

SEMPTOMATİK ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA ÜROPATOJENLER VE İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI*

Meryem ÇETİN* Sabahattin OCAK** Sadık GÖRÜR*** Güven AVUNDUK****

*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANTAKYA-HATAY

** Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANTAKYA-HATAY

*** Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, ANTAKYA-HATAY

**** Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Hekimliği Anabilim Dalı, ANTAKYA-HATAY

ÖZET

Haziran 2004-Haziran 2005 tarihleri arasında, üroloji polikliniğinden bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen idrar örneklerinden izole edilen üropatojenlerin dağılımları, hastalık semptomları ile ilişkilerinin değerlendirilmesi, en sık izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bakterilerin izolasyon ve identifikasyonu için konvansiyonel biyokimyasal test prosedürleri ve otomatize yöntemler kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri, Clinical Laboratory Standards Institute önerileri doğrultusunda agar disk difüzyon yöntemi ile uygulanmıştır. 709 idrar örneğinin 181'inde (% 26) üreme saptanmıştır. Üreme saptanan hastaların 48'i (% 27) erkek, 133'ü (% 73) kadındı. *E.coli* % 57, koagülaz negatif *Staphylococcus* % 12, *Klebsiella pneumoniae* % 5, enterokoklar ve *Candida spp.* % 4 ve *Staphylococcus aureus* % 3 oranlarında izole edilmiştir. Dizüri şikayeti olan hastalarda % 29 oranında üropatojen üremesi saptanmıştır. Duyarlılık sonuçları bildirilmeye değer sayıda izole edilen tek tür olan *E.coli*'de en düşük direnç oranları (< % 20) karbapenemler, sefoperazon, sefepim ve netilmisin için, en yüksek direnç oranları da (> % 47) ampisilin, ampisilin-sulbaktam, gentamisin ve kotrimoksazol için bulunmuştur. Suşların beşi (% 3) GSBL oluşturmuştur.

Bu çalışma bölgemizde idrar patojenleri konusunda yapılan ilk çalışmadır.

Anahtar sözcükler: bakteri, direnç, üriner infeksiyon

SUMMARY

Uropathogens in Patients with Symptomatic Urinary Infection and Antibiotic Sensitivity of *Escherichia coli* Isolates

The aim of the study was to evaluate the distribution of the uropathogens isolated from urine specimens of the patients between June 2004 and June 2005, to determine their relation with the symptomatology and the antibiotic sensitivity of *Escherichia coli* isolates. For the isolation and identification of bacteria, conventional biochemical procedures and automatized techniques were applied. Sensitivity tests were performed according to the CLSI criteria by disk diffusion agar method. Out of 709 specimens, 181(26 %) strains were isolated as causative agents. Forty eight (27 %) of the patients with positive cultures were men and 133 (73 %) were women. Of the isolates 57 % were *E.coli*, 12 % were coagulase negative *Staphylococcus*, 5 % were *K.pneumoniae*, 4 % were enterococci and *Candida spp.* and 3 % were *Staphylococcus aureus*. Cultures were positive in 29 % of the patients with dysuria. The antibiotics with lowest resistance rates (<20 %)

Yazışma adresi: Meryem Çetin. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANTAKYA-HATAY
Tel:(0326) 214 8661

e-posta:meryemcetin55@yahoo.com

Alındığı tarih: 04.09.2006, revizyon kabulü: 01.11.2006

*21.ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde sunulmuştur (04-08 Haziran 2006, Antalya).

were carbapenems, cefoperazone, cefepime and netilmicin, and highest resistance rates (>47 %) were ampicillin, ampicillin-sulbactam, gentamicin and cotrimoxazole for *E.coli* which is the most frequently isolated species. Five (3 %) strains were ESBL positive.

Keywords: bacteria, resistance, urinary infection

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonu böbrekte, toplayıcı sistemde ve/veya mesanede bakteri bulunmasıdır. Bu terim asemptomatik bakteriüriden piyelonefrite kadar çok çeşitli klinik durumlar için kullanılmaktadır^(10,12). Ülkemizde her yıl yaklaşık 5 milyon sistit atağı söz konusudur⁽¹²⁾. İlerleyen yaş, cinsiyet, gebelik, diyabet üriner sistem infeksiyonları için bilinen risk faktörleridir^(6,10,12). İnsanların üçte biri veya yarısının yaşamlarının bir döneminde üriner sistem infeksiyonu geçirdikleri tahmin edilmektedir⁽³⁾.

Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarının büyük bölümünden *Enterobacteriaceae* ailesine ait etkenler sorumludur ve en sık rastlanan patojen *E.coli*'dir. Sıklıkla izole edilen diğer bakteriler ise *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecalis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır^(6,12,13).

Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi için antibiyotiklerin yaygın kullanımı, üropatojenlerde antimikrobiyal direnç gelişimini artırmaktadır. Bu durum son yıllarda önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Toplumdan kazanılmış üriner sistem infeksiyonlarının tedavisine genellikle ampirik olarak başlandığından, üropatojenlerin dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin bilinmesi önem kazanmaktadır. Ülkemizde, üriner sistem infeksiyonlarında üropatojenler ve antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, bölgemizde bugüne kadar bu konuda bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, bölgemizde semptomatik üriner sistem infeksiyonlarına neden olan etkenlerin dağılımını tespit etmek ve izole edilen üropatojenlerin antimikrobiyal ajanlara duyarlılığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Haziran 2004-Haziran 2005 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğine başvuran üriner sistem infeksiyonu semptomlarına sahip ve hiçbirinde kateter kullanılmayan 709 hastada yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, yakınmaları kaydedilmiştir.

Bütün idrar örneklerinin orta akım idrar olarak alınmasına

özen gösterilmiştir. İdrar örnekleri % 5'lik koyun kanlı agar ve eozin metilen blue agara (bioMerioux, France) ekilmiş ve 36°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Saf kültür olarak $\geq 10^5$ cfu/ml üreme olan örnekler değerlendirilmeye alınmıştır. Üreyen bakterilerin koloni ve Gram preparasyonundaki morfolojileri incelenmiş, identifikasyon için konvansiyonel biyokimyasal test prosedürleri ve gerektiğinde API (bioMerioux, France) sistemi uygulanmıştır.

Duyarlılık testleri Clinical Laboratory Standards Institute (eski adı NCCLS) önerileri doğrultusunda agar disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır⁽¹¹⁾. Gram negatif çomaklarda GSBL, amoksisilin-klavulanik asit ile sefotaksim veya seftazidim arasında sinerjik etki çift disk sinerji yöntemi ile belirlenmiştir.

BULGULAR

Yaş ortalaması kadınlarda 38±14, erkeklerde 47±18 olarak belirlenmiştir. Kültürleri yapılan 709 (368 kadın, 341 erkek) idrar örneğinin 181'inde (% 26) üropatojen üremesi saptanmıştır. Üreme saptanan hastaların 48'i (% 27) erkek, 133'ü (% 73) kadındı. *E.coli* 103 (% 57), koagülaz negatif stafilokok (KNS) 21 (% 12), *K.pneumoniae* 9 (% 5) enterokok ve *Candida* spp. 7'şer (% 4), *Staphylococcus aureus* 6 (% 3) örnekten izole edilmiş, 28 örnekten de çeşitli bakteriler üretilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: 133 kadın ve 48 erkekte üropatojenlerin dağılımı, n (%).

Üropatojen	Kadın	Erkek	Toplam
<i>E.coli</i>	74 (56)	29 (60)	103 (57)
KNS	15 (11)	6 (12)	21 (12)
Diğer Gram (-)	10 (8)	5 (10)	15 (8)
<i>K.pneumoniae</i>	7 (5)	2 (4)	9 (5)
Enterokok	5 (4)	2 (4)	7 (4)
<i>Candida</i> spp.	7 (5)	0	7 (4)
<i>S.aureus</i>	4 (3)	2 (4)	6 (3)
<i>Proteus</i> spp.	4 (3)	1 (2)	5 (3)
<i>Strep. agalactiae</i>	5 (4)	0	5 (3)
<i>S.saprophyticus</i>	2 (2)	1 (2)	3 (2)
Toplam	133	48	181

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

Çalışmamızda, her hasta için ilk sırada gelen semptom dikkate alındığında dizüri şikayeti olan hastalarda % 29,

inkontinansı olan hastalarda % 27, yan ağrısı olan hastalarda % 26, hematürili hastalarda % 20, alt üriner yakınmalı hastalarda % 17, üretral/vajinal akıntısı olan hastalarda % 14 oranında bakteri üremesi saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların en önemli semptomlarına göre üreme oranları, n(%).

