

# İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Hörü GAZİ, Süheyla SÜRÜCÜOĞLU, Semra KURUTEPE

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA

## ÖZET

Ocak 2004-Aralık 2006 arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarına gönderilen idrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. Hem yatan hem de poliklinik hastalarından en sık izole edilen Gram negatif bakteriler sırası ile *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. olmuştur. *E.coli* suşlarında en yüksek direnç oranları ampisilin ve trimetoprim/sulfametoksazole karşı saptanmıştır. Yatan hastalardan izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında % 17.8 ve % 21.1, poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda ise % 9.8 ve % 19 oranında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı saptanmıştır. *Enterobacteriaceae* suşlarında imipenem direncine rastlanmamıştır. *Pseudomonas* spp. izolatlarında en yüksek direnç oranları gentamisin ve siprofloksasine karşı saptanmıştır. Elde edilen sonuçların hastanemizdeki gelişen idrar yolu infeksiyonlarının empirik sağaltımında yararlı olacağı düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, Gram negatif bakteri, idrar yolu infeksiyonu

## SUMMARY

### Antimicrobial Resistance of Gram Negative Bacteria Isolated from Urine Cultures

The aim of this study was to retrospectively analyze the antimicrobial susceptibility of the Gram negative bacteria isolated from urine samples in the Bacteriology Laboratory of the Celal Bayar University Hospital from January 2004 to December 2006. *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. were the most frequently isolated bacteria from both outpatients and hospitalized patients. Among *E.coli* isolates, the highest resistance rates were found against ampicilline and trimethoprim/sulphamethoxazole. Extended spectrum beta-lactamase activity was detected in 17.8 % and 21.1 % of *E.coli* and *Klebsiella* spp. strains isolated from hospitalized patients and in 9.8 % and 19 % of those from outpatients, respectively. No resistance for imipenem was found in *Enterobacteriaceae* isolates. *Pseudomonas* spp. isolates showed highest resistance to gentamicin and ciprofloxacin. These results were thought to be useful for empirical treatment of urinary system infections in our hospital.

**Keywords:** antibiotic resistance, Gram negative bacteria, urinary system infections

## GİRİŞ

Toplum ve hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), sık karşılaşılan ve yaygın antibiyotik kullanımını gerektiren infeksiyon hastalıkları arasında yer alırlar<sup>(2)</sup>. ÜSİ'ye neden olan etkenler genellikle gastrointestinal sistem florasından kaynaklanan Gram negatif çomaklardır<sup>(3)</sup>. Bununla birlikte hastanede uzun süre yatarak tedavi gören hastalarda *Pseudomonas*

spp. ve *Acinetobacter baumannii* gibi nozokomial infeksiyon etkenleri de ÜSİ'ye neden olabirler<sup>(10)</sup>.

Günümüzde ÜSİ etkenlerinde tedavide ilk seçenек olan antimikrobiallere karşı giderek artan direnç oranlarından söz edilmektedir<sup>(5,9)</sup>. Etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları ise merkezden merkeze farklılık göstermektedir<sup>(3,7,8)</sup>. Bu nedenle her hastane ÜSİ'ye neden olan mikroorganizmaların antibiyotik

**Yazışma adresi:** Hörü Gazi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim, MANİSA  
Tel.: (0236) 233 19 20

e-posta: horugazi@hotmail.com

Alındığı tarih: 25.01.2007, revizyon kabulü: 22.02.2007

duyarlılık profillerini düzenli olarak değerlendirilmeli ve elde edilen direnç oranlarını göz önünde bulundurarak kendi antibiyotik kullanım politikalarını oluşturmalıdır.

