

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU ETKENİ GRAM NEGATİF BAKTERİLER VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

M. Ali SARAÇLI, Orhan BAYLAN, Hüseyin GÜN

ÖZET

Ocak - Kasım 1997 arasında hastanemize başvurmuş 6706 hastadan alınan idrar örnekleri bakteriyolojik yönden incelenmiş, bunlardan 5585 (% 83.3)'inde hiçbir etken izole edilememiş, 1121 (% 16.7) idrar örneğinde ise etken saptanmıştır. Pozitif kültürlerin 1096 (% 97.8)'sından bakteri, 25 (% 2.2)'inden ise mantar izole edilmiştir. Bakteriler içerisinde Gram negatiflerin izolasyon oranı % 86.8 iken, Gram pozitifler % 13.2 oranında saptanmıştır. *Escherichia coli*, tüm bakteriyel etkenler içerisinde en sık izole edilen bakteri olmuştur (% 63.6).

Non-fermentatifler dışında kalan Gram negatif bakteriler için denenen antibiyotikler içerisinde en etkilisi gentamisin olup, bunu seftazidim, sefazolin ve norfloksasin; non-fermentatif Gram negatif çomakların ise en duyarlı oldukları antibiyotik imipenem olup, bunu meropenem, seftazidim ve amikasin izlemiştir. Buna karşılık ampirik tedavide sıklıkla başvurulan trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonuna non-fermentatifler dışında kalan Gram negatif izolatların % 50.3'ü, non-fermentatif Gram negatif çomakların ise % 94'ü dirençli bulunmuştur.

SUMMARY

Gram negative bacilli causing urinary tract infections and their antibiotic susceptibilities.

Urine samples collected from 6706 patients attending to our hospital from January to November 1997 were bacteriologically evaluated. No agents were isolated from 5585 (83.3%) samples, whereas 1121 (16.7%) samples were positive for bacteria or yeasts. Out of these positive samples, bacteria were isolated from 1096 (97.8%) and fungi from 25 (2.2%) samples. Isolation rates of Gram negative and Gram positive bacteria were 86.8% and 13.2%, respectively. *Escherichia coli* had the highest isolation rate (63.6%) among all Gram negatives.

The mostly active antibiotic among tested ones was gentamicin followed by ceftazidime, cefazolin and norfloxacin against Gram negative bacteria except non-fermentatives. The antibacterial agent, to which non-fermentative Gram negative bacteria were mostly susceptible was imipenem followed by meropenem, ceftazidime and amikacin. However, resistance rates to trimethoprim-sulfamethoxazole combination, the frequently used empirical agent in the treatment of urinary tract infections, were 50.3% for Gram negatives except non-fermentatives and 94% for non-fermentatives.

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) en sık rastlanan bakteriyel infeksiyonlardan biridir. Bu infeksiyonların uygun tedavisi için, etken olabilecek bakterilerin iyi bilinmesi gereklidir (7,15). Tedavi verilmemiş kişilerde ister semptomatik, isterse asemptomatik olsun, ml'de 10^5 bakteriden fazla bakteri sayısı infeksiyonun göstergesidir (3). ÜSİ'nin büyük

bölümünü kolon florasından gelen bakteriler oluşturmakta, diğer bölümü ise perineal bölge florasından kaynaklanmaktadır (12). ÜSİ'na sıklıkla *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* ve diğer Gram negatif bakteriler neden olmaktadır. Birçok araştırmada izole edilen bakteriler arasında ilk sırayı Gram negatifler, Gram negatifler arasında ise *E. coli* oluşturmaktadır (1-3,7-9,16). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanılması sonucu Gram negatif bakterilerde direnç gelişimi hızla artmıştır (7,11). ÜSİ'nda ön koşul, etkenin tanımlanması olup, tedavi in-vitro duyarlılık test sonuçlarına göre planlanmalıdır. Çünkü yetersiz ve hatalı tedavi, kronikleşme ve komplikasyonun önde gelen sebebidir (4).

