin, klavulanik asit/amoksisilin, trimetoprim/sulfametaksazoldeki direnç oranı hastane dışı ve hastane içi *E.coli* suşlarında hemen hemen aynı bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4).

Hastanemizde yatan hastalarda kullanılan antibakteriyel ajanların %80-85'i hastanemiz eczanesinden temin edilmektedir. Bu ajanların gruplara göre dağılımı tabloda özetlenmiştir (Tablo 5). Hastane eczanesinden temin edilerek

yatan hastalarda kullanılan antibakteriyel ajanlar içinde sefalosporinler toplam olarak %65 ile en fazla kullanılan grubu oluşturmaktadır. Toplam antibakteriyel ajanlar içinde 3. kuşak sefalosporinler %42'lik kullanım oranı ile en fazla kullanılan ajanlardır. Bu grupta özellikle seftriakson, seftazidim ve sefotaksim en sık kullanılanlarıdır. İkinci sıklıkta kullanılan 1. kuşak sefalosporinlerin %80'nini sefazolin oluşturmaktadır. Azalan sıklıkta aminoglikozidler (%14) ve kinolonların (%11) kullanıldığı tesbit edilmiştir. Yatan hastalarda toplam %3 oranı ile en az sıklıkta sulbaktam/ampisilin, klavulanik asit/amoksisilin, trimetoprim/sulfametoksazol türü ajanların kullanıldığı anlaşılmaktadır.

TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonlarının etyolojik ajanları içinde, %75-90 oranı ile *E. coli* suşları birinci sırada yer almaktadır. Hastane kaynaklı infeksiyonlarda bu oran daha düşük olmakla birlikte yine de birinci sırada *E. coli* suşları yer almaktadır (1-6). Fekal floradan orijin alan *E. coli* suşları;

Tablo 3. Hastane Dışı ve Hastane Kaynaklı *E.coli* Suşlarının Sefalosporinlere Direnç Durumu.

	Hastane dışı direnç		Hastane kaynaklı direnç		p
	n (dirençli suş)	%	n (dirençli suş)	%	
Sefadroksil	155	19.1	94	24.7	>0.05
Sefazolin	304	37.5	187	49.2	<0.05
Sefuroksim	146	18.0	99	26.0	<0.05
Sefaklor	148	18.2	108	28.4	<0.01
Sefoksitin	64	7.9	61	16.0	<0.01
Sefiksim	84	10.3	54	14.3	>0.05
Seftriakson	19	2.3	50	13.1	<0.00001
Sefotaksim	22	2.7	60	15.7	<0.00001
Seftazidim	38	4.6	63	16.5	<0.00005

Tablo 4. Hastane Dışı ve Hastane Kaynaklı *E. coli* Suşlarının Sulbaktam/Ampisilin, Klavulanik asit/Amoksisilin ve Trimetoprim/Sulfametaksazole Direnç Durumu.

	Hastane dışı direnç		Hastane kaynaklı direnç		p
	n (dirençli suş)	%	n (dirençli suş)	%	
Sulbaktam/Ampisilin	336	41.4	158	41.5	>0.05
Klavulanik asit/Amoksisilin	297	36.6	142	37.3	>0.05
Trimetoprim/Sulfametaksazol	375	46.2	183	48.1	>0.05

Tablo 5. Hastane Eczanesinden Temin Edilerek Yatan Hastalarda Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı .

Antibiyotik grupları	% (yüzde)
3. Kuşak Sefalosporinler (özellikle seftriakson, seftazidim, sefotaksim)	42
1. Kuşak Sefalosporinler (% 80 sefazolin)	16
Aminoglikozidler	14
Kinolonlar	11
2.Kuşak Sefalosporinler	7
Sulbaktam/Ampisilin, Klavulanik asit/Amoksisilin,	3
Trimetoprim/Sulfametaksazole ve diğerleri	7

fimbrial adhesinler, hemolizin ve aerobaktin gibi virulans faktörleri ile üriner sistem infeksiyonu gelişiminde önemli rol oynamaktadır (7-10).

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 (3,11). En sık görülen direnç mekanizması kromozomal veya plazmid kaynaklı beta-laktamazdır (12,13). Bu enzimlerin plazmidler aracılığı ile bakteriler arasında taşınması, direncin yayılmasına neden olmaktadır. Bu direnç artımında çeşitli direnç mekanizmalarının yanında uygunsuz doz ve endikasyonda antibiyotik kullanımının da önemli yeri vardır (6).

Çalışmamız sonuçları incelendiğinde, antibakteriyel ajanlara karşı oluşan dirençte diğer merkezlerde yapılan çalışmalarla farklılıklar ortaya çıkabilmektedir (2,3,14). Fakat beş yıl önce yine kliniğimiz tarafından yapılan çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir (5,6). Bu da antibiyotik direnç paterninin ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye hatta hastaneden hastaneye değişebileceği gerçeği yanında, değerlendirme ve kullanılan metod farklılığı ile de açıklanabilir.

