

Üriner İnfeksiyon Etkeni *Escherichia coli* Suşlarında Kotrimoksazol Direnci

Güler Yaylı¹, Nuray Oltan², Öznur Ak², Serap Gençer², Serdar Özer²

Özet: Akut üriner sistem infeksiyonları antibiyotik kullanım nedenlerinin ilk sıralarında yer alır. En yaygın kullanılan kotrimoksazol olduğu bilinmektedir. 1993'teki bir çalışmada Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran hastalardan izole edilen üriner patojenlerde disk difüzyon yöntemi ile kotrimoksazole %65 gibi yüksek bir direnç tespit edilmişti. Bu çalışmada ise bir karşılaştırma yapmak amacıyla disk difüzyon yöntemi ile üriner izolatlarında kotrimoksazole direnç tespit edilen hastalara anket uygulanmış; sistit tanısı alan ve bu infeksiyonu geçiren hastalardan izole edilen 25 *Escherichia coli* suşundan 11'inin toplumdan kazanılmış ve ilk infeksiyona, 5'inin reküran infeksiyona, 9'unun hastane infeksiyonuna ait olduğu saptanmıştır. Kotrimoksazol direnci, kontrol olarak ATCC 8739 *E.coli* suşu kullanılarak ve NCCLS M7-A3 standartlarına göre agar dilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Bütün suşların kotrimoksazolün 0.25/4.75'den 32/608 µg/ml konsantrasyonlarına kadar dirençli olduğu saptanmıştır. Böylece Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi popülasyonunda üriner infeksiyonların tedavisi için kotrimoksazolün ilk seçenek olarak kullanımının uygun olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Escherichia coli*, kotrimoksazol, direnç.

Summary: Co-trimoxazole resistance of *Escherichia coli* strains causing urinary tract infections. Acute urinary tract infections are situated in the first reasons of antibiotic usage. It is well known that co-trimoxazole is the most commonly used one. During a study conducted in 1993 a high resistance rate of co-trimoxazole (65%) had been determined by disk diffusion method in urinary pathogens isolated from patients who had applied to the outpatient clinics of Kartal Training and Research Hospital (KEAH). In this study it has been intended to investigate whether this high resistance rate was a false resistance resulting from the method. A questionnaire has been applied to the patients in whose urinary isolates co-trimoxazole resistance was determined by disk diffusion method. Cystitis cases were separated into three groups as community-acquired and first infections, recurrent infections, and hospital-acquired infections. 25 *Escherichia coli* strains has been included in this study. It has been found that 11 of them was community-acquired infections. It has been studied by agar diffusion method according to NCCLS M7-A3 standards by using ATCC 8739 *E.coli* as a control strain. All strains has been found as resistant to concentrations from 0.25/4.75 to 32/608 µg/ml of co-trimoxazole, and a complete correlation between disk diffusion method has been established. Therefore it has been determined that co-trimoxazole was not appropriate as the drug of choice for urinary tract infections in KEAH population.

Key Words: *Escherichia coli*, co-trimoxazole, resistance.

Giriş

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) antibiyotiklerin kullanılma nedenlerinin ilk sıralarında yer alır (1). Kotrimoksazol ÜSİ empirik tedavisinde ilk seçeneklerden biri olarak önerilen ve yaygın olarak kullanılagelen bir antibakteriyel ajandır (2). Yaygın ve uygun olmayan indikasyonlarda bilinçsiz antibiyotik kullanımının direnç gelişmesine yol açması nedeniyle günümüzde klinisyenin kullanacağı antibiyotik sayısı gittikçe sınırlanmaktadır. Antibakteriyel ajanın, in vitro duyarlılık testi dikkate alınarak seçilmesinin yüksek oranda tedavi başarısı sağladığı bilinmektedir (3). Ancak ÜSİ'lerin çoğunda antibiyogram sonucu belirlenene kadar empirik tedavi başlama zorunluluğu vardır. Bu durumda etkin bir antibakteriyel seçiminin, bulunulan bölgenin antibiyotik duyarlılık paternlerine ve etkenin hastane içi veya hastane dışı kaynaklı olmasına

bağlı olarak değiştiği tartışmasızdır. Daha önce polikliniğe başvuran hastalardan izole edilmiş üriner patojenlerde yapılan retrospektif çalışmada disk difüzyon yöntemi ile üropatojenlerde kotrimoksazole karşı %65 oranında direnç tespit edilmiş ve bu antibiyotik için çalışmanın yapıldığı bölgedeki ÜSİ'ler için ilk seçenek olarak uygun olmadığı bildirilmişti (4). Bu çalışmada ise yine aynı hastaneye başvuran hastalardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarındaki yüksek kotrimoksazol direncinin yöntemden kaynaklanan yalancı bir direnç olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Temmuz 1995-Ocak 1996 tarihleri arasında Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi (KEAH) Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda klasik yöntemlerle üropatojen olarak izole edilip timidinden fakir Mueller-Hilton agarı (Oxoid)'nda Bauer-Kirby disk difüzyon yöntemi ile ticari diskler (Oxoid) kullanılarak kotrimoksazole dirençli bulunan 25 *E.coli* suşu çalışmaya alınmıştır.

Dirençli suşların izole edildiği hastalarda mevcut olan

(1) Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta
(2) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Cevizli-İstanbul

sistitin kaynağını belirlemek üzere sorgulama yapılmıştır. NCCLS Document M7-A3 önerilerine uygun olarak agar dilüsyon yöntemi ile kotrimoksazole karşı duyarlılık araştırılmış olup kontrol olarak ATCC 8739 *E.coli* suşu kullanılmıştır. Kullanılan trimetoprim ve sülfametoksazol tozları, saf ve deney potansi belli olarak üretici firmadan sağlanmıştır.

Sonuçlar

Disk difüzyon yöntemi ile kotrimoksazol direnci saptanan 25 *E.coli* suşunun belirlendiği hastaların sorgulanması sonucu verdikleri yanıtlara göre 11 olguda basit sistit, beş olguda reküran, dokuz olguda ise hastane kaynaklı sistit saptanmıştır.

Disk difüzyon yöntemi ile kotrimoksazole dirençli bulunan bütün suşların agar dilüsyon yöntemi ile kotrimoksazolün 0.25/4.75 µg/ml'den 32/608 µg/ml konsantrasyonlarına kadar dirençli olduğu, kontrol suşunun ise 0.25/4.75 µg/ml konsantrasyonlarından itibaren kotrimoksazole hassas olduğu saptanmıştır.

Disk difüzyon yöntemi ile agar dilüsyon yöntemi arasında tam bir korelasyon tespit edilmiştir.

İrdeleme

ÜSİ'lerin empirik tedavisinde antibakteriyel ajanın seçiminde rol oynayan faktörlerden en önemlisi, üropatojen olması en olası bakterilerin in vitro testlerdeki duyarlılıklarının genel olarak bilinmesidir (3). *E.coli*'nin ürokültürlerden en sık olarak izole edilen patojen olduğu bilinmektedir (2). Yapılan çalışmalarda, antibakteriyel ajanların yaygın ve uygun olmayan indikasyonlarla bilinçsizce kullanımına bağlı olarak, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki antibiyotik direnç oranlarının, gelişmiş ülkelere göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle pek çok ülkede ÜSİ'lerin tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen kotrimoksazolün, bugün duyarlılık sonucu bilinmeden kullanılmayacak antibakteriyel ajanlar grubuna girdiği gözlenmektedir (5).

Casellas ve arkadaşları (5), *E.coli* suşlarında Latin Amerika ülkelerinden Brezilya'da %74, Honduras'ta %59, Arjantin'de % 43'lere varan yüksek orandaki kotrimoksazol direncinin varlığına dikkat çekmektedir. Gelişmiş ülkelere bakıldığında bu direncin düşük oranda olduğu görülmektedir. Örneğin Grüneberg (2), Londra Üniversitesi Hastanesi'nde 1971-1992 yılları arasındaki 22 yıllık dönemde *E.coli*'deki kotrimoksazol direncinin hastane kaynaklı suşlarda %3'ten %19'a, hastane dışı suşlarda %0.8'den %18.4'e değiştiğini bildirmektedir. Madrid'de yapılan çok

merkezli bir çalışmada hastane dışı kaynaklı *E.coli* suşlarında bu direncin bölgesel olarak %19.2 ile %35.6 arasında değiştiği gösterilmiştir (6).

Ülkemizde de farklı bölgelerde yapılan çalışma sonuçlarına göre *E.coli*'deki kotrimoksazol direncinin yüksek oranlarda olduğu gözlenmektedir. 1990'da Köksal ve arkadaşları (7), çocuk hastaların idrarlarından izole ettikleri *E.coli* suşlarının kotrimoksazol direncini %40, aynı çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kliniği'nden izole ettikleri suşlarda ise bu direnci %70 olarak saptamışlardır. Koç ve arkadaşları (8) 1991'de Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde hastane dışı kaynaklı *E.coli* suşlarında kotrimoksazol direncini %46, Kılıç ve arkadaşları (9) ise Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde %58 olarak bildirmişlerdir. Bölgemizdeki üropatojenlerde ise genel olarak %68'e varan kotrimoksazol direnci gözlenmiştir (4) ve o çalışmada bulunan yüksek kotrimoksazol direncinin yöntemden kaynaklanan yalancı bir direnç olmadığı, bu çalışmamızın sonuçlarıyla doğrulanmıştır.

Kaynaklar

1. Caroline C. Definitions, classification and clinical presentation of urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1991; 75:241-52
2. Grüneberg RN. Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities, 1971-92. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 (Suppl A): 1-8
3. Lorian V, Burns L. Predictive value of susceptibility tests for the outcome antibacterial therapy. *J Clin Microbiol* 1990; 25:175-81
4. Yaylı G, Şahan NO, Göksoy YD, Kuzu İ, Özer S. Polikliniğe başvuran hastalardan izole edilen üriner patojenlerde direnç ve empirik tedavi seçenekleri. *Klimik Derg* 1994;7:35-6
5. Casellas JM, Blanco MG, Pinto ME. The sleeping giant: antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8:29-45
6. Ales JJ, Gomez-Garces JL, Garcia-Bermejo I, Garcia Gomez JJ, Palacias RG, Padilla B. Prevalencia de susceptibilidad de *Escherichia coli* a quinolonas y otras antibioticas en bacteriurias extra hospitalarias de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:87-90
7. Köksal İ, Mocan H, Berkman E, Saltoğlu N. Üriner sistem infeksiyonu olan çocukların idrarlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Büll* 1990; 24:241-7
8. Koç E, Koç F, Köksal İ, Sivrikaya A, Özgür KG. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılık durumlarının araştırılması. *Klimik Derg* 1993; 6:13-4
9. Kılıç SS, Felek S, Aşçı Z, Barlas H, Oran S. İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeks Derg* 1988; 4:571-7