

TOPLUM KAYNAKLI ERİŞKİN ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA İZOLE EDİLEN ENTEROBAKTERİCEA TÜRLERİNİN BAZI ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI: GERİYE DÖNÜK ÇALIŞMA
ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF ENTEROBAKTERIACEA SPECIES CAUSING COMMUNITY ACQUIRED URINARY TRACT INFECTION: A RETROSPECTIVE STUDY

Muzaffer EROĞLU*, Esra KOÇOĞLU**, Oğuz KARABAY***, Atilla SEMERCİÖZ*

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, BOLU

** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BOLU

*** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, BOLU

ABSTRACT

Introduction: The rates of antibiotic resistance in common pathogenic bacteria have been increasing due to high and unnecessary antibiotic use. It can vary according to geographical and regional location. But little is known about the epidemiology of community-acquired antibiotic resistant enterobacteriaceae species in our region. The aim of this study is to assess the antimicrobial susceptibility of enterobacteriaceae species causing community-acquired urinary tract infection in our region.

Materials and Methods: Medical records of AIBU microbiology laboratory from August 2004 to August 2006 were retrospectively reviewed to identify all adult patients with community acquired urinary tract infection (UTI). Patients, who had more than three episodes of UTI in the last year, hospitalization in the last month, pregnancy and those with upper UTI were excluded. Susceptibility testing for urinary tract isolates was performed if there were $\geq 100,000$ colonies per milliliter. The resistance rates of ampicilline, ciprofloxacin, gentamisin, amikacin, nitrofurantoin and SXT were investigated by Kirby-Bauer disk diffusion technique. Antibacterial susceptibility testing was performed according to the Clinical and Laboratory Standards Institute criteria's (CLSI).

Results: During the study period, 3575 urine samples were analyzed and the mean age was 47.2 years (range: 17-74). The overall female to male ratio was 4.8. A total of 305 patients were excluded due to contamination and 697 (21.3%) bacterial isolates were examined in the study. E. coli was the most causative agent (87.1%) and it was followed by Klebsiella pneumonia with a percentage of 9.6%. Highest and lowest antibiotic resistance to Escherichia coli was ampicillin (41%) and nitrofurantoin (0.05%), respectively.

Conclusion: Resistance rates of SXT and kinolons are increasing in every day due to high and widespread antibiotic usage. In our region nitrofurantoin and amikacin may be better empiric choices in patients with community-acquired UTI, because their resistance rates are only 0.05% and 3.5%, respectively. Although nitrofurantoin has maintained excellent activity against almost all E. coli strains causing UTI, it is not active against some strains of Enterobacter, Klebsiella and most strains of Proteus species. Urine culture and antimicrobial susceptibility should be essential in the treatment of UTI. Antibiotic resistance rates are changing in every region. Physicians must be educated continuously about the antibiotic resistance and they should know the local antibiotic resistance rates in order to prescribe appropriate antibiotics. Local infection control guidelines must be prepared in every year.

Key words: Escherichia coli, Urinary tract infection, Antibiotic resistance, Enterobacteriaceae

ÖZET

Yaygın ve düzensiz antibiyotik kullanımına bağlı olarak antibiyotiklere rezistans oranı giderek artmaktadır. Direnç bakımından bölgeler arasında da büyük farklılıklar vardır. Bölgemizdeki direnç oranlarını gösteren bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı bölgemizdeki toplum kaynaklı erişkin idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen enterobakteriaceae türlerinin bazı antibiyotiklere olan direnç oranlarını araştırmaktır.

Bu çalışmada Ağustos 2004-2006 arası dönemde AIBÜ hastanesinde polikliniklerden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen erişkin hastalara ait idrar kültür örnekleri çalışılmıştır. Kültürlerde 100.000 koloni/ml ve üzerinde üreme gösteren Enterobacteriaceae suşlarının antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. Ampisilin, siprofloksasin, gentamisin, amikasin, nitrofurantoin ve SXT direnç oranları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmede 2006 yılı *Clinical and Laboratory Standards Institute* kriterleri esas alınmıştır.

Dergiye Geliş Tarihi: 15.11.2006

Yayına Kabul Tarihi: 09.03.2007 (Düzeltilmiş hali ile)

ENTEROBAKTERİCEA TÜRLERİNİN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI (Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae Species)

Çalışmaya alınan 3575 hastadan kontaminasyonu olan 305 hasta değerlendirme dışı bırakılmıştır. Kalanların 697'sinde (%21,3) üreme olmuştur. Üreme olanların 529'u (%75,9) Enterobacteriaceae ailesindedir. En sık izole edilen mikroorganizma *Escherichia coli* (%87,1) olmuştur. Bunu %9,6 sıklıkla *Klebsiella pneumoniae* izlemektedir. Bölgemizde *E. coli* suşlarının en yüksek direnci %41,0 ile ampisilin'e en düşük direnci ise %0,05 nitrofurantoin'e karşı gösterdikleri bulunmuştur.

Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi, kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle her geçen gün biraz daha problemlile hale gelmektedir. Üropatojenlerin antibiyotiklere direnç oranları ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye değişmektedir. Hekimler bölgesel direnç oranlarını bilmeli ve tedavilerini bu oranlara göre yönlendirmelidirler.

Anahtar kelimeler: *Escherichia coli*, İdrar yolu enfeksiyonu, Antibiyotik direnci, Enterokoklar

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) yaygın olarak görülen ve daha sık olarak kadınları etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. İster hastane kaynaklı olsun ister toplum kaynaklı olsun; başta *Escherichia coli* olmak üzere ÜSE'lerin %75-90'nından Enterobacteriaceae ailesi sorumludur¹. Bu enfeksiyonlarının tedavisi hastanın yaşına, cinsiyetine, altta yatan başka bir hastalığın varlığına, üst üriner sistemin tutulmasına ve izole edilen ajana göre değişir. Toplum kaynaklı ÜSE'lerde trimetoprim-sulfametoksazole (SXT) başta olmak üzere siprofloksasin, sefalosporinler, semisentetik penisilinler, nitrofurantoin ve fosfomisin kullanılmaktadır². Ancak bu ilaçların yaygın ve bilinçsiz kullanımına bağlı olarak, diğer birçok antibakteriyel ilaçta olduğu gibi bu ilaçlara karşı da giderek artan oranda direnç gelişmektedir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ÜSE'lerin ampirik tedavisinde, direnç hızının %20'den az olduğu bölgelerde SXT'yi, fazla olduğu bölgelerde ise Flourokolonları önermektedir³. Başarılı ampirik antibiyoterapi için bölgesel direnç oranlarının bilinmesi önemlidir. Bölgemiz için bu oranları gösteren bir çalışma henüz yoktur.

Bu çalışmada hastanemize başvuran toplum kaynaklı erişkin idrar yolu enfeksiyonlarında izole edilen enterobacteriaceae türlerinin ampisilin, siprofloksasin, gentamisin, amikasin, nitrofurantoin ve SXT olan direnç oranlarını retrospektif veriler ışığında araştırmayı planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 2004-2006 Ağustos ayları arası dönemde Abant İzzet Baysal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde polikliniklerden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen erişkin hastalara ait idrar örnekleri araştırıldı. İdrar kültürlerinde 100.000 koloni/ml ve üzerinde koloni sayısına sahip *Enterobacteriaceae* ailesine ait suşların antibiyotik duyarlılıkları irdelenmiştir. Son bir ay-

lık dönemde hastaneye yatanlar, bir ay içinde birden fazla kültür pozitifliği olanlar ve kültürde üç veya daha fazla koloni morfolojisi gösterenler çalışma dışı bırakılmıştır. Laboratuvarımıza kabul edilen idrar örneklerinde orta akım idrarı olması ve aseptik şartlarda alınması şartı arandı. Kabul edilen örnekler 1 µl'lik standart öze ile eozin metilen mavisini (EMB) agar ve %5'lik koyun kanlı agar besiyerine ekildi ve 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda üreyen bakteri koloni sayısı 1.000 ile çarpılarak ml'deki bakteri sayısı hesaplandı. Bakteri tanımlaması gram negatif bakteriler için koloni morfolojisi, gram boyama ve ardından biyokimyasal testler (üç şekerli demir (TSI), indol, metil kırmızısı, sitrat besiyeri) kullanılarak yapıldı. Tanı konulamayan durumlarda API ID 32E ticari kitleri (Marcy L'Etole, France) kullanıldı.

Ampisilin, siprofloksasin, gentamisin, amikasin, nitrofurantoin ve SXT direnç oranları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarını değerlendirmede 2006 yılı *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) kriterleri esas alınmıştır⁴.

BULGULAR

Çalışma döneminde toplam 3575 poliklinik hastasının idrar örnekleri çalışılmıştır. Toplam 305 hasta kontaminasyon olduğu için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Kalanların 697'sinde (%21,3) üreme olmuştur. Üreme olanların 529'u (%75,9) *Enterobacteriaceae* ailesindedir. En sık izole edilen mikroorganizma *Escherichia coli* (%87,1) olmuştur. Bunu %9,6 sıklıkla *Klebsiella pneumoniae* izlemektedir. Toplam 173 hastanın antibiyotik duyarlılık sonuçlarına ulaşamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Kültürde üreyen mikroorganizmaların ampisilin, siprofloksasin, gentamisin, amikasin, nitrofurantoin ve trimetoprim-sulfametoksazole (SXT) direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Poliklinik hasta idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç oranları				
Antibiyotik direnci	Mikroorganizma			
	<i>E.coli</i> n=366 (%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=51 (%)	<i>Proteus mirabilis</i> n =11 (%)	<i>Enterobacter spp</i> n=5 (%)
Ampisilin	150 (40,9)	51 (100)	8 (72,7)	4 (80)
Siprofloksasin	64 (17,4)	3 (5,8)	-	-
Gentamsin	40 (10,9)	6 (11,7)	-	-
Amikasin	13 (3,5)	2 (3,9)	-	-
Trimetoprim sulfametoksazol	43 (11,7)	8 (15,6)	10 (90,9)	1 (20)
Nitrofurantoin	2 (0,05)	5 (9,8)	4 (36,3)	-

TARTIŞMA

Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları oldukça sık rastlanan enfeksiyonlardır. Dünyada yılda 150 milyon kişinin ÜSE nedeniyle hastanelere başvurduğu ve bu nedenle 6 milyar \$ harcandığı hesaplanmıştır⁵. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi, kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle her geçen gün biraz daha problemlile hale gelmektedir. Ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye üropatojenlerin antibiyotiklere direnç oranları değişebilmektedir.

Örneğin İspanya’da yapılan çalışmada *E. coli*’lerde ampisilin’e %57, SXT’e %25 ve siprofloksasin’e %14 oranında direnç saptanmıştır⁶. İngiltere’de yapılan başka bir çalışmada amoxicilin’e %49, SXT’e %37, siprofloksasin’e ise sadece %3 direnç oranı bildirilmiştir⁷. Ülkemizde yapılan çok merkezli yeni bir çalışmada Arslan ve ark. *E. coli*’lerde ampisiline %51, SXT’ye karşı %6 ve siprofloksasin’e %17 oranında direnç bildirmişlerdir⁸.

Direnç oranları çok değişken olduğu için ÜSE tanısıyla reçete yazan hekimlerin bölgelerindeki direnç oranlarını bilmeleri ve buna göre tedavi düzenlemeleri önemlidir. Çalışmamız sonucunda bölgemizde direnç oranı enterobakteriaceae kökenlerinden *E. coli*’lerde ampisilin’e karşı %41 oranında, *Klebsiella* kökenlerinde ise %100 oranında direnç saptanmıştır. Bu sonuca göre ve toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık rastlanılan bakterinin *E. coli* olduğu gerçeği de göz önüne alındığında ampisilin’in toplum kaynaklı üriner enfeksiyonlarda bölgemiz için iyi bir seçenek olmadığını görürüz. Aminoglikozidlerden gentamisin ve amikasin için *E. coli* kökenlerindeki direnç sırasıyla; %11 ve %3,4 oranında bulunmuştur. Her iki ajanında aynı

gruptan olmasına karşın gentamisine karşı saptadığımız yüksek direncin sebebi toplum kaynaklı enfeksiyonlarda gentamisinin daha sık kullanılması olabilir. Ancak yaklaşık %10’luk direnç oranına karşın gentamisin hala ÜSE tedavisinde uygun seçeneklerden biri olarak gözükmektedir.

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada SXT direnci genellikle %30-50 arasında bildirilmiştir⁸⁻¹¹. Savaş ve ark. Adana bölgesinde yaptıkları çalışmada ise bu direnç oranı %59’a kadar çıkmaktadır¹². Çalışmamızda ise diğer çalışmaların tersine bu oran %11,5 olarak bulunmuştur.