Bu çalışmanın amacı, Celal Bayar Üniversitesi Bakterioloji Laboratuvarına gönderilen idrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antimikrobiyal direnç oranlarını belirlemek ve ampirik tedavi protokollerinin oluşturulmasında klinisyenlere yardımcı olmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2004-Aralık 2006 arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatarak tedavi gören hastalardan ve poliklinik hastalarından alınan ve Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji Labo-

ratuvarına gönderilen idrar örnekleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Steril kaba alınan orta akım idrar örnekleri % 5 koyun kanlı agar ve Eosin Metilen Blue agar (Oxoid, UK) besiyelerine kantitatif olarak ekilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlanmasında klasik bakteriolojik yöntemler ve yarı otomatize identifikasyon kitleri (BBL Crystal E/NF, Becton Dickinson, USA) kullanılmıştır. İn-vitro duyarlılık testleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır<sup>(4)</sup>. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığına çift disk sinerji testi ile bakılmıştır<sup>(1)</sup>.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (SPSS incorporated, Chicago) programında Fisher'in ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır.

**Tablo 1:** İzole edilen Gram negatif bakterilerin hastalara dağılımı [n (%)].

Mikroorganizma	Yatan hasta n=673	Poliklinik hastası n=741	Toplam n=144
<i>Escherichia coli</i>	466 (69.2)	593 (80.0)	1059 (74.9)
<i>Klebsiella</i> spp.	90 (13.4)	79 (10.7)	169 (12.0)
<i>Pseudomonas</i> spp.	63 (9.4)	7 (0.9)	70 (5.0)
<i>Proteus</i> spp.	23 (3.4)	28 (3.8)	51 (3.6)
<i>Enterobacter</i> spp	23 (3.4)	27 (3.6)	50 (3.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 (0.9)	4 (0.5)	10 (0.7)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

**Tablo 2:** Sık izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları (%).

Bakteri	n	Ampisilin	Amoksisilin- klavulanat	Piperasilin- tazobaktam	Sefazolin	Sefuroksim	Seftriakson	Seftazidim	Aztreonam	İmipenem	Trimetoprim- sulfametoksazol	Seftazidim	Nitrofurantoin	Gentamisin	Netilmisin	GSBL
<b>Yatan hastalar</b>																
<i>E.coli</i>	466	65.2*	14.6	-	32.8*	23.8*	19.5*	-	19.1*	0.0	38.8	35.2*	24.7*	25.1*	10.7*	17.8*
<i>Klebsiella</i> spp.	90	-	11.1	-	42.2	36.7	26.7	-	24.4	0.0	36.7	13.3	14.4	21.1*	14.4	21.1
<i>Pseudomonas</i> spp.	63	-	-	19.0	-	-	-	7.9	0.0	0.0	30.4	0.0	-	8.7	0.0	-
<i>Proteus</i> spp.	23	56.5	13.0	-	21.7	8.7	0.0	-	26.1	0.0	26.1	13.0	13.0	26.1*	21.7*	-
<i>Enterobacter</i> spp	23	-	-	-	-	-	30.4*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Poliklinik hastaları</b>																
<i>E.coli</i>	593	57.0	11.1	-	20.6	15.5	11.8	-	11.6	0.0	37.8	26.3	17.0	18.2	6.2	9.8
<i>Klebsiella</i> spp.	79	-	20.3	-	35.4	25.3	20.3	-	21.5	0.0	27.8	6.3	19.0	10.1	7.6	19.0
<i>Pseudomonas</i> spp.	28	64.3	14.3	-	17.9	14.3	7.1	-	7.1	0.0	60.7*	14.3	-	28.6	10.7	-
<i>Proteus</i> spp.	27	-	-	-	-	-	7.4	-	7.4	0.0	14.8	11.1	14.8	3.7	0.0	-
<i>Enterobacter</i> spp	7	-	-	0.0	-	-	-	0.0	14.3	0.0	-	28.6	-	14.3	0.0	-

\*Ayaktan ve yatan hasta suşlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p \leq 0.05$ ).