Tablo 3 ve Tablo 5 beraber incelendiğinde yatan hastalarda en fazla direncin sefalosporinlerde görülmesi, farklı direnç mekanizmaları ile açıklanabileceği gibi, bu ilaçların yatan hastalarda en fazla kullanılan antibiyotikler olmasının bu dirence katkısı gözardı edilmemelidir. Sefalosporinlerden özellikle 3. kuşaklarda diğer kuşaklardan oldukça farklı olarak yedi kata varan bir direnç artışı gözlenmektedir. Bu direnç artışı 3. kuşak sefalosporinlerin hastanede kullanım ora-

nyla paralellik göstermektedir. Usluer ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada da yatan hastalarda tesbit edilen direnç artışı sonuçlarımızı destekler niteliktedir (2). Bu direnç artışının istatistiksel olarak da oldukça anlamlı bulunuşu antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermektedir ($p < 0.00001$). Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında, poliklinik hastalarının idrarlarından izole edilen *E. coli* suşlarının sefalosporinlere duyarlılığı benzer bulunmuştur (15). Bunların yanında üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnci, Yüce ve arkadaşları %30, Ay ve arkadaşları %9-22 arasında değişen oranlarda bildirmişlerdir (16,14).

Aminoglikozid grubunda direncin poliklinik hastalarına göre tobramisinde üç kat, netilmisin ve amikasinde iki kat daha fazla olduğu görülmektedir. Tobramisinde ($p < 0.00001$) daha belirgin olmakla birlikte tüm aminoglikozidlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p < 0.05$). Aminoglikozidlerdeki direnç artışı ile kullanılan antibiyotikler arasında büyük bir oranda ilişki vardır. Yıllar içindeki aminoglikozid direnç artışı ve bu direncin kullanılan antibiyotiğe bağlılığı literatürde de gösterilmiştir (17,18). Usluer ve arkadaşlarının (2) çalışmasında hastane kaynaklı *E. coli* suşlarında aminoglikozid direnci %25 düzeylerinde bildirilirken, Kılıç ve arkadaşlarının (15) çalışmasında en fazla gentamisine olmak üzere %45'lere varan direnç bildirilmektedir. Yüce ve arkadaşlarının üriner sistem infeksiyonu tanılı çocuk hastaların idrarlarından izole ettikleri *E.coli* suşlarında %80'lere varan aminoglikozid direnci bildirmeleri çalışmamız sonuçları ile farklılık göstermektedir(16). Bu farklılık hasta popülasyonunun farklılığına bağlanabilmektedir.

