

İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN PROTEUS TÜRLERİNİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TEST SONUÇLARI, KISITLI BİLDİRİM VE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMENİN YORUMLANMASI

Mehmet BAYSALLAR, Ayten KÜÇÜKKARAASLAN, Hakan AYDOĞAN,
Akram HAMASHA, Ahmet Celal BAŞUSTAOĞLU

ÖZET

1998-2001 yılları arasında idrar örneklerinden izole edilen *Proteus mirabilis* (n: 370) ve *Proteus vulgaris* (n: 45) suşlarının NCCLS tarafından öncelikli bildirilmesi önerilen antimikrobiyal ajanlar (ampisilin, gentamisin, sefazolin ve nitrofurantoin) ve diğer antimikrobiyal ajanlara (amoksisilin-klavulanik asit, siprofloksasin, amikasin, trimetoprim-sulfametoksazol, imipenem, norfloksasin ve seftazidim) karşı antibiyotik direnç paternleri araştırılmıştır. Ayrıca disk difüzyon yöntemi ile elde edilen duyarlılık sonuçları, kısıtlı bildirim ve çeşitli grup antibiyotiklere duyarlılık oranlarındaki değişimler yönünden değerlendirilmiş ve yorumlanmıştır. 1998-2001 yılları arasında ampisiline duyarlılık oranında önemli bir azalma (% 65'den % 50'ye) gözlenmiştir. Diğer antimikrobiyal ajanlara duyarlılık oranlarında önemli bir azalma görülmemiştir.

Laboratuvarların in-vitro duyarlılık sonuçlarını toplayarak izlemeleri ve her grup patojen için öncelikli bildirilecek antibiyotikler konusunda kendi politikalarını belirlemeleri gerekmektedir. Bu tip takiplerden elde edilen veriler, hastanelere, antibiyotik duyarlılıkları konusunda lokal yaklaşımları belirlemenin yanı sıra ampirik tedavi seçimi ve rasyonel antibiyotik kullanımında da yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Proteus, idrar izolatları, antibiyotik duyarlılığı, kısıtlı bildirim

SUMMARY

The results of antibiotic susceptibility testing of Proteus species isolated from urine specimens, limitation of reporting and interpretation of retrospective evaluation.

The antibiotic resistance patterns of *Proteus mirabilis* (n: 370) and *Proteus vulgaris* (n: 45) isolated from urine specimens between 1998 and 2001 were analyzed against the antimicrobial agents (ampicillin, gentamicin, cephazolin and nitrofurantoin) recommended as the group for primary test and report by NCCLS and some other antimicrobial agents (amoxycillin-clavulanic acid, ciprofloxacin, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, imipenem, norfloxacin and ceftazidime). Meanwhile the results of susceptibility testing carried out by the disk diffusion method were evaluated and interpreted as regard to the limitation of reporting and the changes in susceptibility rates to assorted antibiotics. It was observed that the susceptibility decreased for ampicillin (65% to 50%) between 1998 and 2001. The other antimicrobial agents showed no significant decrease in efficacy.

Laboratories need to collect and monitor the data of in-vitro susceptibility results and determine their own policy on primarily tested and reported antibiotics for each group of pathogens. The data collected from this type of surveys can be used to determine local trends in antibiotic susceptibility and hence aid the choice of empirical treatment and rational use of antibiotics in hospitals.