Bu çalışmada, laboratuvarlarımıza rutin bakteriyolojik inceleme için gönderilen idrar örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenlerin tanımlanması ve sınırlı antibiyotik test ve rapor edilmesi prensiplerimiz doğrultusunda bu etkenlerden Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıklarının Ocak-Kasım 1997 dönemini kapsayan 11 aylık periyot içerisinde incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarlarımıza gönderilen poliklinik kaynaklı idrar örnekleri, kayıt altına alındıktan sonra 0.001 ml'ye kalibre edilmiş platin öze kullanılarak % 5-7 koyun kanlı agar ve MacConkey agar plaklarına ekilmiştir. Plaklar 37°C'de 18-24 saat aerop koşulda inkübe edilmiştir. Kontaminasyon olarak değerlendirilen plaklar uygun şekilde örnekleme tek-rarlanması için çalışma dışı bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda 50,000 CFU/ml ve üzeri üreme saptanan örnekler işleme alınmıştır. Koloni sayıları tespit edilen bakteriler, konvansiyonel yöntemler ve gerektiğinde API (BioMerieux) sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. Tanımlamayı takiben Kirby Bauer disk difüzyon tekniği kullanılarak antibiyotik duyarlılık testlerine geçilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri, NCCLS kriterlerine uygun olarak ve her bir bakteri grubunun özelliğine göre farklı antibiyotik duyarlılık panelleri seçilerek uygulanmıştır (13). Buna bağlı olarak non-fermentatif ve diğer Gram negatif çomaklar için farklı paneller test edilmiştir. Non-fermentatif Gram negatif çomaklar için gentamisin (CN), trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), seftazidim (CAZ), mezlosilin (MEZ), amikasin (AK), siprofloksasin (CIP), imipenem (IPM) ve meropenem (MEM); diğer Gram negatif çomaklar için ampisilin (AMP), sefazolin (KZ), CN, norfloksasin (NOR), amoksisilin-klavulanat (AMC), TMP-SMX, CAZ, nitrofurantoin (NIT) diskleri kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinin geçerliliği standart kalite kontrol suşları kullanılarak denetlenmiştir.

BULGULAR

Ocak - Kasım 1997 arasında toplam 6706 hastadan alınan idrar örneği incelenmiş, bunlardan 5585 (% 83.3)'inde etken izole edilememiş, 1121 (% 16.7) idrar örneğinde ise etken saptanmıştır. Etken saptanan örneklerin 376 (% 33.5)'sı erkek, 745 (% 66.5)'i kadın hastalardan sağlanmıştır. Üreme saptanan örneklerin % 53.7'si Çocuk Hastalıkları, Üroloji, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniklerinden gönderilen örneklerden izole edilmiştir. İşleme alınan örneklerin koloni sayılarına göre dağılımları 533 (% 47.5)'ü 50,000 - 100,000 CFU/ml, 588 (% 52.5)'i ise >100,000 CFU/ml olarak bulunmuştur. Pozitif kültürlerin 1096 (% 97.8)'sından bakteri, 25 (% 2.2)'inden ise mantar izole edilmiştir. Bakteriler içerisinde (n=1096), Gram negatiflerin izolasyon oranı % 86.8 (n=951) iken Gram pozitifler % 13.2 (n=145) oranında izole edilmişlerdir. Gram negatif bakterilerin 899'u (% 94.5) *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi iken 52'sinin (% 5.5) non-fermentatiflerden olduğu saptanmıştır.

E. coli tüm bakteriyel etkenler içerisinde en sık izole edilen bakteri olup (% 63.6) izole edilen tüm bakteriyel etkenlerin dağılımları tablo 1’de verilmiştir. En sık izole edilen bakteri olan *E. coli*’nin ve *E. coli* de dahil olmak üzere diğer Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılık durumları tablo 2, non-fermentatif Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılık durumları ise tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Bakteriyel etkenlerin izolasyon sıklıkları.

