

ÜRİNER ENFEKSİYON ETKENİ OLAN MİKROORGANİZMALARIN ÜÇ FARKLI ANTİBİYOTİK GRUBUNA KARŞI DİRENÇ DURUMUNUN ARAŞTIRILMASI

Fatma SIRMATEL*, İclal BALCI**, Nuray GÜLEÇ***, İlkay KARAOĞLU*

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hast. ve Kl. Bak. Anabilim Dalı

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Kl. Mik. Anabilim Dalı

*** Özel Güleç Laboratuvarı Mikrobiyoloji Uzmanı

ÖZET

Üriner sistem enfeksiyonu olan iki değişik hasta grubunun idrar kültürleri retrospektif olarak incelendi. İzole edilen üropatojenler üç farklı antibiyotik grubuna göre dirençlilik yönünden araştırıldı. Birinci grup üniversite hastanesinde yatan 300, ikinci grup özel bir laboratuvara başvuran 225 üriner enfeksiyon şüphesi olan hastadan oluşuyordu. İdrar kültürlerinden izole edilen üropatojenler Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyograma alınarak kinolon, aminoglikozid ve 3. grup sefalosporinlere karşı dirençlilik durumu incelendi. İlk grupta 70, ikinci grupta 81 üropatojen izole edildi. Her iki grupta da en fazla etken *E.coli* ve stafilokoklar saptandı. İki grup arasındaki dirençlilik dört gözlü ki kare testi ile istatistiksel olarak analiz edildi. *E.coli* ve *proteus spp.* üropatojenleri için aminoglikozidlerde direnç ikinci grupta anlamlı olarak yüksek çıktı ($p < 0.0005$). Özel laboratuvardan izole edilen üropatojenlerin aminoglikozid ve 3. grup sefalosporinlere karşı daha fazla dirençli oldukları izlendi.

Anahtar kelimeler : Üropatojenler, antibiyotik direnci

SUMMARY

RESISTANCE TO THREE DIFFERENT ANTIBIOTIC GROUPS MICROORGANISMS CAUSING URINARY TRACT INFECTIONS

Microorganisms caused urinary tract infectious investigated their resistance againts three different antibiotic groups: The urine cultures of two differents patients groups with urinary tract infections were examined retrospectively. The isolated uropathogens were studied with respect to their resistance againts three different antibiotic groups. The first groups consist of the 300 in-patients at the university hospital and the second group of 225 out-patients who have applied to a privately owned laboratory were suspected of urinary tract infection. The isolated uropathogens from their urine cultures were placed on antibiogram by the Kirby-Bauer disc diffusion method and were subsequently examined for their resistance againts the quinilon, aminoglikosid and third group cephalosporins . A total of 79 uropathogens from the first group, and 81 from the second group were isolated. The strongest determiner was found tobe *E.coli*, and staphilococcus in both groups. The resistance between the two groups of four cell chi-square . For *E.coli* and *proteus spp.* resistance in aminoglikosids for the second group was found to be statistically significant ($p < 0.0005$). Uropathogens isolated at the private laboratory were found to be more resistance againt aminoglikosid and third group cephalosporins.

Key words : Uropathogens, antibiotic resistance

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu hem hastanede yatan, hemde ayaktan takip edilen hastaların en çok rastlanılan enfeksiyon hastalığıdır (1). Özellikle invaziv tanı ve tedavi amacı ile kateter kullanılan hastalarda nosokomial üriner sistem enfeksiyonu çok sık görülür (2). Üriner sistem enfeksiyonu tanısı koyabilmek için aşağıdaki kriterlerin göz önüne alınması gerekir (3).