Key words: Proteus, urine isolates, antibiotic susceptibility, limited reporting

GİRİŞ

Genellikle Gram negatif bakterilerin etken olduğu üriner infeksiyonlar ya altta yatan primer nedenin (vezikouretoral reflü, üriner obstrüksiyon, staz, yabancı cisim gibi) düzeltilmemesi ya da antibiyotiklerin düzensiz kullanımına bağlı olarak kronikleşmektedir (16). *Proteus mirabilis* önemli bir

üriner sistem infeksiyon etkeni olup üriner sistemde başarılı bir kolonizasyon için gerekli kritik virülans faktörlerine sahiptir (6). *Proteus* türleri bazen inatçı, tedaviye dirençli ve hatta hastalığın şiddetine göre de fatal olabilen infeksiyonlar oluşturmakta, çoğu zaman da *Escherichia coli*'den sonra

ikinci en yaygın ajan grubu olarak karşımıza çıkmaktadırlar (12,13,22). Hatta üriner sistemlerinde yapısal ve fonksiyonel anomalisi olan ve uzun süreli kateterize edilen hastalarda gelişen üriner infeksiyonlarda etken % 44 oranında *P. mirabilis* olabilmektedir (6). Üriner infeksiyonların hemen hemen hepsinde mikrobiyolojik sonuçlar beklenmeden, mikroskopik inceleme sonuçlarına göre tedaviye başlanma gereksinimi duyulmaktadır. Bu durum optimal ampirik tedavi yaklaşımında yararlı olacak güvenilir veriler için düzenli bir izleme gerektirmektedir (13). Ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı direnç gittikçe artmakta ve beta-laktamaz oluşturma konjugatif plazmidler aracılığıyla suştan suşa aktarılmaktadır (6). NCCLS dökümanlarında idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif çomaklar için kısıtlı bildirim çerçevesinde primer olarak test ve rapor edilecek ajanlar bildirilmekte ve önerilmektedir (18). Her ne kadar ampirik tedavi

ile *Proteus* kaynaklı üriner infeksiyonların çoğu tedavi edilebiliyorsa da, direnç oranlarının gün geçtikçe arttığı, *Proteus* suşlarının komplikasyonlu veya komplikasyonsuz hastalardan elde edilmiş olması, elde edildikleri yaş grubu ve bölge farklılıkları gibi faktörlerin de antibiyotik seçimini etkileyebileceği düşünüldüğünde kültür ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu arada denenecek antibiyotiklerin seçimi ve sonuçları bildirme kuralları klinisyenin antibiyotik seçimi ve tedavisinin başarısında göz ardı edilemeyecek kadar önemlidir.

Çalışmada, idrar yolu infeksiyonlarının önemli etkenlerinden *Proteus* türlerinin antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılıklarının incelenip, NCCLS kısıtlı bildirim uygulamasının etkinliğinin ve bu çerçevede yıllara göre antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık oranlarının ve oranlardaki değişimin araştırılması ve yorumlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çeşitli klinik ve polikliniklerden 1-1-1998 ve 1-7-2001 arasında Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar örneklerinden patojen etken olarak izole edilen *Proteus* türleri (*P. mirabilis* ve *P. vulgaris*) klasik mikrobiyolojik yöntemlerle

tanımlanmıştır.

Tanımlanan bakterilerin antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları NCCLS kriterleri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile araştırılıp değerlendirilmiştir (18).

BULGULAR

İdrar yolu örneklerinden izole edilen *P. mirabilis* ve *P. vulgaris* izolatlarının yıllara göre dağılımları ve antimikro-

biyal ajanlara duyarlılıkları tabloda gösterilmiştir.

Tablo. *Proteus* türlerinin antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları (%).

Antibiyotikler	<i>P.mirabilis</i>				<i>P.vulgaris</i>			
	1998 (n:77)	1999 (n:106)	2000 (n:113)	2001* (n:74)	1998 (n:15)	1999 (n:13)	2000 (n:10)	2001* (n:7)
Ampisilin	65	60	61	50	47	50	48	43
Sefazolin	88	86	89	90	60	62	68	80
Amoks.-klav.**	89	88	95	93	67	85	90	86
Siprofloksasin	96	88	90	93	93	85	82	86
TMP-SXT***	53	47	56	50	49	65	55	50
Nitrofurantoin	52	55	50	48	40	52	65	86
Amikasin	86	95	98	95	100	100	100	100
İmipenem	100	100	100	97	100	100	100	100
Norfloksasin	95	92	92	90	100	100	98	97
Seftazidim	87	86	83	83	100	100	100	100
Gentamisin	82	85	84	77	87	100	90	90

*İlk altı ay, **Amoksisilin-klavulanik asit, ***Trimetoprim-sulfametoksazol

TARTIŞMA

Proteus türleri üriner sistem infeksiyonlarında önemli bir rol oynamaktadırlar. Hematojen ve asendan yolla infeksiyonlar oluşturmakla beraber ikinci yol *Proteus* türleri için daha yaygındır. *P.mirabilis* en sık görülen tür olup (insan barsağındaki taşıyıcılık oranının % 25 olması nedeniyle) özellikle kateter yerleştirilen hastalarda, yapısal anomalisi olanlarda ve üriner sistem ameliyatlarında cerrahi girişim sonrası infeksiyonlara neden olur. Bu infeksiyonlar sonucunda da üriner sistem taşlarına, üriner sistem ve üriner kateter obstrüksiyonlarına neden olurlar (19).

Proteus türleri, *E.coli* ve *Klebsiella*'lar ile birlikte bazen ikinci (12,13,22), bazen üçüncü (11,19) en yaygın komplike üriner sistem infeksiyon nedenidirler. Yukarıda sayılan nedenler, *Proteus* türlerinin üreaz yapma ve mikroorganizmaların diğer infeksiyon yapma yetenekleri ile paralellik gösteren yetenekleri [fimbriyalarıyla adezyon, ökaryotik hücrelere invazyon, hemolizin üretimi, tipik yayılma hareketi (24)] sayesinde inatçı, tedaviye dirençli ve hastalığın şiddetine göre fatal olabilen üriner sistem infeksiyonları oluşturmaları, çalışmada bu bakteri grubunun baz alınmasında rol oynamıştır.

Ürologlar, idrarın uygun bir yöntemle mikroskopik inceleme sonuçlarının ilaç seçiminde iyi bir rehber olduğunu savunmaktadırlar. Bir ürolog olan Meares (17), çocuk ve kadınlardaki akut ve komplike olmamış alt idrar yolu infeksiyonlarında tek doz ampisilin veya TMP-SXT'nin yeterli olacağını bildirmektedir. Ancak antibiyotiklere direnç gelişme hızı ve antibiyotik direnci ile sorumlu patojen ajanın cinsinin bölge, yaş ve cinsiyete göre değiştiği göz önüne alındığında kültür ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber ürologların, disk difüzyon duyarlılık testleri sonuçlarının, genellikle ilacın idrardaki konsantrasyonlarından pek çok kez daha düşük olan kandaki konsantrasyonlarına karşı mikroorganizmanın duyarlılığını gösterdiği ve dolayısıyla ilaç seçiminde sınırlı öneme sahip olduğu konusundaki haklı kaygılarının giderilmesi gerekmektedir (17).

NCCLS'in önerdiği idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif çomaklar için kısıtlı bildirim çerçevesinde primer olarak test ve rapor edilecek ajanlar içerisinde ampisilin, gentamisin, sefazolin ve nitrofurantoin yer almaktadır (18). Bu durumda 2001 yılı itibarıyla *Proteus* kaynaklı idrar yolu infeksiyonlarının % 50'sinin oral ve % 93'ünün enjektabl bir ajanla tedaviye yanıt verebilmesi olasıdır. Selektif olarak bildirilecek ajanlar da göz önüne alındığında bu oranlar, hem çocuklar hem de erişkinler için oral formda % 93'e, enjektabl formda % 97'ye kadar çıkmıştır. Direnç oranlarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde son dört yılda ampisilin dışında kalan ajanlarda önemli bir değişiklik saptanmamıştır.

Yapıldıkları yıllarda sınırlı bildirim uygulamasına henüz geçilmediğini düşündüğümüz yerlerde yapılan birçok yurtiçi

ve yurtdışı çalışmada, idrar yolu infeksiyonlarından elde edilen *Proteus* türleri için antimikrobiyal duyarlılık sonuçları çok çeşitlilik göstermiş, ampisilin veya amoksisilin için % 47 (22), % 72 (12), % 42.5 (13), \geq % 80 (11), % 41.7 (7), % 0 (2), % 33 (10), % 37 (14), % 46 (15), % 40.5 (1), % 7.7 (8), % 50 (20), % 16.7 (4), % 0 (23); amoksisilin-klavulanik asit için % 82.3 (12), % 85 (13), % 20 (2), % 66 (10), % 81 (15), % 64.3 (4), % 81.8 (16), % 100 (21) duyarlılık oranları bildirilmiştir. Bu arada çalışmalardaki sulbaktam-ampisilin için elde edilen % 15.4 (20), % 15 (9), % 13.9 (3)'lük duyarlılık oranları dikkati çekmiştir.

Hasta popülasyonu ve ampirik tedavide kullanılma yoğunluklarındaki farklılıklar da düşünüldüğünde, diğer antimikrobiyal ajanlar için çalışmalarda elde edilen sonuçların çalışmamızdaki ve birbirleri arasındaki sonuçlarla aşağı yukarı aynı paralellikte oldukları gözlenmiştir. Sadece TMP-SXT, bazı bölgelerde ampirik tedavide çok fazla kullanılmış olacak ki, sonuçları anlamlı derecede farklılıklar [% 20 (23) - % 83.8 (12)] gösterebilmektedir. 1988-2001 yılları arasında yapılan, değişik hasta popülasyonlarını içeren çalışma sonuçlarından da anlaşılacağı üzere, örneğin ampisilin ya da amoksisilin için elde edilen duyarlılık oranları % 0 ile % 80 arasında değişebilmektedir. Bu duyarlılık oranlarını, çalışmalardaki *Proteus* suşlarının komplikasyonlu veya komplikasyonsuz hastalardan elde edilmiş olması, elde edildikleri yaş grubu ve bölge farklılıkları gibi faktörlerin de etkileyebileceği unutulmamalıdır. Örneğin komplikasyonsuz hastalardan elde edilenlerdeki % 42.5'lük oran hastanede yatan hastalardan elde edilenlerde % 13'lere düşebilmektedir (13). Bu yüzden hastane infeksiyonu etkenleri dışındaki patojen mikroorganizmaların da antibiyotik duyarlılık paternlerinin belirlenmesi ve sürekli izlenmesi, özellikle polikliniklerde ampirik tedavilerde kullanılacak antibiyotiklerin seçimi açısından önem taşımaktadır. Yaygın olan mikroorganizmalar ve duyarlılık paternlerinin yerel olarak, sürekli izlenmeleri, mikrobiyoloji laboratuvarlarına yerel bakteriyolojik verilere dayanarak "en iyi tahminli" antibiyotik tavsiyelerini yenileme olanağı sağlamaktadır (5). Biz laboratuvarımızda idrar yollarından izole edilen etkenler için siprofloksasin (sadece yetişkinler için) ve amoksisilin-klavulanik asidi birinci öncelikli bildirilen ajanlar grubuna almış bulunuyoruz. İdrar yolları için diğer yaygın etkenler olan *E.coli* ve *Klebsiella*'lar için de bu çalışmaların, hatta çok merkezli olarak yapılması uygun olacaktır. Her laboratuvarında, idrar yanı sıra diğer örneklerin de sonuçlarını irdeleyip istatistiğini çıkaracak bir eleman görevlendirilip bazı ülkelerde olduğu gibi bilgisayarla izleme sisteminin kurulması, hastane infeksiyonu kontrol komiteleri ile birlikte hastanenin antibiyotik politikasının ve ampirik tedavilerde seçilecek antibiyotiklerin belirlenmesinde yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Akın A: Proteus'ların antibakteriyellere dirençliliğinin R plazmidleri ile ilişkisi, *Mikrobiyol Bült* 17:163 (1983).
- 2- Altındış M, Tanır HM: Kadınlardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:148 (2000).
- 3- Ayhan N, Başbuğ N, Öztürk S: İdrar yolu infeksiyonlarında etkenler ve antibiyotiklere duyarlılık, *Mikrobiyol Bült* 23:215 (1988).
- 4- Birengel S, Kolcu Z, Kurt H, Tekeli E: Üriner sistem infeksiyonu etkeni olan gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, 9. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre kitabı s. 223, Antalya (1999).
- 5- Brown E H, Spencer RC, Brown JM: The emergence of bacterial resistance in hospitals-a need for continuous surveillance, *J Hosp Infect* 15 (Suppl):35 (1990).
- 6- Cooker C, Poore CA, Li X, Mobley H L T: Pathogenesis of Proteus mirabilis urinary tract infection, *Microbiol Infect* 2:1497 (2000).
- 7- Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B, Arda M: Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 14:576 (2000).
- 8- Durupınar B, Özkuyumcu C: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 22:332 (1988).
- 9- Erayman İ, Erayman B, Türk Arıbaş E: İdrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 15:164 (2001).
- 10- Erdemoğlu A, Özcan Ş, Diler M, Kurukuyu T, Sezer O: Üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklar ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 14:146 (2000).
- 11- Fair WR: Clinical value of sensitivity determinations in treating urinary tract infections, *Urology* 19:565 (1982).
- 12- Goldstein F W: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:112 (2000).
- 13- Hryniewicz K, Szczypa K, Sulikowska A, Jankowski K, Betlejewska K, Hryniewicz W: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland, *J Antimicrob Chemother* 47:773 (2001).
- 14- Kaygusuz A, Öngen B, Atilla Y, Gürler N, Töreci K: 1995 yılında izole edilen Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 10:90 (1996).
- 15- Kaygusuz S, Apan T, Kılıç D: İdrar yolu infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 15:165 (2001).
- 16- Koç E, Koç F, Köksal İ, Sivrikaya A, Özgür GK: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumlarının araştırılması, *Klinik Derg* 6:13 (1993).
- 17- Meares EM Jr (Çeviri: Kazancı G): Ürojenital yolun nonspesifik infeksiyonları, *Smith Genel Üroloji* kitabında s. 201, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1999).
- 18- NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*: Eleventh Informational Supplement, M100-S11, NCCLS, Wayne (2001).
- 19- Rozalski A, Sidorczyk Z, Kotelko K: Potential virulence factors of Proteus bacilli, *Microbiol Mol Biol Rev* 61:65 (1997).
- 20- Sümer Z, Bakıcı Z, Türkay C, Gökçe G, Gökğöz Ş: Yatırılarak izlenen hastaların yara yeri ve idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 31:14 (2001).
- 21- Urassa WK, Mwakagile D, Mohammed K, Msangi V: Susceptibility pattern of uropathogenic gram negative bacilli to antimicrobial chemotherapeutic agents in a National Hospital in Dar es Salaam, *East Afr Med J* 74:162 (1997).
- 22- Vromen M, van der Ven AJAM, Knols A, Stobberingh EE: Antimicrobial resistance patterns in urinary isolates from nursing home residents. Fifteen years of data reviewed, *J Antimicrob Chemother* 44:113 (1999).
- 23- Zarakolu P, Korukluoğlu G, Gürsoy G, Çöplü N, Güvener E: İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif çomakların in-vitro çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 7:79 (1993).
- 24- Zunino P, Geymonat L, Allen A G, Legnani-Fajardo C, Maskell D J: Virulence of Proteus mirabilis ATF isogenic mutant is not impaired in a mouse model of ascending urinary tract infection, *FEMS Immunol Med Microbiol* 29:137 (2000).