

ESCHERICHIA COLI VE ANTİBAKTERİYEL AJANLARIN İN VİTRO ETKİNLİĞİ

Escherichia coli and in vitro efficiency of antibacterial agents

Oğuz EKMEKÇİOĞLU¹, Deniz DEMİRCİ², Uğur YILMAZ², Bülent SÜMERKAN³

Özet

Amaç: Antibakteriyel ajanların *Escherichia coli* kökenlerine karşı in vitro etkinliğini değerlendirmek

Materyal ve Metot: 1994 - 1997 yılları arasında polikliniğimize başvuran ya da servisimize yatırılan hastaların, yatışlarından itibaren iki gün içerisinde idrarlarında üreyen *E. coli* kökenlerine karşı antibakteriyel ajanların etkinlikleri in vitro şartlarda disk difüzyon yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Sulbaktam-ampisilin ve ko-trimoksazole karşı yüksek oranda direnç söz konusu idi. Norfloksasine karşı 1997'de 1995'e göre anlamlı direnç artışı gözlemlendi. Siprofloksasine karşı %11 oranında direnç vardı.

Sonuç: Üriner enfeksiyonlarda sık kullanılan bazı antibiyotiklere karşı *E. coli*'nin direnç oranı yüksekti. Florokinolonlara karşı direnç artışının uyarıcı olması gerektiği düşünüldü. Direnç sorununu azaltmak için enfeksiyon hastalıklarının tedavisi açısından hekim ve hastaların bilinçlendirilmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Direnç, *Escherichia coli*, Üriner sistem enfeksiyonu

Abstract

Purpose: To evaluate the in vitro efficiency of various antibacterial agents against *E. coli* strains.

Material and methods: The isolated *E. coli* strains from the urine specimens of the patients who referred to our outpatient clinic or who were in their first two days of hospitalization were studied in vitro with disk-diffusion technique in order to evaluate the efficiencies of some antibacterial agents. The evaluated specimens had been collected between 1994 and 1997.

Results: *E. coli* was highly resistant against sulbactam-ampicillin and co-trimoxazole. There was significantly increased resistance against norfloxacin in 1997 specimens when compared with those of 1995. The resistance against ciprofloxacin was 11 % in 1997 specimens.

Conclusion: There was a high ratio of resistance against some commonly used antibiotics for urinary tract infections. Increasing resistance against fluoroquinolones might alert the physicians for proper usage of antibiotics. To reduce the resistance of microorganisms against antimicrobial agents both the doctors and the patients must be educated for the treatment of infections.

Key Words: *Escherichia coli*, Resistance, Urinary tract infections

Toplumda solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık idrar yolu enfeksiyonları görülmektedir (1). Kadınların en az %20'sinde yaşamları boyunca bir üriner enfeksiyon görülür ve bunların çoğu komplike olmayan sistit vakalarıdır (2). Üriner enfeksiyon gelişen hastaların çoğunda etken gram negatif basillerdir. Ürolojik anomalisi ya da taşı

bulunmayan hastane dışındaki hastalarda akut üriner enfeksiyon etkeni olarak %85 oranında *Escherichia coli* (*E. coli*) izole edilir (3).

Her yıl bir çok antibakteriyel ajan kullanıma sunulmaktadır. Hangisini, nasıl kullanmamız gerekir? Bu sorulara yanıt bulmak amacıyla toplumda en sık rastlanan üriner enfeksiyon etkeni *E. coli* kökenlerinin yıllar içinde antibakteriyel ajanlara karşı direnç geliştirme oranlarını inceleyerek üriner enfeksiyonla karşılaşıldığında bölgemizde hangi antimikrobiyal ajanların ampirik olarak kullanılabileceğini araştırdık.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Üroloji. Y.Doç.Dr.1, Uzm.Dr.2, Mikrobiyoloji. Doç.Dr.3.