1. Üriner sistem enfeksiyonuna ait klinik belirti ve bulguların olması,
2. Üriner sistem bakteriyel invazyonuna karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıt,
3. İdrar kültüründen bakteri idantifikasyonunun yapılması,

Uzun yıllardan beri steril olarak alınan orta idrarın bir mililitresinde 10^5 koloni ve daha üstü bakteri olması üriner enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir (2). Hastanın semptom ve laboratuvar bulguları ile alt ve üst üriner sistem enfeksiyonu olarak ayırt etmek tedavi protokolu açısından önemlidir. Çoğunlukla alt üriner sistem semptomları gürültülü tablo verdiği için hastalar başlangıç safhasında doktora başvururlar. Son zamanlarda üriner sistem semptomları (disüri, ağrı, sıkışma hissi) ve piürisi (idrar sedimentinde lökosit görülmesi) olan bir hastanın steril orta akım idrarından elde edilen 10^3 koloni/ml saf E.coli ve Stafilokok (S. Saprophyticus) üropotajen olarak kabul edilmektedir (3,4).

Üriner sistem enfeksiyonları özellikle kadınlarda, yaşlı erkeklerde, diabetiklerde, ürogenital anomali ve taş öyküsü olanlarda ve kız çocuklarında çok sık görülür (2,3). Çocuklarda tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları veziko-üretal reflünün gelişmesine, daha sonraki uzun dönemde kronikleşme hatta nefrit tablosuna kadar gidebilmektedir. Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık raslanılan bakteri E.coli'dir (1-4). Bundan sonra sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar pseudomonas, stafilokok, proteus, klebsiella ve diğer enterobakteriler sayılabilir (2,4). Üriner sistem enfeksiyonlarında tanının konulmasında idrar tetkiki ve kültür en önemli pratik uygulamalardır. Çoğu zaman kültür ve antibiyotik duyarlılık testi tekrarlayan ve inatçı üriner sistem enfeksiyon-

larında en çok tercih edilen tanı yöntemidir. Hastalara uygulanan tedavide gram (-) lere etkili antibiyotikler, özelliklede parenteral antibiyotiklerin daha fazla tercih edilmesi üropatojenlerde direnç gelişmesinin en önemli nedenidir (5). Birçok yayında ülkemizde yeni çıkan antibiyotiklere hızlı direnç gelişimini bilinçsiz ve promosyon etkisi ile kullanıma bağlayan araştırmacılar ülke ekonomisini de göz önünde bulundurmamızı önermektedirler (6-8).

Hastanede yatan ve ayaktan takip edilen hastaların üropatojenlerinde dirençlilik oranı farklıdır. Hastane kökenli mikroorganizmalar her zaman daha dirençli olarak saptanır (9). Bu amaçla hastanemizden izole edilen mikroorganizmaların ve dışarda üriner enfeksiyon tanısı konulan hastaların üropatojenlerinin dirençliliğini üç farklı antibiyotik grubuna karşı araştırdık.

MATERYAL VE METOD

1995 yılında iki farklı hasta grubunun idrar kültür ve antibiyogramları retrospektif olarak incelendi. Birinci grup hastalar; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan üriner sistem enfeksiyon bulguları olan 300 hastayı kapsıyordu. İkinci grup, özel bir laboratuvara başvuran ve üriner enfeksiyon yakınmaları olan 225 hastadan oluşuyordu. Her iki laboratuvarında idrar kültürleri bilinen yöntemlerle alınmış (cilt temizliğinden sonra alınan orta akım idrarı) kanlı ve EMB (Eosin-Metilen-Blue) besiyerine ekilerek koloni sayımı yapılmış 10^5 koloni/ml ve daha üstü üropatojen olarak kabul edilmiştir. İzole edilen mikroorganizmalar Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemi ile antibiyograma alınmış bilinen bioşimik testlerle idantifikasyonu yapılmış ve üç farklı antibiyotik grubuna göre dirençlilik yönünden araştırılmıştır. Kinilon grubu (ofloxacin ve ciprofloxacın), aminoglikozid (gentamicine, tobramicine, amikacine) ve 3. grup sefolosporinlerin (ceftriaxon, cefoperazone, cefotaxime) diskleri kullanılarak (oxid hazır diskleri) dirençlilik durumu araştırılmıştır. Bulunan sonuçlar dört gözlü kare istatistiksel yöntemine göre değerlendirilmiştir.

