

Escherichia coli Suşlarından Siprofloksasin, Sefotaksim ve İmipeneme Karşı Üç Farklı Zaman Aralığında Elde Edilen Direnç Oranlarının Karşılaştırılması

A Comparison of The Resistance Rates Obtained in The Three Different Time Intervals in *Escherichia coli* Strains Against Ciprofloxacin, Cefotaxime and Imipenem

Selahattin ATMACA*, Tuncer ÖZEKİNCİ*, Nida ÖZCAN*, Kadri GÜL*

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Amaç: *Escherichia coli* ülkemizde hem hastane hem de toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında en sık izole edilen etkenidir. Laboratuvarımızda *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarıyla ilgili farklı zamanlarda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışma ile 1997-2014 yılları arasında idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2014 yılında idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının siprofloksasin, sefotaksim ve imipeneme karşı elde edilen direnç oranları 1997 ve 2006 yıllarında aynı laboratuvarında elde edilen direnç oranları ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 2006 yılında siprofloksasine %44 olan direnç oranı, 2014'te %38 (p: 0.367); %49 olan sefotaksim direnci seftazidim olarak %53 (p: 0.462) ve %4 olan imipenem direnci %0,7 (p: 0.056) olarak belirlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak bölgesel verilerin sistematik olarak değerlendirilmesiyle oluşan bilgi birikiminin, uygun antibiyotik seçiminde ve gereksiz antibiyotik kullanımın önlenmesinde değer taşıyacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: direnç değişimi, *Escherichia coli*, üriner infeksiyon

ABSTRACT

Introduction: *Escherichia coli* is the most frequently isolated microorganism from both community-acquired and nosocomial urinary tract infections in Turkey. The studies concerning antibiotic susceptibility of *E. coli* have been published time to time by our laboratory. The aim of this study was to evaluate the antibiotic resistance patterns of *E. coli* strains isolated from urine cultures between 1997-2014.

Material and Methods: In this study, the resistance rates estimated for *E. coli* strains against ciprofloxacin, cefotaxime and imipenem in 2014 were compared against the resistance rates obtained in the same laboratory between 1997 and 2006.

Results: From the year 2006 to 2014 antibiotic resistance rates of *E. coli* against ciprofloxacin, cefotaxime, and imipenem changed (44% vs 38; 49% vs 53% (ceftazidime), and 4% vs 0.7%, (p=0.367, p=0.462, and =0.056, respectively).

Discussion and Conclusion: In conclusion, information obtained by systematic evaluation of regional data will be valuable for the determination of optimal antibiotic regimens in the prevention of unnecessary antibiotic use.

Keywords: resistance change, *Escherichia coli*, urinary infection

GİRİŞ

Escherichia coli bakterisi üriner sistem infeksiyonlarının (ÜSİ) %90'ından fazlasından sorumlu bir etkenidir⁽¹⁾. ÜSİ'nin tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı diğer üropatojen bakterilerde olduğu gibi *E. coli* suşlarında da artan antibiyotik direncine ve tedavi başarısızlıklarına

yol açmaktadır⁽²⁻⁵⁾.

ÜSİ'lerde en sık izole edilen bir bakteri olarak *E. coli*'nin antibiyotik direnç prevalansı hakkında kapsamlı bilgiler etkili antibiyotik seçimi, doğru ampirik tedavi rehberlerinin ortaya konması açısından önemlidir⁽⁶⁻⁸⁾.

Alındığı tarih: 28.03.2016

Kabul tarihi: 05.05.2016

Yazışma adresi: Tuncer Özekinci, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 21280 Diyarbakır