Semptomlar	Erkek	Kadın	Toplam
Dizuri	119 (15)	283 (34)	402 (29)
İnkontinans	11 (27)	22 (27)	33 (27)
Yan ağrısı	59 (7)	56 (46)	115 (26)
Hematüri	2 (0)	3 (33)	5 (20)
Alt üriner sist. yakınması	144 (16)	3 (67)	147 (17)
Üretral /vajinal akıntı	6 (0)	1 (100)	7 (14)
Toplam	341	368	709

Duyarlılık sonuçları bildirilmeye değer sayıda üreyen *E.coli* suşlarında en düşük direnç oranları karbapenemler, sefoperazon, sefepim ve netilmisin için, en yüksek direnç oranları ampisilin, ampisilin-sulbaktam, gentamisin ve kotrimoksazol için alınmıştır (Tablo 3). Beş *E.coli* suşu (% 3) GSBL pozitif bulunmuştur. Az sayıda da olsa imipenem ve meropenem direncinin doğrulanması gerçekleştirilememiştir. Diğer izolatların suş sayıları düşük olduğu için duyarlılık sonuçları bildirilmemiştir.

Tablo 3: 103 hastadan üretilen *E. coli* suşlarında antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotikler	%
Ampisilin	73
Ampisilin-Sulbaktam	57
Amoksisilin-Klav.	37
Sefazolin	36
Sefuroksim	25
Sefoperazon	6
Seftriakson	27
Sefepim	13
İmipenem	3
Meropenem	1
Amikasin	32
Netilmisin	18
Gentamisin	47
Siprofloksasin	34
Ofloksasin	39
Levofloksasin	34
Kotrimoksazol	47

TARTIŞMA

Kadınların 20-40 yaşları arasında yaklaşık % 25-35'inin üriner sistem infeksiyonu geçirdiği bildirilmektedir^(10,13). Dimitrov ve ark.⁽³⁾ üriner sistem infeksiyonu olan 14,000 hastada patojen bakteri üreme oranını % 11, Raka ve ark.⁽¹⁴⁾ 2001 yılında % 26 olarak bulurken, iki grup da üremelerin % 75'inin kadınlarda olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada,

709 hastada üropatojen bakteri üreme oranı % 26 olarak saptanırken, bunların % 73'ünü kadınlar oluşturmuştur. Bir başka deyişle erkek hastalara ait idrar örneklerinde üreme oranı 48/341 (% 14) iken, kadınlarda 133/368 (% 36) olmuştur.

Yapılan birçok çalışmada, üriner sistem infeksiyonlarından üretilen üropatojenlerin türleri ve oranlarının bölgelere göre farklı bulunduğu bildirilmektedir. Türkmen⁽¹⁵⁾ 2000-2002 yıllarında üriner sistem infeksiyonu olan hastalarda üropatojenleri % 46 oranında *E.coli*, % 20 *K.pneumoniae*, % 12 *Proteus vulgaris* ve *Enterobacter cloacae*, % 8 *P.aeruginosa* olarak, Ay ve ark.⁽¹⁾ bu oranları % 49 *E.coli*, % 17 *Klebsiella* spp., % 9 *Proteus mirabilis*, % 2 *Pseudomonas aeruginosa* olarak bildirmişlerdir. Dimitrov ve ark.⁽³⁾ üretilen bakterilerin % 49'unu *E.coli*, % 12'sini *Klebsiella* spp., % 10'unu KNS, % 5'ini *P. aeruginosa* ve % 3'ünü *C.albicans* olarak saptamıştır. Raka ve ark.⁽¹⁴⁾ Gram negatif bakterileri % 82 oranında bulurken, *E.coli*'yi % 86, enterokokları % 0.2, *Proteus* suşlarını % 5 oranlarında bildirmişlerdir. Kurutepe ve ark.⁽⁹⁾ Manisa'da üriner sistem infeksiyonlarında *E. coli* oranını % 73 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise *E.coli* % 57, KNS % 12, *K.pneumoniae* % 5, enterokoklar ve *Candida* spp. % 4, *Staphylococcus aureus* ve *Proteus* spp. % 3 oranlarında saptanmıştır (Tablo 1). Bölgemizde üriner sistem infeksiyonlarında en sık etkenin *E.coli* olarak bulunması yukarıdaki çalışmalarla uyumludur, fakat kontaminasyon olması olası suşlar elimine edildiği halde ikinci sıklıkta KNS türlerinin saptanması dikkat çekmektedir.

Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarının ampisilin, kotrimoksazol, siprofloksasin ve gentamisine dirençlerini Kurutepe ve ark.⁽⁹⁾ Manisa'da 2003 yılında sırası ile % 65, % 45, % 25 ve % 14 olarak bildirirken, Ay ve ark.⁽¹⁾ Malatya'da 2001 yılında % 57, % 42, % 21 ve % 16 olarak bildirmişlerdir. Yine ülkemizde Karaca ve ark.⁽⁷⁾'nin yıllar içinde *E.coli*'deki direnç değişimlerini araştırdığı bir çalışmada, kotrimoksazole direnç 1996 yılında % 69, 2003 yılında % 39 olarak bulunurken, 1995 ve 2002 yılları için ofloksasine direnç % 4 ve % 25, siprofloksasine direnç ise % 5 ve % 28 olarak bulunmuştur. Ertuğrul ve ark.⁽⁴⁾ 2002 yılında İstanbul'da üriner sistem infeksiyonu olan hastalardan üretilen 581 *E.coli* izolatında en yüksek direnç oranını ampisilin için % 65 olarak bulurken, seftriakson, siprofloksasin ve kotrimoksazol için % 10, % 33 ve % 58 direnç bildirmişlerdir. Benzer bir başka çalışmada, Kaya ve ark.⁽⁸⁾ 647 *E.coli* izolatında siprofloksasin ve kotrimoksazol için direnç oranlarını % 13 ve % 51 olarak bulmuşlardır.

E.coli suşlarında antibiyotik dirençlerindeki değişkenlikler yurt dışında yapılan çalışmalarda da gözlenmektedir. Nikaragua'da 2002 yılında yapılan bir çalışmada, üriner sistem infeksiyonu etkeni *E.coli* suşlarında direnç oranları amoksisilin için % 74, kotrimoksazol için % 63, siprofloksasin için % 29 ve gentamisin için % 11 olarak bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Kosova'da 2001

yılında poliklinik hastalarında yapılan benzer bir çalışmada, *E.coli* için gentamisin, amikasin ve siprofloksasine direnç oranları sırası ile % 7, % 4 ve % 1 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Fransa’da 1997 yılında *E.coli* için amoksisiline % 41, sefuroksime % 22, ofloksasine % 4, siprofloksasine % 2, kotrimoksazole % 22, gentamisine % 2 direnç bildirilmiştir⁽⁵⁾. Bu çalışmalardan *E.coli* suşlarında antibiyotik direncinin bölgeler arasında değişkenlikler gösterdiği açık şekilde görülmektedir.

Çalışmamızda ise *E.coli* için en düşük direnç oranları meropenem (% 1), imipenem (% 3) ve sefoperazon (% 6) için bulunurken, en yüksek direnç oranları ampisilin (% 73) ve ampisilin-sulbaktam (% 57) için bulunmuştur. Doğrulama testleri yapılamadığından % 1 meropenem ve % 3 imipenem direncini ihtiyatla değerlendiriyoruz.

Colodner ve ark.⁽²⁾ üriner sistem infeksiyonu olan hastalardan üretilen bakteriler arasında GSBL oranını % 1.3 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda, toplam 5 (% 3) *E.coli* suşunda GSBL pozitifliği saptanmıştır.