BULGULAR

İlk grup hastadan 79, ikinci grup hastadan 81 üropatojen izole edilmiştir. Bu hastalarda üreyen mikroorganizmalar ve türleri tablo 1’de görülmektedir. Her iki grupta da E.coli en fazla üreyen mikroorganizmadır. Yapılan antibiyogramda izlenen dirençlilik tablo 2’de görülmektedir. En fazla dirençlilik durumu toplam olarak sırası ile: Kinilonlara karşı; birinci grupta %24, ikinci grupta %22.2, aminoglikozidlere; birinci grupta %15.1, ikinci grup hastada %48.1, 3.grup sefolosporinlere; birinci grupta % 13.9, ikinci grupta %30.8 olarak bulunmuştur. Bakterilere göre ayırt edildiği zaman en fazla dirençlilik: Kinilonlarda;

(hastanede) pseudomonas spp., (özel laboratuvarıda) pk.(+) stafilokokta, aminoglikozidlerde; psudomonas spp., proteus spp., 3. Grup sefolosporinlerde; pk(+) stafilokok, pseudomonas spp., suşlarında saptanmıştır. Her iki grup arasında dirençlilik dört gözlü ki kare testine göre karşılaştırıldığı zaman E.coli ve proteus spp. mikroorganizmalarında amino glikozidlere karşı dirençlilik ikinci grup hastalarda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Diğer mikroorganizmaların sayılarının az olması nedeni istatistiksel bir fark olmamasına rağmen aminoglikozid ve 3. grup sefolosporinlere karşı direnç ikinci grup hastalarda daha fazla olarak saptanmıştır (tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre üreyen üropatojenler

Üreyen bakteri	1. grup hasta	2. grup hasta
<i>E.coli</i>	31 (%39.2)	50(%61.7)
<i>Klebsiella spp.</i>	7 (%8.8)	-
<i>Enterokok spp.</i>	10 (%12.6)	-
<i>Proteus spp.</i>	13 (%16.4)	6 (%7.4)
<i>Psuedomonas spp.</i>	2 (%2.5)	5 (%6.1)
<i>P. k. (-)stafilokok(S)</i>	10 (% 12.6)	-
<i>P.k. (+)stafilokok</i>	5 (%6.3)	13 (% 16)
<i>Enterobacteriae spp.</i>	-	7 (%8.6)
<i>Citrobakter spp.</i>	1 (% 1.2)	-
Toplam:	79 (%26.3)	81 (%36)

Tablo 2. Üreyen üropatojenlerin antibiyotik grubuna göre dirençlilik durumu

Üreyen bakteri	Kinilonlar		Aminoglikozidler		3. grup sefolosporinler	
	1. grup	2. grup	1. grup	2. grup	1. grup	2. grup
<i>E.coli</i>	5(%16.1)	7(%14)	3(%9.6)	29(%58)	2(%6.4)	8(%16)
<i>Klebsiella spp.</i>	2(%28.5)	-	1(%14.2)	-	-	-
<i>Enterokok spp.</i>	2(%20)	-	1(%10)	-	2(%20)	-
<i>Proteus spp.</i>	2(% 15.3)	-	1(%7.6)	4(%66.6)	1(%7.6)	2(%33.3)
<i>Pseudomonas spp.</i>	2(% 100)	3 (%60)	1(%50)	1(%20)	1(%50)	4(%80)
<i>P.k.(-) stafilokok</i>	3(%30)	-	3(%30)	-	2(%20)	-
<i>P.k.(+) stafilokok</i>	3(%60)	7(%73.8)	2(%40)	2(%15.3)	3(%60)	10(%76.9)
<i>Enterobakter spp.</i>	-	1 (%14.2)	-	3(%42.8)	-	1 (% 14.2)
<i>Sitrobakter spp.</i>	-	-	-	-	-	-
Toplam: (%)	19(24)	18(22.2)	12(15.1)	39(48.1)	10(%13.9)	25(30.8)