## BULGULAR

Belirlenen süre içerisinde incelenen toplam 8593 idrar örneğinden, 673'ü (% 7.8) yatan hastalardan, 741'i (% 8.6) poliklinik hastalarından olmak üzere toplam 1414 (% 16.5) Gram negatif mikroorganizma izole edilmiştir. Hem hastanede yatan hastaların hem de poliklinik hastalarının idrar örneklerinden en sık izole edilen etkenler *E.coli* ve *Klebsiella* spp. olarak belirlenmiştir. İzole edilen Gram negatif bakteriler Tablo 1'de, yeterli sayıda izole edilen bakterilerde antimikrobiyal direnç oranları ise Tablo 2'de verilmiştir. Yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırıldığında, yatan hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarının genel olarak test edilen antibiyotiklere karşı daha dirençli oldukları saptanmıştır (Tablo 2). Yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarında sırasıyla % 17.8 ve % 9.8 (p=0.000), *Klebsiella* spp. suşlarında % 21.1 ve % 19 (p=0.731) oranlarında GSBL pozitifliği saptanmıştır. İzole edilen Gram negatif bakterilerdeki antimikrobiyal direnç oranları yıllara göre değerlendirildiğinde *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında bazı antibiyotikler için direnç artışı saptanmıştır. 2004 ve 2006 yıllarında izole edilen suşların direnç oranlarında anlamlı fark bulunanlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonlarından en sık soyutlanan bakteri *E.coli*'dir<sup>(7)</sup>. Diğer etkenler

**Tablo 3:** *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında 2004 ve 2006 yıllarında direnç oranları (%).

	2004	2006	p
<i>E.coli</i>	n=329	n=462	
Seftriakson	7.9	19.3	0.000
Aztreonam	7.6	19.3	0.000
TMP/SXT	25.2	44.2	0.000
Siprofloksasin	24.3	33.3	0.008
Gentamisin	14.3	25.8	0.000
<i>Klebsiella</i> spp.	n=45	n=80	
Sefazolin	37.8	51.3	0.001
Sefuroksim	28.9	41.3	0.013
Seftriakson	15.6	38.8	0.001
Aztreonam	15.6	38.8	0.000
TMP/SXT	24.4	43.8	0.012

ise, farklı merkezlerde izole edilme sıklığı değişiklik göstermekle birlikte, genellikle *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'dir<sup>(13)</sup>. Bu çalışmada hem ayaktan hem de yatarak tedavi gören hastaların idrar örneklerinden en sık izole edilen bakteriler *E.coli* ve *Klebsiella* spp. olmuştur.

Ülkemizin farklı merkezlerinde yapılan çalışmalarda, Gram negatif çomakların etken olduğu ÜSİ'lerin tedavisinde kullanılan antibiyotiklere giderek artan direnç gelişimi bildirilmektedir<sup>(3,6,11)</sup>. Genel olarak, hastanemizde izole edilen enterik Gram negatif bakterilerdeki direnç oranları diğer merkezlerden bildirilen direnç oranlarına benzerlik göstermektedir<sup>(11,12)</sup>. Çalışmamızda *E.coli* suşlarında en yüksek direnç oranları ampisilin ve TMP/SMX'e karşı saptanmıştır. Bu nedenle hastanemizde bu antibiyotiklerin duyarlılık test sonuçlarına göre kullanılmasının daha uygun olacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, hastanemizde ÜSİ etkeni olarak saptanan enterik Gram negatif bakterilerde amoksisilin-klavulanat ve siprofloksasinin en etkili oral antibiyotikler olduğu ve bu nedenle ampirik tedavide ilk seçenek olarak düşünülmelerinin tedaviye yanıt şansını artıracığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hastanede yatan hastalardan soyutlanan *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında % 17.8 ve 21.1, poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda ise % 9.8 ve % 19 oranında GSBL üretimi saptanmıştır. Benzer olarak 2006 yılında Pullukçu ve ark.<sup>(11)</sup> tarafından yapılan bir çalışmada bu iki hasta grubundan izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında % 24.8-31.4 ve % 17.7-16.3 oranında GSBL üretimi bildirilmiştir. Aynı çalışmada *E.coli* kökenlerinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara ve 2.-3. kuşak sefalosporinlere karşı direnç oranları yatan hastalarda % 21-26.5, poliklinik hastalarında ise % 16-18 arasında bildirilmiştir. Aynı bölgede yapılan çalışmamızda ise *E.coli* kökenlerinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara ve 2.-3. kuşak sefalosporinlere karşı direnç oranları yatan hastalarda % 14.6-21.7, poliklinik hastalarında ise % 11.1-13.7 olarak saptanmıştır. Hastanemizde *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında özellikle 3. kuşak sefa-

losporinlere karşı giderek artan oranlarda direnç saptanması, bu antibiyotiklerin seçiminde dikkatli olunmasını gerektirmektedir.