Etken	n	%
<i>Escherichia coli</i>	697	63.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	87	7.9
<i>Proteus mirabilis</i>	65	5.9
KPS*	54	4.9
<i>Pseudomonas spp.</i>	50	4.6
Enterokok	43	3.9
KNS*	35	3.2
<i>Proteus vulgaris</i>	15	1.4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	13	1.2
D grubu streptokok	13	1.2
<i>Morganella morganii</i>	6	0.6
<i>Serratia marcescens</i>	4	0.4
<i>Proteus myxofaciens</i>	4	0.4
<i>Klebsiella ozaenae</i>	3	0.3
<i>Enterobacter agglomerans</i>	2	0.2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0.2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0.2
<i>Citrobacter spp.</i>	1	0.1
Toplam	1096	

*KPS: Koagülaz pozitif stafilokok; KNS: Koagülaz negatif stafilokok.

Tablo 2. Enterobacteriaceae üyelerinin antibiyotik duyarlılık durumları.

Antibiyotik	Enterobacteriaceae (n=899)		<i>E.coli</i> (n=697)	
	n	%	n	%
CN	788	87.7	612	87.8
CAZ	777	86.4	612	87.8
KZ	704	78.3	576	82.6
NOR	698	77.6	537	77.0
TMP-SMX	447	49.7	352	50.5
NIT	405	45.0	344	49.4
AMP	362	40.3	311	44.6
AMC	366	40.7	296	42.5

Tablo 3. Non-fermentatif Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılık durumları.

Antibiyotik	Tüm non-fermentatifler (n=52)		Pseudomonas türleri (n=50)	
	n	%	n	%
IPM	44	85	41	82
MEM	36	69	35	70
CAZ	33	63	33	66
AMI	28	54	28	56
CIP	28	54	27	54
CN	10	19	9	18
MEZ	10	19	10	20
TMP-SMX	3	6	3	6

TARTIŞMA

ÜSİ, özellikle genç kadınlar ve yaşlılar başta olmak üzere, infeksiyon hastalıkları içerisinde en sık görülen hastalıklardandır. Önemli derecede tanı-tedavi masrafları ve iş gücü kaybına yol açarlar (7,15,16).

Çalışmamızda idrar örneklerinin büyük bir bölümünden (% 83.3) hiçbir etkenin izole edilememiş olması dikkat çekici bulunmuştur. Acar ve arkadaşlarının (1) çalışmalarında bildirilen pozitif izolasyon oranı % 18.2'dir. Bu değer, çalışmamızda saptadığımız değere (% 16.7) yakındır. Bugünkü fiyatlarla sadece besiyeri maliyeti hesaplanacak olursa, bu durumun en az yarım milyar TL'lik bir ekonomik kayba neden olduğu görülecektir. İlave iş gücü ve zaman gibi diğer kayıplar da dahil edildiğinde, rakamların daha da artacağı açıktır. Bu veriler, hastalardan idrar kültürü isterken subjektif şikayetler yerine tam idrar incelemeleri, idrar örneklerinde lökosit ya da bakteri varlığına duyarlı yöntemlerin kullanılması gibi daha objektif kanıtlara dayanarak kültür talep edilmesinin gerekliliğini düşündürmektedir.

Literatür bilgisine göre de yenidoğan dönemi hariç tutulacak olursa, kadınlarda ÜSİ'nin görülme oranı erkeklere göre daha fazladır. Bu durum cinsel aktivite ile de yakından ilişkilidir (3,16). Etken izole edilmiş örneklerin alındığı hastaların cinsiyetleri incelendiğinde, kadın hastalarda saptanan pozitif izolasyon oranının erkek hastalarda saptananın yaklaşık iki katı (% 33.5'e karşın % 66.5) olduğu görülmüştür. Akbaş ve ark. (2), 15-49 yaş grubunda kadın hastalarda % 15.45, erkek hastalarda ise % 7.5 oranında üreme bildirmişlerdir. Görüldüğü gibi söz konusu çalışmada da kadın hastalardan pozitif izolasyon erkek hastaların iki katıdır.