Son yıllarda hem uzman hekimler hem de 1. basamak hekimleri ÜSE tedavisinde SXT’nin başarısız olduğu olgularda bu ilaç yerine başta kinolonlar olmak üzere diğer antibiyotikleri reçete etmektedirler¹³. Bazı bölgelerde SXT’ye karşı direnç oranını düşük olmasının sebebi SXT kullanımının giderek azalması olabilir.

Sonuçlarımıza göre *E. coli* kökenlerindeki siprofloksasin direnci %17,4 olarak bulunmuştu. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur⁸. Osteomiyelitten pnömونيye, tüberkülozdan tularemiye kadar birçok endikasyonlarda kullanılabilir bu ajana karşı %17’lik direnç ürkütücüdür¹⁴. Kinolonların 1990’larda klinik kullanıma girdiği de düşünülürse bu ajanın bölgemiz için yakın bir gelecekte ampirik tedavi için uygun bir seçenek olmayacağı düşünülebilir.

İlginç olarak bölgemizde *E. coli* kökenlerinde nitrofurantoinlere karşı direnç oranını binde 6 düzeyinde saptadık. Bunun sebebi bu ajanın ÜSE’le-

ENTEROBAKTERİCEA TÜRLERİNİN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI
(*Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae Species*)

rin tedavisinde ilk tercih olarak düşünülmemesi ve son derece az kullanılması olabilir.

Sonuç olarak bölgemizde toplum kaynaklı ÜSE'lerde en sık izole edilen ajan *E. coli*'dir (% 87). *E. coli* kökenlerinde ampisilin, siprofloksasin ve SXT'ye karşı yüksek oranlarda direnç saptanmıştır. ÜSE'lerin tedavisi ile uğraşan hekimler bilinçli antibiyotik kullanmaları konusunda sürekli eğitilmeli, tıp fakültelerinde konuyla ilgili ders saatleri artırılmalı, doktorlara konu ile ilgili mezuniyet sonrası eğitim verilmelidir. Hekimler bölgesel direnç oranlarını bilmeli ve tedavilerini buna göre yönlendirmelidirler.

KAYNAKLAR

- 1- **Gupta K:** Addressing antibiotic resistance. Am J Med. 113: Suppl 1A: 29-34, 2002.
- 2- **Hryniewicz K, Szczypa K, Sulikowska A, et al:** Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. J Antimicrob Chemother. 47: 773-780, 2001.
- 3- **Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al:** Guidelines for the treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis. 29: 745-758, 1999.
- 4- **Clinical and Laboratory Standards Institute:** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 16th informational supplement. Document M100-S16 LS. Wayne, PA: CLSI, 2006.
- 5- **Stamm WE, Norrby SR:** Urinary tract infections: Disease panorama and challenges. J Infect Dis. 183 suppl 1: 1-4, 2001.
- 6- **Alos JI, Serrano MG, Gomez-Garces JL, et al:** Antibiotic resistance of *Escherichia Coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. Clin Microbiol Infect 11: 199-203, 2005.
- 7- **Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, et al:** A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. Journal of Infection. 46: 94-100, 2003.
- 8- **Arslan H, Azap ÖK, Ergönül Ö, et al:** Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia Coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother. 56: 914-8, 2005.
- 9- **Yılmaz E, Özakın C, Sınırtaş M, et al:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi bakteriyoloji laboratuvarında 1999-2002 yılları arasında idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklar. İnfeksiyon dergisi. (Turkish Journal of Infection) 19: 91-96, 2005.
- 10- **Demirtürk N, Demirdal T, Eldemir H, et al:** İdrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiol Cem Derg. 35: 275-8, 2005.
- 11- **Şamlı M, Dinçel Ç, Karalar M, et al:** Üriner sistem enfeksiyonlarının klinik ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirilmesi. Türk Üroloji Dergisi. 29: 87-94, 2002.
- 12- **Savaş L, Güvel S, Turunç T, et al:** Toplum kökenli ve nazokomiyal üriner sistem enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi. 29: 95-100, 2003.
- 13- **Carson C, Naber KG:** Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. Drugs 64: 1359-1373, 2004.
- 14- **Kayaalp Oğuz:** Tıbbi Farmakoloji, Tüberküloz ve diğer mikobakteri enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar. 10. Baskı, 313-324, 2002.