e-posta: tozekinci@gmail.com

Çalışmamızda, toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından 2014 yılında izole edilen suşların 3 antibiyotiğe (siprofloksasin, sefotaksim, imipenem) karşı elde edilen direnç oranları, 1997 ve 2006 yıllarında laboratuvarımızda saptanmış olan direnç oranları ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2014 yılı içerisinde laboratuvarımızda idrar örneklerinden izole edilen toplum kökenli 417 *E. coli* suşu dahil edilmiştir. İzole edilen bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları PHOENIX (Becton Dickinson Diagnostic Instrument System, Spark Md, USA) otomatize sistemde yapılmıştır^(9,10). 1997 yılı I. dönem, 2006 yılı II. dönem ve 2014 yılı III. dönem olarak tanımlanmış olup, I ve II. dönemde 2. Jenerasyon sefalosporinlerden sefotaksime karşı elde edilen direnç oranları, III. dönemde kullanılan antibiyogram panelinde sefotaksim olmaması nedeni ile yine 2. Jenerasyon bir sefalosporin olan seftazidim oranı ile karşılaştırılmıştır. I. ve II. dönem izole edilen direnç oranları disk difüzyon yöntemi ile III. dönem suşlarının direnç oranları ise otomatize sistemle elde edilmiştir.

İstatistik değerlendirmeler ki-kare ve Fisher'in kesin testleri ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

2014 yılında poliklinik hastası olarak laboratuvarımıza başvuran idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının siprofloksasin, sefotaksim ve imipenem karşı elde edilen direnç oranları (dönem III), bu direnç oranlarının 2006 yılı direnç oranları ile (dönem II) karşılaştırılması ve bunların istatistiksel sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu tablo-

da 1997 ve 2006 yılları arasında elde edilen direnç oranları ve bu oranların istatistiki karşılaştırılmaları da verilmiştir. I. ve II. dönem çalışmalarında elde edilen sonuçlar disk difüzyon yöntemi ile III. dönem direnç oranlarının ise otomatize sistemden elde edilen sonuçlar olduğu belirtilmiştir. Ayrıca I ve II. dönemde sefotaksim direnç oranı III. dönemde kullandığımız otomatize sistem panelinde sefotaksim bulunmadığından bu karşılaştırma 2. kuşak bir sefalosporin olan seftazidim direnci ile yapılmıştır.

2006 ve 2014 yıllarında üç antibiyotik için elde edilen direnç oranları ki-kare testi ile karşılaştırılmış ve direnç değişim oranları arasında anlamlı değerler elde edilememiştir. Ayrıca imipenem direnç oranları 2. kez Fisher'in kesin testi ile de yinelenmiş ve yine anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p=0,056)

Tablo 2'de izole edilen 417 *E. coli* suşunun kadın ve erkek olarak dağılımının yanı sıra, 4 ayrı yaş grubu ve bu yaş gruplarına göre suşların dağılımı gösterilmiştir. Bu dağılımda kümülatif olarak kadın hastalardan gelen materyallerin ve dolayısıyla izole edilen suşlarının erkelere oranla daha fazla (%75) olduğu saptanmıştır. İzole edilen suşların hem kadınlarda hem de erkeklerde 0-18 ve >51 yaş ve üstü gruplarda diğer gruplara göre daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 2. İzole edilen *E. coli* suşlarının kadın, erkek ve yaş grubuna göre dağılımı.

Yaş	Kadın	Erkek	Toplam
0-18	110 (%35)	27 (%26)	137 (%33)
19-35	56 (%18)	9 (%9)	65 (%16)
36-50	42 (%13)	9 (%9)	51 (%12)
>50	105 (%33)	59 (%57)	164 (%39)
Toplam	313 (%75)	104 (%25)	417 (%100)

Tablo 1. Üç farklı dönemde izole edilen *E. coli* suşlarında üç antibiyotiğe direnç.

Antibiyotik	I. dönem 1997		II. dönem 2006		Değişim %	III. dönem 2014*		Değişim %
	n	%	n	%		n	%	
Siprofloksasin	22/86	26	35/80	44	+18 (p<0,05)	160/407	38	-6 (p<0,367)
Sefotaksim	20/86	23	39/80	49	+26 (p<0,01)	222/417	53	+4 (p<0,462)
İmipenem	0/86	0	3/80	4	+4 (p<0,05)	3/417	0,7	-3.3 (p<0,056)

*Bu dönemde sefotaksim direncine karşılık seftazidim direnç oranı alınmıştır.

Tablo 3. *E. coli* suşlarının farklı yaş gruplarına göre antibiyotiklere direnç oranları.

Yaş	SEFTAZİDİM				CIP				İMİPENEM		
	S (%)	I (%)	R (%)	Toplam	S (%)	I (%)	R (%)	Toplam	S (%)	R (%)	Toplam
0-18	60 (44)		77 (56.2)	137	110 (80)		27 (20)	137	136 (99)	1 (1)	137
19-35	45 (69)	1 (2)	19 (29)	65	52 (80)	1 (1.5)	12 (18)	65	65 (100)	-	65
36-50	25 (49)	1 (2)	25 (49)	51	27 (53)		24 (47)	51	50 (99)	1 (1)	51
>50	63 (38)		63 (38)	164	67 (41)		97 (60)	164	163 (99)	1 (1)	164
Toplam	193 (46)	2 (0.4)	101 (61)		256 (61)	1 (1)	160 (38)		414 (99)	3 (1)	

Ayrıca Tablo 3'te bu 4 farklı yaş gruplarından izole elde edilen direnç oranlarına totalde bakıldığında (kadın, erkek) seftazidimde %61,5 ile 51 yaş ve üstü, siprofloksasinde yine %59,8 ile 51 yaş ve üstü, imipenemde ise hiçbir yaş grubunda ciddi bir direnç oranı ile karşılaşılmasıdır.

TARTIŞMA

Ülkemizde yapılan çalışmalarda idrar kültürlerinde izole *E. coli* suşlarının direnç durumuna bakıldığında Güneydoğu Anadolu bölgesinin birçok antibiyotik direnç oranı bakımından diğer 6 bölgeye göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Aykan ve Çiftçi'nin derlediği Türkiye'nin 7 bölgesinden idrardan izole edilen *E. coli* suşlarına karşı 15 antibiyotik bölgesel direnç durumu incelendiğinde 10 antibiyotik direnç oranının bölgemiz açısından Türkiye ortalamasının üzerinde olduğu tespit edilmiştir⁽¹¹⁾. Bölgemizin sosyoekonomik yapısı göz önüne alındığında bilinçsiz antibiyotik kullanımının yanı sıra duyarlılık verilerinin yeterince değerlendirilmeden hekimin tedavi amaçlı antibiyotik seçimi direnç gelişiminin nedenleri arasında sayılabilir. Bu anlamda bölgesel olarak farklı zaman aralıklarında mevcut antibiyotik verilerinin düzenli sürveyansının hem uygun antibiyotik seçimine hem de bölgemizde antibiyotik direnç oranlarının artmasını önlemede yardımcı olacağı değişik çalışmalarla gösterilmiştir⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Dünya genelinde antibiyotik direncinin, coğrafik olarak anlamlı değişiklikler gösterdiği bildirilmiş, çalışmalarda en düşük antibiyotik duyarlılık oranlarının Latin Amerika ülkelerinde olduğu, bunu Asya-Pasifik ve Avrupa ülkelerinin izlediği görülmüştür⁽¹⁵⁾. Amerika ve Avrupa verileri irdelendiğinde, Amerika'daki direnç oranları Kanada'daki merkezlerden İspanya ve Portekiz'deki oranlar ise diğer

Avrupa ülkelerinden yüksek olduğu saptanmıştır. Yalnızca farklı coğrafik alanlarda değil, belli alanlarda zaman içinde de antibiyotik dirençlerinde ciddi farklılıklar görüldüğünü ileri süren araştırmacılar, hasta popülasyonu, hastaneler, önceden kullanılan antibiyotiklerin direnç profilini etkilediğini belirtmişlerdir.⁽¹⁶⁾

ÜSİ'de siprofloksasin direnci Avrupa uluslararası direnç sürveyansı verilerinde %0-14,7, ABD'de %2-5, Kanada'da %1,2⁽¹⁷⁾ iken ülkemizde yedi bölgenin siprofloksasin ortalaması %24,65, Güneydoğu Anadolu bölgesi ortalaması ise %44,7 olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

İngiltere'de direnç artışına dikkat çeken farklı bir çalışmada; 1998-2010 arasında siprofloksasin dirençli *E. coli* suşlarının 10 kat arttığı bildirilmiş⁽¹⁶⁾, Almanya'da sürekli sürveyans verilerinde 1994-2004 arasında üroloji servisinde yatan hastalardan alınan kültürlerde ise siprofloksasin direncinin %4'den %12'ye çıktığı⁽¹⁸⁾ 2012 yılında bu oranın %8,7 olduğu saptanmıştır⁽¹⁹⁾.

