

YATAN VE AYAKTAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU ETKENİ GRAM NEGATİF ÇOMAKLARDA ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Banu BAYRAKTAR*, Nuran ÖZCAN*, Songül BORAHAN**, Fesem BAŞARI*, Emin BULUT*

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Hastanemizde üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) etkeni Gram negatif çomakların cinslere göre dağılımı ve antibiyotik direnç paternleri belirlenerek, ampirik antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesi amaçlanmıştır. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Aralık 2002-Aralık 2003 arasında yatarak veya ayakta tedavi gören ÜSİ şüpheli hastalara ait 7037 idrar örneği incelenmiştir. Etkenlerin antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile NCCLS standartlarına uygun olarak yapılmıştır. 413'ü yatan, 1074'ü ayakta hastalara ait olmak üzere 1487 (% 21) örnekten Gram negatif çomaklar izole edilmiştir. Her iki hasta grubunda, E.coli ÜSİ etkenleri içinde birinci sırada yer almıştır. Özellikle E.coli suşlarında yatan hasta grubundan izole edilen suşların antibiyotik direnç yüzdeleri genellikle ayakta hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. E.coli suşlarında, ampisilin ve amoksisilin-klavulanik aside yüksek oranda direnç saptanmıştır. Yatan hastalarda E.coli suşlarında siprofloksasin direnci diğer Gram negatif bakterilere göre daha yüksek bulunmuştur. Hastanemizde ÜSİ'de oral tedavide kullanılan antibiyotiklere yüksek oranda direnç oluşu nedeniyle, ampirik tedaviye başlamadan önce idrar kültürü yapılması ve antibiyogram sonucuna göre ampirik tedavinin yeniden gözden geçirilmesi tedavinin başarısı açısından gerekli ve önemlidir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, Escherichia coli, üriner sistem infeksiyonları

SUMMARY

Resistance in Gram Negative Bacilli Isolated from Urinary Tract Infections in Hospitalized and Polyclinic Patients

The aim of this study was to obtain data on species distribution of Gram negative bacilli in urinary tract infections (UTI) and their susceptibility patterns in our hospital, in order to have reliable information for optimal empirical therapy. 7037 urine samples obtained from the patients who have been hospitalized or attended to outpatient clinics in Şişli Etfal Training Hospital from December 2002 to December 2003 were included. Total 1487 (21 %) Gram negative bacilli were isolated from 413 hospitalized and 1074 polyclinic patients. Antimicrobial resistance was determined by the Kirby-Bauer disk diffusion method as described in NCCLS guidelines. E.coli was the most common pathogen isolated in both groups. Especially in E.coli the isolates from the hospital were found to be more resistant to antibiotics than the pathogens causing UTIs in the community. E.coli strains isolated from inpatients had high resistance rates for ampicillin and amoxicillin-clavulanic acid, and ciprofloxacin resistance in E.coli strains was higher than other Gram negative bacteria. Because of the high resistance rates for oral antibiotics commonly used in UTIs therapy in our hospital, urine culture must be done before starting empirical therapy, and empirical therapy should be reevaluated as soon as the antibiotic susceptibility results are available.

Key words: antibiotic resistance, Escherichia coli, urinary tract infections

Yazışma adresi: Banu Bayraktar, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

Tel.: (0212) 231 22 09/2390

e-posta: banu_bayraktar@yahoo.com

Alındığı tarih: 26.03.2004, revizyon kabulü: 29.04.2004

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) nozokomiyal ve toplumdaki kazanılmış infeksiyonlar arasında en sık rastlanılanlardır^(5,11). ÜSİ'na neden olan etkenler sıklıkla fekal floradan kaynaklanan Gram negatif çomaklar ve enterokoklardır. Bu endojen bakterilerin yanı sıra uzun süre hastanede yatan hastalarda nozokomiyal infeksiyon etkenleri de ÜSİ'na neden olabilir. Hastane infeksiyonu etkeni mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları hastaneler hatta klinikler arasında farklılık gösterir. Bu nedenle antibiyotik duyarlılıkları düzenli olarak izlenmeli, ampirik antibiyotik seçiminde antibiyotik direnç oranları göz önüne alınmalıdır⁽⁸⁾.

Toplumdan kazanılmış ve hastane infeksiyonu olarak gelişen ÜSİ'nda etken mikroorganizma cinsleri ve bunların antibiyotiklere duyarlılıkları farklılıklar gösterebilmektedir. ÜSİ'nın tedavilerinin çok defa ampirik olarak başlatılması, etkenlerin antibiyotiklere duyarlılık özelliklerinin bilinmesinin önemini daha da arttırmaktadır^(7,14). Bu çalışmada, Aralık 2002 - Aralık 2003 arasında hastanemizde yatmakta olan veya polikliniklere başvuran ÜSİ şüpheli hastalara ait idrar örneklerinden izole edilen Gram negatif çomaklar tanımlanıp, antibiyotiklere direnç oranları saptanmıştır. Böylece hastanemize ait ÜSİ nedeni patojenlerin cinsleri ve direnç paternleri belirlenerek ampirik tedavinin doğru yönlendirilmesi için klinisyenlere yardımcı olunması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ayaktan ve yatarak tedavi gören hastalardan laboratuvarımıza gönderilen

7037 idrar örneği retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İdrar örnekleri standart öze ile kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilmiş, 18-24 saat inkübasyon sonrasında $\geq 10^5$ cfu/ml üreme gösteren kültürler ve Gram boyamada lökosit ve bakteri görülüp 10^3 - 10^4 cfu/ml üreme olan kültürler değerlendirmeye alınmıştır^(1,6). İzole edilen bakteriler, konvansiyonel metodlarla identifiye edilmiştir^(2,4). Konvansiyonel metodlarla identifiye edilemeyen suşlar için BBL Crystal ID kiti kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterlerine uygun olarak yapılmıştır⁽⁹⁾. İstatistik değerlendirmeler için ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastanemizde yatan ve ayaktan hastalara ait 7037 idrar örneğinden, 413'ü (% 5.9) yatan hasta, 1074'ü (% 15.3) ayaktan hastaların örneklerinden olmak üzere toplam 1487 (% 21.1) Gram negatif çomak izole edilmiştir. İzole edilen Gram negatif çomakların cinslere dağılımı ve antibiyotik direnç yüzdeleri tabloda verilmiştir.

TARTIŞMA

Toplumsal ve hastane kaynaklı ÜSİ'larında halen en sık izole edilen etken *E.coli*'dir^(8,11,13). Çalışmamızda da izole edilen bakteriler içinde *E.coli* birinci sırada yer almış, onu sırasıyla yatan hastalarda *Pseudomonas*, *Enterobacter* ve *Klebsiella*; ayaktan hastalarda *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* cinsleri takip etmiştir. Tolun ve ark.⁽¹³⁾, yatan hastalarda

Tablo: Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen Gram negatif çomaklar ve antibiyotiklere direnç oranları (%).

Bakteri	n (%)	PIP	AMP	AMC	CXM	CFM	CAZ	FEP	TZP	ATM	IPM	CIP	NET	C	F	SXT
Yatan hastalardan	413															
<i>E.coli</i>	146 (35.4)	-	82	58	32	26	-	14	-	22	0	33	8	-	23	38
<i>Enterobacter</i> spp.	58 (14)	-	-	-	31	28	-	26	-	14	0	14	10	-	28	38
<i>Klebsiella</i> spp.	58 (14)	-	69	31	43	26	-	9	-	14	0	12	14	-	14	40
<i>Proteus</i> spp.	40 (9.7)	-	58	38	23	15	-	8	-	10	0	10	8	-	-	32
<i>Acinetobacter</i> spp.	35 (8.5)	54	-	-	-	-	51	20	20	26	9	14	11	43	-	46
<i>Pseudomonas</i> spp.	76 (18.4)	26	-	-	-	-	28	21	24	25	5	11	10	16	-	34
Ayaktan hastalardan	1074															
<i>E.coli</i>	684 (63.7)	-	69	36	26	16	-	13	-	13	0	17	3	-	26	39
<i>Enterobacter</i> spp.	86 (8)	-	-	-	28	21	-	15	-	21	0	12	7	-	30	36
<i>Klebsiella</i> spp.	180 (16.8)	-	79	49	54	37	-	13	-	17	0	14	5	-	11	36
<i>Proteus</i> spp.	78 (7.3)	-	41	30	23	13	-	10	-	8	0	5	5	-	-	30
<i>Acinetobacter</i> spp.	30 (2.8)	43	-	-	-	-	40	10	17	27	7	20	7	33	-	20
<i>Pseudomonas</i> spp.	16 (1.5)	50	-	-	-	-	25	19	31	38	13	50	13	37	-	31

Kısıltmalar: - : bakılmadı, PIP: piperasilin, AMP: ampisilin, AMC: amoksisilin-klavulanik asit, CXM: sefuroksim, CFM: sefiksım, CAZ: seftazidim, FEP: sefepim, TZP: tazobaktam-piperasilin, ATM: aztreonam, IPM: imipenem, CIP: siprofloksasin, NET: netilmisin, C: kloramfenikol, F: nitrofurantoin, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol. Koyu oranlar diğer gruptakine göre istatistik olarak anlamlı direnç yüksekliliğini göstermektedir.

sırasıyla *E.coli*, non-fermentatif Gram negatif çomaklar, *Klebsiella*; ayakta hastalarda *E.coli*, *Klebsiella*, non-fermentatif Gram negatif çomakları izole etmişlerdir. Bu çalışmayla uyumlu olarak çalışmamızda da non-fermentatif Gram negatif çomaklar, yatan hastalarda daha fazla izole edilmiştir. Urbarlı ve ark.⁽¹⁴⁾ gerek poliklinik gerekse yatan hastalarda izolasyon sıklığı açısından ilk üç sırayı *E.coli*, *P.aeruginosa* ve *Klebsiella* cinslerinin aldığını bildirmiştir.

Gram negatif çomakların etken olduğu ÜSİ'lerinin tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlara giderek artan direnç gelişimi bildirilmektedir^(3,5,10). Ampisilin ve amoksisilin yıllarca Gram negatif çomak infeksiyonlarında oral tedavide birinci sırada yer almışken, *E.coli* suşlarındaki direnç oranlarının % 25-35'e ulaşmasıyla güvenilirliğini yitirmiştir⁽¹²⁾. The Sanford Guide⁽⁶⁾ *E.coli*'de SXT direnci % 20'nin üzerinde olduğunda ampirik tedavide kullanımını önermemektedir. Bu durum, üropatojenlerin antimikrobiyal duyarlılıklarının sürekli izlenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır⁽¹⁰⁾.

Çalışmamızda, yatan hastalarda *E.coli* suşlarının AMP, AMC, CIP direnci ayakta hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, SXT için iki hasta grubu arasında fark saptanmamıştır. Yatan hasta grubunda *E.coli* suşlarının CIP direnci diğer bakterilere göre yüksek saptanmıştır. Ayakta hasta grubunda *Klebsiella* suşlarının AMC ve FEP dirençleri, *Pseudomonas* spp. suşlarında CIP direnci yatan hasta grubundakinden yüksek bulunmuştur.

Cesur ve ark.⁽³⁾ *E.coli* suşlarında AMP'e % 70, SXT'e % 53, CIP'e % 18, AMC'e % 26; *Klebsiella* suşlarında AMP'e % 92, SXT'e % 77, CIP'e % 31, AMC'e % 54 direnç saptamışlardır. Tolun ve ark.⁽¹³⁾ yatan ve ayakta hasta gruplarında direnç oranlarını *E.coli* suşları için sırasıyla AMP'e % 62.5 ve 50.2, SXT'e % 40.1 ve 31.2, CIP'e % 35.5 ve 11.6, NET'e % 0.6 ve 1.1; *Klebsiella* suşları için AMP'e % 97 ve 84, SXT'e % 36.7 ve 22, CIP'e % 26 ve 48, NET'e % 33.8 ve 3.3; *Enterobacter* suşları için AMP'e % 81.8 ve 72.9, SXT'e % 40.9 ve 24.3, CIP'e % 4.5 ve 10.8, NET'e % 18.1 ve 10.8 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise yatan ve ayakta hastalarda bu antibiyotiklere direnç oranları sırayla *E.coli* suşlarında AMP'e % 82 ve 69, SXT'e % 38 ve 39, CIP'e % 33 ve 17, AMC'e % 58 ve 36, NET'e % 8 ve 3; *Klebsiella* suşlarında AMP'e % 69 ve 79, SXT'e % 40 ve 36, CIP'e % 12 ve 14, AMC'e % 31 ve 49, NET'e % 14 ve 5; *Enterobacter* suşlarında AMC'e % 31 ve 28, SXT'e % 38 ve 36, CIP'e % 14 ve 12, AMP'e % 72 ve 67, NET'e % 10 ve 7 olarak saptanmıştır.