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları ya bir anatomik bozukluk sonucu ya da invaziv bir girişim sonucu perianal bölgede bulunan flora bakterilerinin mesaneye taşınması ile gelişir (10,11). Yakın komşuluk yolu ile enfeksiyon

gelişme olasılığı olmasına rağmen hematojen yayılımla üriner sistem enfeksiyonu görülmesi çok nadirdir (14). Üriner sistem enfeksiyonları, halen dirençli mikroorganizmaların özelliklerle gram (-)’lerin neden olduğu bir tablodur. Akut üriner sistem enfeksiyonları semptomları başladığı zaman en fazla etken E.coli olduğu

için klinisyen ampirik olarak hemen antibiyotik tedavisine başlar. Üropatojenler içerisinde E.coli ilk sırayı alırken bundan sonra sırası ile diğer enterobakteriler (proteus, klebsiella), travmatik olgularda pseudomonaslar, son zamanlarda diabetik hastalarda daha fazla olmak üzere cilt florasında bulunan bakteriler (stafilokoklar ve streptokoklar), nasokomial üriner sistem enfeksiyonlarında metisilline dirençli stafilokoklar ve candidalar önem kazanmıştır (12,13). Bizim araştırmamızda her iki grup hastada en sık raslanılan üropatojen E.coli olmuştur. İkinci sıklıkta her iki grupta stafilokokların yer aldığını görüyoruz. Bu durum akut üriner sistem enfeksiyonları etkenleri arasında farklı bir yaklaşım olacağını ve ampirik antibiyotik seçiminde bazı değişikliklerin olacağını belirtisidir. Akut üriner sistem enfeksiyonlarında-özellikle alt üriner sistem-ampirik olarak birçok yayında TMPXSMZ (cotrimoksazol) tercih edilmektedir (13). Sülfonamidlerin idrardan atılması, bakteriostatik olması, geniş spektrumlu olması gibi üstün yanları vardır (1,3). Ama nedense halen özellikle ayaktan takip edilen hastalarda akut üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde parenteral antibiyotik kullanımı daha fazla tercih edilmektedir. Son zamanlarda ortaya çıkan 3.grup sefolosporin ve kinolonlar gibi gram (-) lere antibiyotiklerin promosyon etkisi ile kullanılması sonucu hızlı bir direnç gelişimi izlenmektedir (12).

Bizim verilerimizde izole edilen üropatojenlerin her iki grup hastada kinolonlara karşı direnç birbirine yakındır(%24 ve %22.2). Yapılan birçok çalışmada üropatojenlere en etkili antibiyotik kinolon grubu olduğu belirtilmektedir. Kinolonlara direnç ilk grupta pseudomonaslarda, ikinci grupta p.k (+). stafilokoklarda saptanmıştır (6,12). Bu üropatojenlerin tedavisinde kinolonların tercih edilmemesi gerekir. Bizim verilerimizde aminoglikozidlere karşı saptanan direnç özellikle ikinci grupta daha (%48.1) yüksek bulunmuştur. İstatiksel olarak değerlendirildiğinde de özel laboratuvaradan izole edilen üropatojen E.coli ve proteus spp. grubu bakteriler anlamlı olarak aminoglikozidlere daha dirençli olarak saptanmıştır (p<0.0005). Yoğun kullanılması nedeni ile hızla direnç gelişen 3.grup sefolosporinlerde artık üropatojenlere karşı duyarlılığını kaybetmeye başlamıştır. Bizim sonuçlarımızda ilk grupta %13.8 dirençlilik saptanırken ikinci grupta %30.8 olarak

bulunmuştur. Her iki grupta safilokoklardaki direnç yüksekliği üropatojen etkenleri göz önüne alındığı zaman ampirik tedavide 3.grup sefolosporinlerin başlanmasından önce mutlaka idrar kültür ve antibiyogramının yapılmasını gerektirmektedir.