Çalışmamızda 1997, 2006 ve 2014 verilerimiz değerlendirildiğinde, 1997 ve 2006 yılında elde ettiğimiz direnç oranlarının disk difüzyon yöntemi ile 2014 yılında elde edilen direnç oranlarının ise otomatize sistemde elde edildiği, 1997 ve 2006 yılında 2. kuşak bir sefalosporin olan sefotaksim yerine, mevcut antibiyotik otomatize sistemin panelinde bulunmadığından, aynı kuşak bir antibiyotik olan seftazidim direnç oranı ile karşılaştırıldığı belirtilmiştir. 1997 ve 2006 dönemler çalışmamızdaki iki antibiyotikteki (sefotaksim ve siprofloksasin) direnç değişimi anlamlı iken imipenemdeki direnç değişimi anlamsız, 2006 ve 2014 yıllarında elde edilen direnç değişimi oranları ise üç antibiyotik içinde anlamsız olarak bulunmuştur. Bu iki periyotta direnç değişim oranlarının

anlamsız olması olumlu bir sonuç olup, bunun 2004 yılından sonra İnfeksiyon Kontrol Komiteleri'nin kurulması ve benzeri çalışmaların antibiyotik kullanımını sınırlamada direnç değişim oranlarının artması anlamında olumlu katkı yaptığı kanısındayız.

Ertürk ve ark. (20) 2012'deki bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda en sık izole edilen Gram negatif bakterilerden *Pseudomonas* suşlarını bulurken 2. sırada *E. coli* suşlarını izole etmişlerdir. İzole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarına bakıldığında seftazidime %31, imipenem %7 ve siprofloksasine ise %31 oranında direnç bulmuşlardır. Çalışmamızda seftazidime %53, imipenem %0,7, siprofloksasine ise %38 direnç oranı tespit ettik. İki çalışma sonucu karşılaştırıldığında imipenem ve siproflaksasinden elde edilen direnç oranları yakın olmasına rağmen, seftazidim direnç oranı farklılık göstermektedir

Doğan ve ark. (2) 2013 yılında çocukların idrar örneklerinden yaptıkları çalışmada en sık izole edilen bakteri türünü *E. coli* olarak belirtirken, seftazidime %99,1, imipenem ise %100 oranında duyarlılık tespit etmişlerdir. Çalışmamızda 18 yaş altı grupta seftazidime duyarlılık oranı çok daha düşük %43,7, imipenem de ise %99,2 gibi yakın bir oran bulunduğu görülmektedir. Ertürk ve Doğan'ın çalışmalarında, seftazidime karşı elde edilen direnç oranlarının elde ettiğimiz %53'lük direnç oranından çok daha düşük olduğu görülmektedir. Seftazidim 3 çalışma arasında duyarlılık yüzde oranlarının farklılığı bölgesel olabileceği gibi antibiyotik duyarlılık yöntemlerin farklılığı ile ilgili olabilir.

Aykan ve ark. (11) 2013 yılında yaptıkları derlemede Türkiye'de farklı bölgelerden idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının farklı antibiyotiklere direnç durumu, farklı yıl peryotlarında gösteren geniş bir çalışmada, çalışmamızı ilgilendiren antibiyotikler anlamında, Güneydoğu Anadolu bölgesinde siprofloksasin için Türkiye ortalamasının yaklaşık iki katı ve üstünde direnç oranlarının bildirildiği, Türkiye geneli siprofloksasin ortalaması %24,65 iken, Güneydoğu Anadolu bölgesi için %44,7 olduğu, çalışmamızda ise bu oran 1997'de %26, 2006'da %44, 2014'te ise %38 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada, imipenem Türkiye ortalaması %2,8 iken bölgemizde %4,3 olarak tespit edilmiş, çalışmamızda