E.coli suşlarında en yüksek direnç oranları denenmiş antibiyotiklerden AMP, AMC ve SXT'ye; *Klebsiella* suşlarında AMP, AMC, CXM ve SXT'ye, *Enterobacter* suşlarında SXT ve CXM'e karşı saptanmıştır. Hastanemizdeki direnç yüzdeleri bu oral ajanların ampirik tedavide kullanımlarında dikkatli

olunması gerektiğini göstermektedir. Bu üç patojene en etkili antibiyotiklerin siprofloksasin, sefepim, netilmisin, aztreonam ve imipenem olduğu görülmüştür. Yatan hastalardaki *E.coli* suşlarının yol açtığı infeksiyonlar dışında, oral tedavide kinolonlar en güvenilir seçeneği oluşturmaktadır. Tolun ve ark.⁽¹³⁾ benzer şekilde yatan hastalarda *E.coli*'de CIP direncini % 35, ayakta hastalarda % 11.6 olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda yatan hasta grubunda *Pseudomonas* ikinci en sık izole edilen patojen olmuştur. Bu bakteri hastanemizdeki ÜSİ'lerinin yaklaşık beşte birinden sorumlu görülmektedir. Bu durum yatan hasta grubunda ampirik tedavide *Pseudomonas*'lara da etkili bir ajanın seçilmesini gerekli kılmaktadır. Yatan hastalarda sırasıyla; *Pseudomonas* suşlarında SXT'e % 34, CIP'e % 11, TZP'e % 24, IPM'e % 5, NET'e % 10, CAZ'a % 28; *Acinetobacter* suşlarında SXT'e % 46, CIP'e % 14, TZP'e % 20, IPM'e % 9, NET'e % 11, CAZ'a % 51 oranında direnç saptanmıştır. Cesur ve ark.⁽³⁾ *Pseudomonas* suşlarında direnç oranlarını SXT'e % 100, CIP'e % 71, IPM'e % 0; Tolun ve ark.⁽¹³⁾ non-fermentatif Gram negatif çomaklarda direnç oranlarını yatan ve ayakta hastalarda CIP'e % 63.7 ve 48, IMP'e % 10 ve 12.7, NET'e % 28.7 ve 24.5, CAZ'a % 32.5 ve 22.5 olarak bildirmişlerdir.

Sonuç olarak ÜSİ olan ayakta ve yatan hastalarda ampirik tedavi öncesinde idrar kültürünün mutlak yapılması, izole edilen bakterinin antibiyotiklere duyarlılığının belirlenmesi ve antibiyogram sonucuna göre ampirik tedavinin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Ampirik tedavi şemaları hastanedeki direnç durumu göz önüne alınarak hazırlanmalıdır. Böylece tedavi başarısı artacağı gibi, hastane mikrofloresında dirençli bakterilerin seleksiyonu da önlenmiş olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bilgehan H: İdrar yolları enfeksiyonları, "Klinik Mikrobiyolojik Tanı" kitabında Bölüm 19, s. 376-84, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, İzmir (2002).
2. Ceran N, Gülsün S, Oğuzoğlu N, Erdem İ, İnan AŞ, Engin DÖ, Göktaş P: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında konağa ait risk faktörleri, *İnfeksiyon Derg* 2003;17 (1):15-21.
3. Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, Kolcu Z, Tekeli E: Hastanede yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32: 174-6.
4. Çaylan R, Köksal İ: Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında tanı, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1999;3:79-81.
5. Forbes BA, Sahn DF, Weissfelt AS: Infections of the urinary tract, "Bailey and Scotts, Diagnostic Microbiology" kitabında s.927-38, Mosby Co., St. Louis (2002).
6. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA (eds): The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 33. baskı, s.22, Antimicrobial Chemotherapy

B Bayraktar ve ark

- Inc., Hyde Park VA (2003).
7. Katarzyna H, Katarzyna S, Agnieszka S: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland, *J Antimicrobial Chemother* 2001;47:773-80.
 8. Leblebiciođlu H: Nozokomiyal üriñer sistem enfeksiyonu etkenleri ve antimikrobiyal direñ, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1999;3:70-3.
 9. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Ninth Informational Supplement, NCCLS Document: M100-59, NCCLS, Wayne PA (1999).
 10. Otađ F, Yıldız Ç, Delialiođlu N: İdrardan soyutlanan E.coli suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2003;17(4) :384-7.
 11. Özsüt H, Çalangu S: İdrar yolları enfeksiyonları, “Topçu AW, Söyletir G, Dođanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları” kitabında s.921-5, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul (1996).
 12. Sobel JD, Kaye D: Urinary tract infections, “Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth edition” kitabında s.773-805, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
 13. Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç, Turan N, Anđ-Küçüker M, Anđ Ö: Yatan ve ayakta hastalardan izole edilen üriñer sistem enfeksiyonu etkeni gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32:69-74.
 14. Urbarlı A, An A, Erdenizmenli M, Fidan N, Özenç O: İdrar örneklerinden soyutlanan gram olumsuz bakteriler ve antibiyotik direñ oranları, *İnfeksiyon Derg* 2001;15:249-53.