Bu çalışmada yatan hasta grubunda en sık izole edilen üçüncü etken *Pseudomonas* spp. olmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda yatan hastalardan izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında tazobaktam-piperasiline % 24-26.0, seftazidime % 28-29.2, imipeneme % 9-21.9, siprofloksasine % 11-32.6, netilmisine % 10-35.6 arasında değişen direnç oranları bildirilmiştir<sup>(3,11)</sup>. Hastanemizde izole edilen suşlarda en yüksek direnç oranları gentamisine ve siprofloksasine karşı saptanmıştır (Tablo 2). Yatan hasta grubunda netilmisin, seftazidim ve imipenem bu bakteriler ile oluşan infeksiyonlarda ilk tercih edilmesi gereken antibiyotikler olarak görülmektedir. Bu sonuçlar, antibiyotik direnç profillerinin coğrafi bölgelere göre değiştiğini, ampirik tedavinin başarısı için sürveyansın önemini ortaya çıkarmaktadır.

Sonuç olarak elde edilen direnç oranları, ÜSİ gelişen hastaların tedavilerinin mümkün olduğunca duyarlılık test sonuçlarına göre düzenlenmesi ve hastanemizde aktif sürveyansın ve önleyici tedbirlerin artırılması gerektiğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bal Ç: Beta-laktamaz testleri ve rutinde kullanımları, "Gür D, Söyletir G, Bal Ç, Dünder V, Sümerkan B, Köksa İ, Çiftçi U (eds): Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Toplantısı" kitabında s.101-12, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No.33, İstanbul (1997).
2. Barisic Z, Babic-Erceg A, Borzic E, Zoranic V, Kaliterna V, Carev M: Urinary tract infections in South Croatia: aetiology and antimicrobial resistance, Int J Antimicrob Agents 2003;22 (Suppl 2):61-4.
3. Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Başarı F, Bulut E: Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda antimikrobiyal direnç, ANKEM Derg 2004;18(3):137-40.
4. Clinical Laboratory Standards Institute (NCCLS): Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility, CLSI Document, sixth ed., Approved Standard M2-A5 (M100-S7), NCCLS, Wayne PA (2002).
5. Das RN, Chandrashekar TS, Gurung M, Joshi HS, Shrestha N, Shivananda PG: Frequency and susceptibility profile of pathogens causing urinary tract infections at a tertiary care hospital in Western Nepal, Singapore Med J 2006;47(4):281-5.
6. Elaldı N, Turan M, Duran B, Bakır M, Dökmetaş İ, Bakıcı MZ, Şahin F: Bir Üniversite hastanesinde nozokomial üriner sistem infeksiyonları: etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç, C. Ü. Tıp Fak Derg 2003;25(2):63-8.
7. Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, Robbins M, Felmingham D: A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection, J Infect 2003;46(2):94-100.
8. Kahlmeter G, ECO.SENS: An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project, J Antimicrob Chemother 2003;51(1):69-76.
9. Lau SM, Peng MY, Chang FY: Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection, J Microbiol Immunol Infect 2004;37(3):185-91.
10. Mathai D, Jones RN, Pfaller MA, SENTRY Participant Group North America: Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infection in 1,510 hospitalized patients: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America), Diagn Microbiol Infect Dis 2001;40(3):129-36.
11. Pullukçu H, Işıkgöz Taşbakan M, Aydemir Ş, Sipahi OR, Turhan A, Özinel MA, Ulusoy S: İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, ANKEM Derg 2006;20(1):26-30.
12. Tolun V, Törümküney Akbulut D, Çatal Ç, Turan N, Anđ-Küçükler M, Anđ Ö: Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32(1-2):69-74.
13. Yetkin G, Kuzucu Ç, Güçlüer G: Malatya Üniversite Hastanesi Laboratuvarında idrar kültürlerinden izole edilen bakterilerin dağılımı (Editöre mektup), Mikrobiyol Bül 2006;40(4):445-6.