Rutin bakteriyolojik inceleme sonucunda izole edilen etkenlerin dağılımında (Tablo 1) dikkati çeken nokta, *E. coli*'nin en sık izole edilen ajan (% 63.6) olma özelliğini korumakta oluşudur. Çalışmamızda olduğu gibi birçok araştırmacının ÜSİ etkenlerine yönelik çalışmalarında en sık izole edilen ajan olarak *E. coli* rapor edilmiştir. Diğer bakterilerin izolasyon sıklık sıraları araştırmalar arasında farklılık göstermekle birlikte *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* ve stafilokok türleri en çok izole edilen bakterilerdir (1,3,7-9,16).

İzole edilen etkenler içerisinde önemli bir yer tutan ve duyarlılık panellerinin farklılığı nedeniyle ayrıca incelenmesi uygun olan non-fermentatifler dışında kalan diğer Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılık durumları tablo 2'de sunulmuştur. En sık izole edilen etken olan *E. coli*'nin duyarlılık durumu ayrıca incelenmiş, ancak diğer Gram nega-

tiflerden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Denenen antibiyotiklerden sadece saptaya bildiğimiz benzer çalışmalarda test edilenler incelendiğinde, çalışmamızda *E. coli* izolatlarının % 44'ü AMP, % 42'si AMC, % 77'si NOR, % 50.5'i TMP-SMX, % 87'si ise CN'e duyarlı bulunmuştur. Gür'ün derlemesinde (7) bildirilen CN'e direnç oranları üç farklı çalışmada % 17.2, % 17.4 ve % 18; TMP-SMX'e direnç % 40, % 42 ve % 58 olarak saptanmıştır. Ergin ve Yılmaz (4) 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında AMP'e % 23, AMC'e % 52, NOR'e % 44, CN'e ise % 13 oranlarında duyarlılık bildirmişlerdir. Buna karşılık 1994 yılında yayınlanan Ergüven ve arkadaşlarının (5) çalışmalarında AMP'e % 10.1, Leblebicioğlu ve arkadaşlarının (11) çalışmalarında ise % 35.8 oranında duyarlılık bildirilmiş, aynı çalışmada AMC'e % 60 oranında duyarlılık saptanmıştır. Buna karşın İnan ve ark. (8) 1994 yılında yayınlanan çalışmalarında AMC'e % 84 oranında duyarlılık bildirmişlerdir. 1992 yılında yayınlanan çalışmalarda, Sönmez ve ark. (14) NOR'e % 98, Günaydın ve ark. (6) ise % 97 oranında duyarlılık bildirmişlerdir. Bu veriler özellikle NOR ve AMC'e belirgin bir direnç artışının zaman içerisindeki durumunu göstermesi bakımından önemli bulunmuştur. Ancak CN açısından durum tersi gibi gözükmektedir. Kırca ve ark. (10) 1991 yılında % 74 duyarlılık bildirmelerine karşın, saptadığımız duyarlılık oranı (% 87) bunun üzerinde çıkmıştır.

Non-fermentatif Gram negatif çomaklar için farklı bir test paneli uygulanmış ve duyarlılık durumları tablo 3'de verilmiştir. Çalışmamızda *Pseudomonas* türleri için saptanan AK duyarlılığı % 56 iken, Leblebicioğlu ve arkadaşlarının (11) duyarlılık oranları % 22.5'dir. Bu farklılığın nedeni izolatların hastane kaynaklı olup olmamaları ile ilişkili olabilir. Günaydın ve ark. (6) *Pseudomonas* suşlarında CIP direncini % 89, Sönmez ve ark. (14) ise % 65 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda saptanan oran ise % 54'dür. Çalışmamızda TMP-SMX'e duyarlılık % 6 iken, İnan ve arkadaşlarının (8) bildirdikleri oran % 8'dir.