Geliş tarihi: 7 Ağustos 1998

MATERYAL VE METOD

1994 - 1997 yılları arasında polikliniğimize başvuran ya da servisimize yatırılan hastaların, yatışlarından itibaren iki gün içerisinde idrarlarında üreyen *E. coli* kökenlerine karşı antibakteriyel ajanların etkinlikleri değerlendirildi. Duyarlılık durumları disk difüzyon yöntemiyle duyarlı veya dirençli olarak saptandı.

İstatistiksel değerlendirme ki-kare testleriyle yapıldı.

SONUÇLAR

İzole edilen *E. coli*'lerin yıllara göre dağılımı Tablo I'de, çalışılan antibakteriyel ajanlar ve mikroorganizmanın duyarlı ya da dirençli olduğu sayılar ve yüzdeleri Tablo II'de gösterildi. İstatistiksel farklılık bulunan değerlendirmeler tablo altında gösterildi.

Değerlendirilen antibiyotiklerden ampicilin-sulbaktama karşı %30 civarında direnç söz konusuydu. Kloramfenikole karşı direnç 1996 yılında 1995 yılına göre yüksek olarak bulundu ($\chi^2=5.0$, $p=0.03$). Değerlendirme yapılan yıllar arasında ko-trimoksazolün etkinliği %49 ile %65.5 arasında değişen oranlarda düşük olarak bulundu ve direnç oranı 1994 yılında 1995 yılına göre ($\chi^2=5.8$, $p=0.02$), 1996 yılında 1995 yılına göre ($\chi^2=9.9$, $p=0.002$), 1997 yılında 1995 yılına göre ($\chi^2=5.9$, $p=0.01$) anlamlı derecede fazlaydı. Norfloksasine karşı direnç gelişimi 1995 yılına göre 1997 yılında anlamlı derecede yüksekti ($\chi^2=4.5$, $p=0.03$).

Tablo I. 1994-1997 yıllarında izole edilen *E. coli* sayıları

Yıl	sayı (n)
1994	198
1995	191
1996	185
1997	286

TARTIŞMA

A.B.D.'de kadınlardaki sistit nedeniyle yılda yaklaşık beş milyon doktor muayenesi yapılmaktadır (4). Ülkemizde ise en az yarım milyon kadının sistit nedeniyle doktora başvurduğunu ve bir o kadarının da eczanelerden ya da evdeki ilaçlarından yararlanma ihtimali olduğunu tahmin edebiliriz. Ampirik olarak kullanacağımız antibiyotığın faydalı olmaması halinde morbidite ve ekonomik külfet artabilecektir. Bize başvuran hastalar için ampirik olarak seçebileceğimiz antibiyotikleri belirlemek amacıyla antibiyogram verilerini değerlendirdik.

Stamm ve Hooton'un derlemesinde (5), basit sistite neden olan mikroorganizmalarda ko-trimoksazole karşı direncin %5-15 arasında olduğu, bölgelere göre değişim gösterdiği ve A.B.D genelinde artma eğiliminde olduğu, nitrofurantoinine karşı %15-20 ve florokinolonlara karşı ise halen %5'in altında bulunduğu bildirilmiştir. Ko-trimoksazole karşı bölgemizdeki direnç %50'lere yakın olarak saptanmıştır. Bu durum tahminen ülkemizdeki düzensiz, hatalı ve reçetesiz ilaç kullanımının sıklığına bağlıdır. Her ne kadar ko-trimoksazolün idrar konsantrasyonu yüksekse de yüksek direnç nedeniyle ampirik kullanımı tedavide başarı oranımızı düşürebilecektir. Bir üriner antiseptik olan nitrofurantoinin etkinliği ise Stamm ve Hooton'un (5) çalışmasına göre çok yüksektir ancak, günde dört kez ve bir hafta süreyle kullanılması gereken bu ilacın hastalar tarafından düzenli ve yeterli kullanılabilmesi güç gibi görünmektedir. Çalışmamızda 1997 yılında florokinolonlardan siprofloksasine karşı %11 oranında dirençlilik söz konusudur. Norfloksasine karşı 1997 yılında 1995 yılına göre anlamlı derecede yüksek bir direnç saptanmıştır. Bu bulgular ülkemizdeki antibiyotiklerin yanlış kullanımının boyutları göz önüne alınırsa yakın zamanda daha dirençli *E. coli* kökenlerinin ortaya çıkacağını ve florokinolonların da ampirik tedavi için etkisiz kalabileceğini düşündürmektedir. Yurtdışında yapılan çalışmalarda da florokinolonlara karşı direncin artık problem olmaya başladığı ve kullanımının kısıtlanması gerektiği düşünülmektedir (6). Direnç gelişimi bu şekilde sürerse gelecek 10-15 yılda basit sistitin tedavisini bazı hastalarda parenteral olarak yapma olasılığı söz konusudur.

Tablo II. 1994-1997 yıllarında izole edilen *E coli* kökenlerinin duyarlılık ve direnç durumları

	Yıl	Hassas		Dirençli		Toplam n
		n	%	n	%	
Antibiyotik						
Ampisilin+	1994	130	72.3	50	27.8	180
sulbaktam	1995	81	75.7	26	24.3	107
	1996	117	71.3	47	28.7	164
	1997	187	67.3	91	32.7	278
Ko-trimoksazol*	1994	103	53.1	91	46.9	194
	1995	112	65.5	59	34.5	171
	1996	88	48.9	92	51.1	180
	1997	149	53.8	128	46.2	277
Kloramfenikol**	1995	108	76.6	33	23.4	141
	1996	44	61.9	27	38.1	71
Sefaklor	1994	179	93.7	12	6.3	191
	1995	146	88.5	19	11.5	165
	1996	25	96.2	1	3.8	26
Sefuroksim	1995	30	93.7	2	6.3	32
	1996	57	96.6	2	3.4	59
	1997	55	93.2	4	6.8	59
Seftazidim	1994	130	98.5	2	1.5	132
	1995	52	98.1	1	1.9	53
Seftriakson	1995	119	99.2	1	0.8	120
	1996	87	100.0	0	0.0	87
	1997	190	99.5	1	0.5	191
Sefixim	1995	19	100.0	0	0.0	19
	1996	88	98.9	1	1.1	89
Amikasin	1994	72	100.0	0	0.0	72
	1996	54	100.0	0	0.0	54
Gentamisin	1994	193	98.9	2	1.1	195
	1996	114	95.8	5	4.2	119
	1997	230	96.2	9	3.8	239
Netilmisin	1994	41	100.0	0	0.0	41
	1995	187	100.0	0	0.0	187
	1996	91	100.0	0	0.0	91
	1997	231	99.6	1	0.4	231
Norfloksasin***	1994	121	98.4	2	1.6	123
	1995	131	100.0	0	0.0	131
	1996	65	98.5	1	1.5	66
	1997	192	95.5	9	4.5	201
Ofloksasin	1994	67	97.1	2	2.9	69
	1995	50	100.0	0	0.0	50
	1996	79	95.2	4	4.8	83
Siprofloksasin	1996	34	94.4	2	5.6	36
	1997	65	89.0	8	11.0	73
İmipenem	1997	186	100.0	0	0.0	186
Nitrofurantoin	1994	124	98.4	2	1.6	126
	1995	170	99.4	1	0.6	171
	1996	86	96.6	3	3.4	89
	1997	44	100.0	0	0.0	44

* 1994-1995 yılları arasında $\chi^2=5.8$, $p=0.02$, 1995-1996 yılları arasında $\chi^2=9.9$, $p=0.002$, 1995-1997 yılları arasında $\chi^2=5.9$, $p=0.01$

** 1995-1996 yılları arasında $\chi^2=5.0$, $p=0.03$

*** 1995-1997 yılları arasında $\chi^2=4.5$, $p=0.03$

Sulbaktam-ampisiline E. coli kökenlerinin direnç geliştirmesi muhtemelen üst solunum yolu enfeksiyonlarında bu ilacın sık kullanılması sonucu barsak florasındaki mikroorganizmaların etkilenmesiyle açıklanabilir. Beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine antibiyotiklere karşı direnç geliştiren E. coli kökenlerinin varlığı saptanmıştır. Bu direnci taşıyan gen bir plazmid üzerindedir ve yapısı itibarıyla diğer mikroorganizmalar arasında yayılma olasılığı vardır (7). Bu da beta-laktamaz inhibitörlü diğer kombinasyonların da tehdit altında olduğunu göstermektedir. Bölgemizde sulbaktam ampisiline karşı direnç 1997 yılında %32.7 olarak bulunmuştur. Leblebicioğlu ve arkadaşları (8) 1994 yılında 19 Mayıs Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada E. coli kökenlerinin %53.3'ünün bu ilaca karşı duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında izolatların servis ve poliklinik kökenli olarak ayrılmamış olması direnç oranının yüksekliğini açıklayabilir.

Bizi en çok düşündüren ve endişelendiren konu artan direnç gelişimidir. Direnç gelişimi verilecek tedavinin artık etkin olmamasına ve daha pahalı seçeneklere yönelmesine neden olacaktır. Çalışmamız bu nedenin enfeksiyonlara karşı uygun antibakteriyel ajanlarla yaklaşılmadığını düşündürmektedir. Alınması gereken önlemler (9); 1-Hekimlerin enfeksiyon hastalıkları ve tedavileri konusunda daha iyi şekilde yetiştirilmesi, 2-Meslek içi eğitimlerin yaygınlaştırılması 3-Her bölge için, ilgili kuruluşların düzenli aralıklarla bakterilerin direnç geliştirme durumlarını saptaması şeklinde sıralanabilir. Antibiyogram sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde basit sistit vakalarında bile, uygun antibiyotiği seçebilmek için idrar kültürü ve antibiyogram yapma zorunluluğu olduğu kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, sık rastlanan üropatojen E. coli'ye karşı direnç ko-trimoksazole ve ampisilin-sulbaktama karşı yüksek olarak bulunmuş ve norfloksasine karşı direnç artışı gözlenmiştir.

Florokinolonlara karşı direnç artışı uyarıcı olmalıdır. Bu sorunlar kanaatimizce enfeksiyon hastalıkları konusunda hekim ve hastaların topyekün bilinçlendirilmesi ve reçeteye ilaç satışıyla aşılanabilir.

KAYNAKLAR

1. Forland M. *Urinary tract infections*. Nephrology. Med Exam Publ Co, New York 1977 pp 219-227.
2. Schaeffer AJ. *Recurrent urinary tract infection in the female patient*. Urology 1988; 32 (suppl):12-15.
3. Bryan CS, Reynolds KL *Community acquired bacteremic urinary tract infection: Epidemiology and outcome*. J Urol 1984; 132: 490-494.
4. Johnson JR, Stamm WE. *Urinary tract infections in women: Diagnosis and treatment*. Ann Intern Med 1989; 111: 906-911.
5. Stamm WE, Hooton TM. *Management of urinary tract infections in adults*. N Engl J Med 1993; 329: 1328-1332.
6. Kohn I, Seidmon EJ, Hanno PM. *Inappropriate use of fluoroquinolones for the treatment of uncomplicated urinary tract infections*. J Urol 1996; 155: 676A (abstract 1459).
7. Lipsky BA, Ireton RC, Fihn SD, Hackett R, and Berger RE. *Diagnosis of bacteriuria in men: Specimen collection and culture interpretation*. J Infect Dis 1987; 135: 847-850.
8. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Saniç A, Büyükalpelli R. *İdrar kültürlerinden izole edilen gram negatif basillerin betalaktam ve betalaktamaz inhibitörlü antibiyotiklere duyarlılıklarının karşılaştırılması*. Mikrobiyoloji Bülteni 1994; 28: 218-222.
9. *Summary report from the committee on antibiotic use in urinary tract infections*. Infection 1989; 17: 49-51.