

Üriner sistem infeksiyonlarına yol açan bakterilerin dağılımı ve E. coli için antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi

Investigating the distribution of the bacteria that lead to urinary tract infections and antibiotic susceptibility of E. coli

Salih Budak¹, Utku Sarı², Evrim Emre Aksoy³, Engin Karakeçe⁴, Hüseyin Aydemir⁵, Gökçen Gürkök Budak⁶, İhsan Hakkı Çiftçi³, Hasan Salih Sağlam⁵, Öztuğ Adsan⁵

¹ Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji kliniği, İzmir

² Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

³ Kırkağaç Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Manisa

⁴ Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

⁵ Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sakarya

⁶ Tire Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Çalışmamızda, üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan bakteriyel mikroorganizmaların çeşitliliği ve hastanemizdeki güncel antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada Ocak 2012- Aralık 2012 tarihleri arasında Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine başvuran hastalardan istenen 3244 idrar kültüründe üremesi olan 403 olgu retrospektif olarak incelendi. Kültür örneklerindeki üremesi kontaminasyon kabul edilen veya 18 yaşından küçük olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 49 (18-72) idi. Olguların %58'i erkek, %42'si kadın hastalardı. İdrar kültürlerinden 403 mikroorganizma soyutlandı. Kültürlerin 366'sında gram negatif, 37'sinde gram pozitif etken izole edildi. En sık izole edilen bakteri %77,6 oranında Escherichia coli idi. Örneklerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde %40,1'i ampisilin-subaktama, %36,5'i siprofloksasine, %31,4'ü trimetropim-sulfametaksazole, %20,3'ü sefuroksim aksetile, %16,2'si seftriaksona, %13,9'u gentamisine dirençli bulundu.

Sonuç: Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde uygunsuz ilaç kullanımından dolayı son zamanlarda temel antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde dramatik artış görülmektedir. Ampirik tedavilerde bölgesel direnç paterninin bilinmesi önemlidir. Hastanemizdeki güncel direnç paterninin belirlenmesi ampirik tedavi yaklaşımımızı değiştirmiştir.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem; Enfeksiyon; Antibiyotik direnç

Abstract

Objective: In this study we aimed to evaluate the bacterial diversity of causative agent of urinary tract infection and current antibiotic susceptibility in our hospital.

Materials and Methods: In this study we evaluated 403 patients whose 3244 urine culture with microbial growth that applied Sakarya Education and Research hospital between January and December 2012. The patients that reproduction of culture in samples accepted contamination and under the age of 18 excluded from the study.

Results: The mean age was 49(18-72). 58% of patients were male, 42% were female. 403 microorganisms reproduced in the cultures. In 366 cultures gram negative microorganism and in 37 cultures gram positive microorganisms isolated. The most frequently isolated agent is E.coli bacterium with 77.6%. When the antibiotic susceptibility of the samples analyzed, 40.1% were found resistant to ampicillin-sulbactam, 36.5% ciprofloxacin, 31.4% trimethoprim-sulfamethoxazole, 20.3% cefuroxime, 16.2% ceftriaxone and 13.9% were found resistant to gentamicin.

Conclusion: Due to inappropriate medication in the treatment of urinary tract infections, resistance to antibiotics recently dramatic increases in basic seen. For empirical therapy it is important to know the regional patterns of resistance. Periodic monitoring of resistance patterns in our hospital has changed our approach to empirical therapy.

Key Words: Urinary Tract; Infection; Antibiotics

Geliş tarihi (Submitted): 14.04.2014
Kabul tarihi (Accepted): 05.09.2014

Yazışma / Correspondence

Salih Budak
Tel: 0505 263 98 70
E-mail: salihbudak1977@gmail.com
Yıldız Mah. 206/26 Sok. No:16 D.24
Buca-İzmir

Giriş

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), insanların yaşamları boyunca en sık karşılaştıkları enfeksiyonlardır (1). Üriner sistem enfeksiyonu şüphesi varlığında, idrar kültürü alındıktan sonra en sık karşılaşılan mikroorganizmalara etkin olan ampirik antibiyotiklerle tedaviye başlanır. Ancak uygun olmayan antibiyotik kullanımı nedeniyle pek çok antibiyotiğe karşı direnç oluşmuştur (2). Bir çok enfeksiyonda gelişmiş direnç nedeniyle tedavi başarısızlıkları yaşanmaktadır. Ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı gittikçe artan bir direnç olduğu görülmektedir (3,4). Ülkemizde antibiyotiklerin gereksiz ve yaygın kullanımı, tedavinin düzenli uygulanmaması ve ileri jenerasyon antibiyotiklerin tedavide ilk seçenek olarak kullanılması direnç gelişiminin öncelikli nedenleridir (5). Avrupa üroloji kılavuzunda, bir antibiyotiğe karşı %20'yi aşan direnç saptanması halinde o ilacın ampirik tedavide kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir (6).