Sonuç olarak non-fermentatifler dışında kalan Gram negatif bakteriler için test ettiğimiz antibiyotikler içerisinde en etkili CN olarak bulunmuştur. CN'i izleyen yüksek etkinlik oranlarına sahip antibiyotikler CAZ, KZ ve NOR'dir. Non-fermentatif Gram negatif çomakların en duyarlı oldukları antibiyotik IPM iken, onu MEM, CAZ ve AK izlemiştir. Buna karşılık ampirik tedavide sıklıkla başvurulan TMP-SMX'e non-fermentatifler dışında kalan Gram negatif izolatların % 50.3'ü, non-fermentatif Gram negatif çomakların ise % 94'ü dirençli bulunmuştur. Bu sebeple ampirik tedaviden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Farklı tarihlerde gerçekleştirilmiş çalışma sonuçlarına bakarak direnç gelişiminin devam ettiğinin saptanması da bilinçli antibiyotik kullanımının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Acar NS, Kuzucu Ç, Kabakçoğlu M, Üstün C: Üriner infeksiyon etkeni mikroorganizmaların dağılımı, VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi, Özet kitabı s. 578, Antalya (1997).
- 2- Akbaş E, Zarakolu P, Tuncer A, Akbayrak H: İdrar örneklerinin mikrobiyolojik incelenmesi: İki yıllık prospektif bir çalışma, VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi, Özet kitabı s. 603, Antalya (1997).
- 3- Aktaş O, Parlak M, Çelebi S: Üropatojen *E. coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 8: 104 (1994).
- 4- Ergin M, Yılmaz O: İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 11: 70 (1997).

- 5- Ergüven M, Dedeođlu S, Özçay S, Özdemir M, Özden EA: Escherichia coli ile oluşan üriner sistem infeksiyonlarında antibiyotiklere duyarlılığın in-vitro araştırılması, *ANKEM Derg* 8: 104 (1994).
- 6- Günaydın M, Leblebicioğlu H, Durupınar B: İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif çomakların kinolon grubu antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 6: 142 (1992).
- 7- Gür D: Üriner sistem infeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı, *Antibiyotik Bült* 3: 3 (1993).
- 8- İnan N, Özgenç O, Urbarlı A: Üriner infeksiyon etkenlerinin bazı antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 8: 105 (1994).
- 9- İşgüven P, Işık K, Göknel Ö, Yasa O, Özdemir M: Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonlarında idrar kültür ve antibiyogram duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 7: 60 (1993).
- 10- Kırca NK, Baykan M, Özerol İH: İdrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli suşlarının gentamisin, tobramisin ve amikasine duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 5: 110 (1991).
- 11- Leblebicioğlu H, Günaydın M, Saniç A, Büyükalpelli R: İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif çomakların betalaktam ve betalaktamaz inhibitörlü antibiyotiklere duyarlılıklarının karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bült* 28: 218 (1994).
- 12- Nayır A: Üriner infeksiyona zemin hazırlayan faktörler, *ANKEM Derg* 12: 294 (1998).
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eight Informational Supplement*, M100-S8, NCCLS, Wayne Pa (1998).
- 14- Sönmez E, Taşkın R, Felek R, Çelebi S: Üriner sistem infeksiyonu şüphesi olan hastalardan alınan idrar örneklerinden üretilen bakterilerin kinolon grubu bazı antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 6: 395 (1992).
- 15- Ünal S: Üriner sistem infeksiyonları, *Antibiyotik Bült* 3: 10 (1993).
- 16- Ünal S, Akalın HE: Üriner sistem infeksiyonları, "Kanra G, Akalın HE (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 167, Güneş Kitabevi, Ankara (1993).