ise imipenem direnci 1996'da %0, 2004'de %4 2014'te ise %0,7 gibi düşük bir oran olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, bölgesel ve zamansal antibiyotik duyarlılık verilerinin düzenli sürveyansı, bu sonuçlara göre uygun antibiyotik seçimi, bölgesel antibiyotik direnç oranlarının artmasını önlemede etkili olacağı düşünülmüştür. Ayrıca bunun sağlanması için dirençli suşların yayılımını önlemek amacı ile dikkatli antibiyotik kullanımı politikaları belirlenmeli ve dirençli suşların ortaya çıkmasına engel olunmaya çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Chomarat M.** Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(4):483-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00281-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00281-8)
2. **Doğan M, Aydemir Ö, Feyzioğlu B, Baykan M.** Çocukların idrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2013;27(4):206-12.
3. **El Bouamri MC, Arsalane L, Kamouni Y et al.** Current antibiotic resistance profile of uropathogenic *Escherichia coli* strains and therapeutic consequences, *Progres En Urologie* 2014;24(16):1058-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2014.09035>
4. **Senneby E, Petersson AN, Rasmussen M.** Epidemiology and antibiotic susceptibility of aerococci in urinary cultures, *Diag Microbiol and Infec Dis* 2015; 81(2):149-51. <http://dx.doi.org/10-16/j.diagmicrobio.2014.11.009>
5. **Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S.** *Escherichia coli* Suşlarında on yıl (1996-2006) ara ile antibiyotiklere direnç, *ANKEM* 2006;20(4):226-8.
6. **Taşbakan M, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S.** Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 2004;18(4):216-9.
7. **Mazzulli T.** Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs), *Canadian J Urology* 2012;19(1 Supp):42-8.
8. **Uğur RA, Türkdagi H, Tuncer İ, Fındık U, Arslan U.** İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranı, *ANKEM Derg* 2013;27(1):13-8.
9. **Carroll KC, Brian D, Anita P, et al.** Evaluation of the BD phoenix automated microbiology system for identification and antimicrobial susceptibility testing of Enterobacteriaceae, *J Clin Microbiol* 2006;44(10):3506-9. <http://dx.doi.org/10.1128/JJM.00994-06>
10. **Lee KK, Kim ST, Hong KS et al.** Evaluation of the phoenix automated microbiology system for detecting extended-spectrum beta-lactamase in *Escherichia coli*, *Klebsiella* species and *Proteus mirabilis*, *Korean J Lab*

- Med* 2008;28(3):185-90.
<http://dx.doi.org/10.3343/kjlm.2008.28.3.185>
11. **Aykan SB, Ciftci İH.** Türkiye’de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: Bir meta-analiz, *Mikrobiyol Bult* 2013; 47(4):603-18.
<http://dx.doi.org/10.5578/mb.6383>
 12. **Dağlar D, Demirbakan H, Yıldırım C ve ark.** İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(3): 189-94.
 13. **Karadeniz A.** Üropatojenlerde güncel direnç durumu, *ANKEM Derg* 2014;28(Ek 2):236-43.
 14. **Kutlu SS, Kutlu M.** Didim’de üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(2): 81-3.
 15. **Ghorbani A, Ehsanpour A, Roshanzamir N, Omidvar B.** Alterations in antibiotic susceptibility of urinary tract infection pathogens, *J Nephropathology* 2012;1(1):43-8
<http://dx.doi.org/10.5812/jnp.8>
 16. **Gupta K, Hooton T, Naber M, Kurt G, et al.** International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases, *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(5):103-20.
<http://dx.doi.org/10.1093/jid/jiq257>
 17. **Mandal J, Acharya NS, Buddhapriya, D, Parija SC.** Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*, *Indian J Med Rese* 2012; 136(5):842-9.
 18. **Wagenlehner FME, Naber KG.** Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis, *Clin Microbiol and Infec* 2006;12(3): 67-80.
 19. **Schmiemann G, Gagyor I, Hummers-Pradier E, Bleidom J.** *BMC Urol* 2012;12:33
<http://dx.doi.org/10.1186/1417-2490-12-33>
 20. **Ertürk A, Çiçek AC, Köksal E, Köksal SZ, Özyurt S.** Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2012;26(1): 1-9.