Bu çalışmada, üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan bakteriyel mikroorganizmaların çeşitliliği ve hastanemizdeki güncel antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu güncel sonuçlar ile ampirik tedavi için uygun ilaçların belirlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2012-Aralık 2012 tarihleri arasında Sakarya eğitim araştırma hastanesi üroloji polikliniğine başvuran hastalardan istenen 3244 idrar kültüründe üremesi olan 403 olgu retrospektif olarak incelendi. Kültür örneklerindeki üremesi kontaminasyon kabul edilen veya 18 yaşından küçük olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca son 15 gün içinde hospitalizasyon öyküsü olan hastalar olası nazokomiyal enfeksiyonlar nedeniyle çalışma dışında bırakıldı.

Laboratuvara kültür amacıyla kabul edilen idrar örnekleri steril öze yardımıyla %5 Koyun Kanlı agar ve EMB agara ekilmiştir. Ayrıca santrifüj edilmemiş idrardan gram boyalı preparat hazırlanarak her alanda en az bir bakteri varlığı bakteri için anlamlı kabul edilmiştir. Ekilen idrarlar 37°C'lik etüvde 24 saat sonra değerlendirilmiştir. Kültürlerde, mililitrede tek veya iki tip 100.000 koloni (cfu/ml) veya tek tip 10.000 cfu/ml üreme anlamlı kabul edilmiştir. İki den fazla mikroorganizma izole edilen idrar kültürleri, mikroskopileri de değerlendirilerek kontaminasyon olarak bildirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 49 (18-72) idi. Olguların %58'i erkek, %42'si kadın hastalardı. İdrar kültürlerinden 403 mikroorganizma soyutlandı. Kültürlerin 366'unda gram negatif (%91), 37'sinde (%9) gram pozitif etken izole edildi. İzole edilen mikroorganizmalar Tablo 1'de gösterilmiştir. En sık izole edilen bakteri %77.6 oranında *Escherichia coli* idi.

Çalışmamızda saptadığımız *Escherichia coli* için direnç oranları Tablo 2'de özetlenmiştir. *E.coli* için en yüksek direnç oranları ampisilin için %40, siprofloksasin için %36.5 ve trimetoprim sülfametoksazol için %31.4 olarak bulduk.

Tartışma

İdrar yolu enfeksiyonları toplum kökenli ya da nozokomiyal enfeksiyonlar içerisinde ilk sıralarda yer alır. Bu enfeksiyonlara en sık neden olan mikroorganizmalar gram negatif bakteriler ve bunların arasında özellikle de *Escherichia coli*'dir. Enfeksiyon etkeninin ortaya konabilmesi amacıyla yapılan mikrobiyolojik tetkiklerin (kültür ve antibiyogram sonucunun) en az iki gün sonra çıkması nedeniyle bu zaman aralığında enfeksiyona bağlı semptomların giderilmesi için ampirik tedavi başlanmaktadır (1-3). Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiğin belirlenebilmesi için bölgesel antibiyotik direnç durumunun düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir (4). Gram negatif bakterilerde görülen direnç oranları genel itibarıyla irdelendiğinde antibiyotik direnç oranlarının yurtdışında yapılan çalışmalara oranla yüksek olduğu görülmektedir (7-9).

Toplum kökenli ÜSE'lerin tedavisinde uzun yıllar trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX) kullanılmıştır, ancak *E. coli*'de artan direnç oranı ile bu antibiyotiğin kullanımını azalmıştır (10). Aral ve ark. Trimetoprim-sulfametoksazol direncini *E.coli* için %62 olarak bulmuşlardır (11). Temiz ve ark. *E. Coli* direncini poliklinik hastalarında %52.7 ve klinik hastalarında ise %54.6 olarak bildirmişlerdir (12). Ay ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise direnç poliklinik hastalarında %42, klinik hastalarında ise %44 olarak bulunmuştur (13). Çalışmamız da TMP/SMX direncini *E.coli* için %31.4 olarak bulduk. Bu sonuçlarımıza göre TMP/SMX yüksek direnç oranlarından dolayı ampirik tedavide uygun bir seçenek olmaktan uzaktır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda *E.coli*'nin kinolon diren-

Tablo 1: Üreyen mikroorganizmalar

	Yüzde (%)	Sayı(n)
<i>E.Coli</i>	77.6	315
<i>Proteus Spp.</i>	0.73	3
<i>Staphylococcus Spp.</i>	1.24	5
<i>Pseudomonas Spp.</i>	0.98	4
<i>Klebsiella Spp.</i>	7.86	32
<i>Enterococcus Spp.</i>	3.68	16
<i>Serratia Marcescens</i>	0.73	3
<i>Streptococcus Agalactia</i>	3.68	16
<i>Enterobacter Cloacae</i>	1.22	5
<i>Morganella Morganii</i>	0.49	2
<i>Serratia Fonticola</i>	0.24	1
<i>Citrobacter Freundii</i>	0.24	1

Tablo 2: *E. Coli*'nin Antibiyotiklere Karşı Direnci

ANTİBİYOTİK	DİRENÇ (n)	DİRENÇ (%)
Siprofloksasin	115	36.5
Sefuroksim Aksetil	64	20.3
TMP/SMX	99	31.4
Seftriakson	51	16.2
Ampisilin	126	40.1
Gentamisin	44	13.9
İmipenem	2	0.7

ciyle ilgili farklı oranlar bildirilmiştir. Bu oranlar %8.2 ve %47 arasında değişmektedir (14,15). Kinolonlar gerek komplike, gerekse komplike olmayan üriner sistem infeksiyonları tedavisinde sık tercih edilen antibiyotiklerdir. Avrupa'da 16 farklı ülkede yapılan çok merkezli çalışmada *E. Coli* suşlarında kinolon direncinin artışı ile tüketim artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (16). Ülkemizde Kibar ve arkadaşları çalışmalarında siprofloksasin direncini poliklinik hastalarında %25, klinik hastalarında %35 olarak bildirmişlerdir (15). *E.coli* için yıllar içinde kinolonlardaki direnci karşılaştıran Kaya ve ark. dört yıl süre sonunda siprofloksasin direncinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde %10'dan %35'e çıktığını göstermiştir (17). Siprofloksasine karşı en yüksek direncin bildirildiği Öztürk ve ark.'nın çalışmasında *E.coli* için yatan ve ayakta hastalarda, sırasıyla direnç oranları %73, %44 gibi çok yüksek oranlardadır (18). Bizim çalışmamızda da siprofloksasin direnci *E.coli* için %36.5 olarak bulundu. ÜSE olan olgularda ampirik tedavi başlanması gerektiğinde Avrupa üroloji kılavuzu tarafından siprofloksasinin di-

rencinin yüksek olduğu bölgelerde fosfomisin trometamol, pivmecillinam ve nitrofurantain kullanılmasını önerilmiştir.(6)

Aminoglikozidler özellikle gram negatif bakterilerin tedavisinde önemli bir yere sahiptir. İdrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin genellikle gram negatif olması nedeniyle ampirik tedavide tercih edilmektedir. Ülkemizde toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde doğru bir uygulama olmamasına karşın ayakta tek başına aminoglikozid uygulamasına sık rastlanmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonlarında ayakta kullanımı yaygın olan gentamisin duyarlılığı ülkemizde yapılmış çalışmalarda %71-91 arasında değişmektedir. Bu oran aminoglikozitlere karşı direnç oranlarında artış eğilimi olduğunu göstermektedir (2,19-23). Artan direnç oranları aminoglikozidlerin kontrolsüz kullanımının engellenmesi gerektiğini göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda amikasin karşı direnç oranları *E. coli* için %3-18 arasında değişmektedir (18,24-26). Bizim çalışmamızda gentamisin ve amikasin direnci sırasıyla %13, %0 olarak bulundu.

Üçüncü kuşak sefalosporinler etki spektrumlarının uygunluğu ve nispeten yan etkilerinin az olması nedeni ile ÜSE'de sık kullanılan antibiyotik gruplarından birisidir. Kaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim için direnç oranı 2000 yılında izole edilen üropatojen *E. coli* suşlarında %0.1 düzeyindeyken, bu oran her yıl artış göstermiş ve 2003 yılında %27.5 düzeyine ulaşmıştır (17). Temiz ve ark. yaptıkları çalışmada *E. Coli* için seftriakson direncini polk. ve klinik hastalarında sırasıyla %41.5, %53.8 olarak bildirdiler (12). Bizim çalışmamızda da seftriakson direnci *E.coli* için %16.2 olarak bulduk.