Hastane kökenli üropatojenlerin daha dirençli olduğu bilinmesine rağmen özellikle muayenehane hekimliğinde antibiyotik kullanımı çok daha bilinçsizce olmakta ve hastadan kısa sürede sonuç almak için polifarmasi uygulanmaktadır. Bu durumda birçok mikroorganizmada hızlı direnç gelişimine neden olurken ülkemizin büyük ekonomik kaybına sebebiyet vermektedir. Bizim saptadığımız sonuçlarla üropatojenlerin en fazla aminoglikozidlere, daha sonra 3. grup sefolosporinlere dirençli oldukları izlenmiştir. Şu anki durumda kinolonlar üriner enfeksiyon etkenlerine karşı en uygun alternatif ilaç olarak kabul edilmesine rağmen gelişigüzel kullanım sonucu bunlara karşı da hızla direnç gelişeceği göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Walter E, Stawn MD and TM Hooton: *Current concepts managements of urinary tract infection in adults. The New Eng J Med. 1993, 28 vo1.329, p.1328*
2. John W. Warren: *Nosocomial urinary tract infections; Mandell-Douglas and Bennett's; Principles and Practice of Infectious Diseases (fourth ed). Churchill Livingstone 1995 ,pr. U.S.A p.2607*
3. Anthony J, Schaeffer MD: *Urinary tract infections; Cystitis and pyelonephritis; Schulman-Phair Sommons The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases (4th ed.) W.B. Saunders Company Mexico 1992 p.221*
4. Cox CE: *Nosocomial urinary tract infectious. Urology 32:210, 1988*
5. Platt R, Polk BF, Murdock B et al: *Risk factors for nosocomial urinary tract infections. Am J Epidemiol 124:977, 1986*
6. Aydın D, Büyükbaba Ö, Anđ Ö: *İdrar yolu enfeksiyon etkeni enterobacteriaeae suşlarında kinolon duyarlılığı. ANKEM 1995 cilt 10,sayı 1,p.19*
7. Akbaş E, Levent B, Dalkılıç L, Güvener E: *Üriner sistem örneklerinde hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı mikroor-*

- ganizmaların dağılımı ; KLİMİK Dergisi 1994 ,cilt 7, sayı 2 p.32
8. Öztürkeri H, Kocabeyoğlu Ü, Yenen OŞ, Keskin K: Distribution of coagulase negative Staphylococci including the newly described species *Staphylococcus schleiferi* in nosocomial and community acquired urinary tract infections *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:1076, 1994
 9. W.Eugene Sanders :Urinary tract system infection , *Hospital Practice* 1994 March suppl. 5 vol 26, p.1306
 10. Özşüt H: Komplike üriner sistem enfeksiyon hastalıkları ANKEM, cilt 9, sayı 3, p.252, 1995
 11. Kumada Y: Comparison of complicated urinary tract infections in men and women , *Infection*, 22 suppl, 55-58, 1994
 12. Dökmetaş İ, Bakır M, Yalçın N ve ark: Hastanede gelişen üriner sistem enfeksiyonlarında predispozan faktörler, kliniklere göre dağılım etkenleri ve bazı antibiyotiklere duyarlılık durumu; ANKEM Dergisi 1995 sayı 9, No;1 p. 38- 42.
 13. Walter E, Stawn MD: Guidelines for prevention of catheter associated urinary tract infection *Ann of Internal Med*, March 82: 386, 1975

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Fatma SIRMATEL
Gaziantep Üniversitesi Lojmanları F Blok
No:66 Kilisyolu/GAZİANTEP