Kinolon grubunda bir ile dört kat oranında artış gösteren direnç, en fazla ofloksasinde tesbit edilmiştir. Bu durum; hastanemizde uzun zamandır en fazla kullanılan kinolonun ofloksasin olması ile açıklanabilir. Yaylı ve arkadaşlarının (19) %9 ofloksasin direnci, Cunney ve arkadaşlarının (20) poliklinik hasta idrarlarında %6 siprofloksasin direnci, Yalçın ve arkadaşlarının (21) hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole ettikleri *E. coli* suşlarında %15 ofloksasin, %13 siprofloksasin direnci bildirmeleri üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde kinolon kullanımının dikkatli yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sulbaktam/ampisilin, klavulanik asit/amoksisilin, trimetoprim/sulfometaksazol incelendiğinde direnç oranı hemen hemen aynı bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir. Köksal ve arkadaşlarının altı yıl önce aynı hastanede yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmişti (6). Ayrıca Kılıç (15), Yüce (16), Leblebicioğlu (22) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da benzer direnç oranları tesbit edilmiştir. Tablo 2 incelendiğinde bu antibiyotiklerin hastanede en az kullanılan antibiyotiklerden olduğu görülmektedir. Bu da bu antibiyotiklere hastane içinde gelişen direncin hastane dışındaki direnç ile aynı olmasını açıklamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma ile antibiyotiklere karşı gelişen direncin birçok mekanizma ile açıklanabileceğinin yanında, hastanelerde kullanılan antibiyotiklerin kullanım sıklığı ile direnç artışının paralellik gösterdiği kanıtlanmaya çalışılmıştır. Bunu hastanemizde kullanılan antibiyotiklerin sıklık oranı ile direnç oranındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesi desteklemektedir. Örneğin; en sık kullanılan 3. kuşak sefalosporinlerdeki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunurken ($p < 0.00001$), hastanede en az kullanılan antibiyotiklerdeki direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.05$). Tüm bunlar ışığında bakterilerin antibakteriyel ajanlara direnç geliştirmesinde, kullanılan antibiyotiklerin önemli oranda etkili olduğunu ve hastanelerde gelişen direnç oranının azaltılması için Hastane İnfeksiyon Kontrol Komiteleri'nin yanında Antibiyotik Kullanım Komiteleri'nin de kısa sürede oluşturularak antibiyotik kullanımını alışkanlıklarının düzenlenmesi, antibiyotiklere direnç gelişmesini önlemede ilk adım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Johnson CC. Definitions, classification and clinical presentation of urinary tract infections. Quest Ed: Donald Kaye. Medical Clinics of North America 1991;75(2):241-52.
2. Usluer G, Başbüyük N, Çolak H, Akşit F. Hastane veya hastane dışı enfeksiyonlara neden olan bazı gram negatif bakterilerin çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları. Mikrobiyol Bült 1993;27: 221-7.
3. Grüneberg RN. Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities, 1971-1992. J Antimicrobial Chemotherapy 1994;33(suppl)A:1-8.
4. Bryan CS, Reynolds KL. Community acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome. J Urol 1984;132:490-3.
5. Köksal İ. İdrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumları. Ankem Derg 1988;2(4):303-7.
6. Köksal İ, Mocan H, Berkmen E, Saltoğlu N. Üriner sistem infeksiyonu olan çocukların idrarlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiyol Bült 1990;24:241-7.
7. Stamm WE, Mootan TM, Johnson JR, Johnson C, Stapleton A, Roberts PL, Moseley SL, Fihn SD. Urinary tract infections. From pathogenesis to treatment. J Infect Dis 1989;159:400-6.
8. Abacıoğlu H, Yuluğ N. *Escherichia coli* hemolizinin: Salınım kinetiği ve sitotoksik etkisi. Mikrobiyol Bült 1993;27:284-93.
9. Karabiber N, Türet S. Üriner ve fekal kaynaklı *Escherichia coli* suşlarında mannoz-rezistan hemagglütinasyon (MRHA), Tip 1 fimbriya ve hemoliz yapma özelliklerinin araştırılması. Mikrobiyol Bült 1992;26:12-16.
10. Tunçkanat F. Üriner sistem infeksiyonu patogenezinde virulans faktörleri. Klimik Derg 1993;6(1):3-5.
11. Akova M, Sungur C, Uzun Ö, Hayran M, Gür D, Akalın E. Hastane infeksiyonu opportunist gram negatif çomaklar. 32-6 Çetin ET (editör) 1. Türk Hastane İnfeksiyonu Kongre Kitabı. Omsaş Ofset AŞ. İstanbul. 1992.
12. Sanders CC. β -lactamases of gram negative bacteria: new chakenges for new drugs. Clin Infect Dis 1992;14:1089-99.
13. Livermore DM. Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. Scand J Infect Dis 1991;Supp 178:7-16.
14. Ay S, Yılmaz M, Aşçı Z, Barlas H. İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının pefloksasin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılığı. Klimik Derg 1992;5(1):39-40.
15. Kılıç H, Karahan M. İdrar yolu infeksiyonlarında izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Mikrobiyol Bült 1991;25:28-35.
16. Yüce A, Yücesoy M, Yuluğ N. Üriner sistem infeksiyonu kuşkulu çocukların idrarlarından soyutlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. İnfeksiyon Der 1995;9(3):277-80.

17. Gür D, Kocagöz T, Akalın HE. Gram negatif nozokomiyal bakteriyemi etkenlerine karşı çeşitli antibiyotiklerin in vitro etkinliği. Mikrobiyol Bült 1992;26:233-41.
18. Mylotte JM. Gentamicin resistance among gram-negative bacillary blood isolates in a hospital with long-term use of gentamicin. Arch Intern Med 1987;147:1642-4.
19. Yaylı G, Şahan NO, Göksoy YD, Kuzu İ, Özer S. Polikliniğe başvuran hastalardan izole edilen üriner patojenlerde direnç ve empirik tedavi seçenekleri. Klimik Der 1994;1:37-9.
20. Cunney RJ, Mc Nally RM, Mc Namara EM, Ansari N, Smyth EG. Susceptibility of urinary pathogens in a Dublin teaching hospital. Ir J Med Sci 1992;161:623-5.
21. Yalçın AN, Bakır M, Dökmetaş İ, Bakıcı MZ, Bener F, Aydın BS. Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları. Klimik Der.1995;8(3):127-9.
22. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Saniç A, Büyükalpelli R. İdrar kültürlerinden izole edilen gram negatif basillerin beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklere duyarlılıklarının karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült 1994;28:218-22.

YAZIŞMA ADRESİ:

Y.Doç.Dr.Kemalettin AYDIN

K.T.Ü.Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

TRABZON