Birinci kuşak sefalosporinler gram pozitif koklara oldukça etkilidir. *M. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis*'e orta etkilidir. Bunların dışında bulunan diğer gram negatif aerobik mikroorganizmalara ise etkisizdir. Bu antibiyotiklerin oral formu, toplum kaynaklı gram pozitif infeksiyonların tedavisinde başta stafilkok ve streptokok infeksiyonları olmak üzere güvenle kullanılabilirler.

Sonuç

ÜSE'lerin tedavisinde kullanılan temel antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde dramatik artış görülmektedir. Bölgesel direnç paterninin bilinmesi ampirik antibiyoti-

ğin başarısı ve direnç gelişimini azaltmak için önemlidir. Hastanemizdeki direnç paterninin periyodik olarak takibi ampirik tedavi yaklaşımımızı değiştirmiştir. Bölgesel duyarlılıkların belirlenmesi ve akılcı ilaç politikalarının geliştirilmesi direnç oranlarını sınırlandırmak için teşvik edilmelidir.

Kaynaklar

1. Pullukçu H. Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonları ve Rehberler. ANKEM Derg 2012;26:163-168.
2. Demirtürk N, Demirdal T, Eldemir H, ve ark. İdrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35:275-8.
3. Budak G, Budak S, Arı A, ve ark. Üroloji Hastalarında Çoklu Antibiyotik Dirençli Üriner İnfeksiyon Etkenleri ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. Journal of Clinical and Analytical Medicine DOI: 10.4328/JCAM.1892 Published Online: 15.08.2013.
4. Sağlam HS, Öğütü A, Demiray V, ve ark. Üriner Enfeksiyonlarda Toplum Kökenli Escherichia Coli'nin Yeri ve Gelişen Antibiyotik Direnci. Nobel Med 2012; 8: 67-71.
5. Akay H, Duranay M, Akay A. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve Escherichia coli suşlarında antibiyotik duyarlılığı. İst Tıp Fak Derg 2006; 69: 1-4.
6. Guidelines on Urological infections. European Association of Urology Guidelines 2012
7. Tunidge J, Biedenbach DJ, Jones RN. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific region: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1998-1999. Journal of Antimicrobial Agents 2002;20:10-17.
8. Hryniewicz K, Szczypa K, Sulikowska A, et al. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland 2001;47:773-780.
9. Ağca H. İdrar örneklerinde izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Kocatepe Tıp Dergisi 2011;12:95-100.
10. Tuncer İ. Antibiyotik direnç mekanizmaları. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, 8-13 Ekim 2000, Antalya: Türkiye. Sayfa 213-9
11. Aral M, Kireççi E, Doğan S. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011; 41:139-142.
12. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. Dicle Tıp Derg 2008; 35:234-9.
13. Ay S, İşeri LA, Duman B. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Olumsuz Mikroorganizmaların Antibiyotiklere Duyarlılıkları. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2003; 10: 59-62.
14. Pullukçu H, Taşbakan MI, Aydemir. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Ankem Derg 2006; 20:26-30.
15. Kibar F, Yaman A, Dündar İH. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34: 162-170.
16. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECOSSENS Project. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 69-76.
17. Kaya O, Akçam FZ, Uyar C, ve ark. 2000-2004 yılları arasında izole edilen üropatojen Escherichia coli suşlarında artan antibiyotik direnci. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 2006;13:22-6.
18. Öztürk Mİ, Koca O, Kalkan S, ve ark. Üroloji kliniklerinde görülen patojenlere karşı antimikrobiyal direncin güncel durumu. Türk Üroloji Dergisi 2008;34:363-7.
19. Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, ve ark. Hastanede yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32:174-6.
20. Sayın S, Kutlu M. Didimde üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotik duyarlılığı. İnfeksiyon Dergisi 2007;21:81-83.
21. Altöparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32:167-173.
22. Türkmen L. İdrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin değişik antibiyotiklere duyarlılığı. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2002;9:185-189.
23. Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B, ve ark. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı. ANKEM Derg 2000;14:576-579.
24. Eroğlu M, Koçoğlu E, Karabay O, ve ark. Toplum kaynaklı erişkin üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen Enterobacteriaceae türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları: geriye dönük çalışma. Türk Üroloji Dergisi 2007;33:100-3.
25. Ateş F. Alt üriner sistem enfeksiyonlu hastalarda idrar kültürü sonuçlarımızın analizi. Türk Üroloji Dergisi 2007;33:223-7.
26. Otağ F, Yıldız Ç, Delialioğlu N. İdrardan soyutlanan Escherichia coli suşlarında antibiyotik direnci. Ankem Dergisi 2003;17:384-7.