Çalışmamızda dizüri şikayeti olan hastalarda % 29, yan ağrısı olan hastalarda % 26, alt üriner sistem yakınması olan hastalarda % 17 oranlarında üropatojen bakteri üremesi saptanmıştır (Tablo 2). Üriner sistem infeksiyonu semptomlarıyla üreyen üropatojenlerin oranları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde büyük farklılık gözlenmemiştir. Bu konuda daha büyük hasta gruplarıyla çalışma yapılması uygun olacaktır. Üriner sistem infeksiyonları hızla artan ve değişen antibiyotik dirençlerinden dolayı, birçok insanı etkileyen ciddi bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir. Üriner sistem infeksiyonlarında elde edilen izolatların antimikrobiyal duyarlılığının test edilmesi, örneğin alınmasını takiben 48 saat gibi bir süre gerektirmektedir. Bundan dolayı toplumda edinilmiş üriner sistem infeksiyonlarında tedaviye genellikle ampirik olarak başlanılmakta ve bu durum antibiyotiklere karşı direnç gelişimini ve tedavi masraflarını artırmaktadır. Bölgemizde, üriner sistem infeksiyonlarında uygulanacak ampirik tedavi protokollerinin seçiminde, saptadığımız ve çevremizdeki diğer laboratuvarlarda saptanacak antimikrobiyal duyarlılık oranlarının göz önünde bulundurulması, yapılacak tedavilere olumlu katkı sağlayabilecektir.

Bu çalışma bölgemizde bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

KAYNAKLAR

1. Ay S, İşeri LA, Duman B: İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2003;10(2):59-62.
2. Colodner R, Keness Y, Chazan B, Raz R: Antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in northern Israel, Int J Antimicrob Agents 2001;18(2):189-92.
3. Dimitrov TS, Udo EE, Emara M, Awni F, Passadilla R: Etiology and antibiotic susceptibility patterns of community-acquired urinary tract infections in a Kuwait hospital, Med Princ Pract 2004;13(6):334-9.
4. Ertuğrul MB, Atila Güleç L, Akal D ve ark: Üropatojen Escherichia coli suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları, Klimik Derg 2004;17(2):132-6.
5. Goldstein FW: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France, Multicentre Study Group, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19(2):112-7.
6. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg ED, Brooks GF, Butel JS, Omston; “Medical Microbiology, 20th ed.” kitabında s.634-5, Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut (1995).
7. Karaca Y, Coplu N, Gozalan A, Oncul O, Citiş BE, Esen B: Co-trimoxazole and quinolone resistance in Escherichia coli isolated from urinary tract infections over the last 10 years, Int J Antimicrob Agents 2005;26(1):75-7.
8. Kaya D, Şahin İ, Öksüz Ş, Ertör O: İdrardan izole edilen Escherichia coli suşlarının siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılıklarının araştırılması, ANKEM Derg 2002;16(1):7-9.
9. Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin, Gazi H, Gulay M, Ozbakkaloğlu B: Increasing antimicrobial resistance in Escherichia coli isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey, Jpn J Infect Dis 2005;58(3):159-61.
10. Matute AJ, Hak E, Schurink CAM et al: Resistance of uropathogens in symptomatic urinary tract infections in León, Nicaragua, Int J Antimicrob Agents 2004;23(5):506-9.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, Approved standard, 5th ed. (M2-A5), NCCLS, Wayne (1993).
12. Özsüt H: İdrar yolu infeksiyonları, “Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi” kitabında s.1059-66, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).
13. Plorde JJ: Urinary tract infections, “Ryan KJ (ed): Sberis Medical Microbiology, 3th ed.” kitabında s.775-81, Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut (1994).
14. Raka L, Mulliqi-Osmani G, Berisha L et al: Etiology and susceptibility of urinary tract isolates in Kosova, Int J Antimicrob Agents 2004;23(Suppl 1):2-5.
15. Türkmen L: İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin değişik antibiyotiklere duyarlılığı, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2002;9(3):185-9.

1. Ay S, İşeri LA, Duman B: İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz