

İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Murat ARAL, Ekrem KİREÇCİ, Serpil Şeriban DOĞAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar örneklerinden en sık izole edilen bakteriler ve bu bakterilerin antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ocak 2008-Ocak 2011 tarihleri arasında gönderilen 624 idrar örneği retrospektif olarak incelenmiştir. İzole edilen suşların antimikrobiyal duyarlılık testleri, VİTEK 2 (bioMérieux, Fransa) sistem ile CLSI standartlarına uygun olarak yapılmıştır.

Bulgular: İzole edilen bakteriler arasında ilk sırayı *Escherichia coli* alırken (%77.7), bunu sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* (%10.6), *Pseudomonas aeruginosa* (%4.3), *Proteus mirabilis* (%2.2), *K. oxytoca* (%1.8), *Enterobacter cloacae* (%1.1), *E. aerogenes* (%0.6), *Citrobacter freundii* (%0.6), *Acinetobacter baumannii* (%0.5), *Morganella morganii* (%0.3) ve *Serratia marcescens* (%0.2) takip etmiştir. Gram negatif bakterilere en etkili antibiyotiklerin karbapenemler olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Gram negatif bakterilere karşı artan oranda antibiyotik direnci görülmekte olup, bu bakteriler ülkemizdeki tüm hastanelerde önemli bir sağlık sorunu oluşturmakta ve bu nedenle antibiyotiklerin rasyonel kullanımı büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: İdrar, üriner sistem enfeksiyonları, gram negatif bakteriler

SUMMARY

Retrospective Evaluation of the Distribution of Gram Negative Bacteria Isolated From Urine Samples and Their Antimicrobial Resistance Rates

Objective: This study was aimed to investigate the distribution of bacteria isolated from urine samples and their antibiotic resistance rates in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Hospital.

Materials and Methods: A total of 624 urine samples cultivated between January 2008 and January 2011 were evaluated retrospectively. Antimicrobial susceptibility testing of the isolates was performed by the VITEK 2 system (bioMérieux, France) according to the CLSI guidelines.

Results: The most frequently isolated bacteria was *Escherichia coli* (77.7%), which was followed by *Klebsiella pneumoniae* (10.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (4.3%), *Proteus mirabilis* (2.2%), *K. oxytoca* (1.8%), *Enterobacter cloacae* (1.1%), *E. aerogenes* (0.6%), *Citrobacter freundii* 4 (0.6%), *Acinetobacter baumannii* (0.5%), *Morganella morganii* (0.3%) and *Serratia marcescens* (0.2%). The most effective antibiotics against these gram negative bacteria were found to be carbapenems.

Conclusion: Antibiotic resistance rates show an increasing trend in gram-negative bacteria. Continuous surveillance of antibiotic susceptibility in gram negative bacteria is necessary for monitorization of antimicrobial resistance and to guide antimicrobial therapy.

Key words: Urine, urinary tract infections, gram-negative bacteria

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), piyüri ve klinik semptomlar eşliğinde böbrek, toplayıcı sistem ve mesanede enflamasyon varlığı olarak tanımlanmış-

tır⁽¹⁾. Birçok yeni antibiyotiğin kullanıma girmesine karşın, ÜSE'ları tüm dünyada hâlâ önemli bir morbidite nedenidir. Bu enfeksiyonlara en sık neden olan mikroorganizmalar gram negatif bakteriler ve bunların arasında özellikle de *Escherichia coli*'dir. Daha az

Alındığı tarih: 10.04.2011

Kabul tarihi: 20.07.2011

Yazışma adresi: Ekrem Kireççi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş e-posta: ekremkirecci@gmail.com

Tablo 1. İdrar örneklerinden izole edilen suşların klinik ve polikliniklere göre dağılımı.

Bakteriler	Klinik		Poliklinik		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<i>E. coli</i>	66	68	419	79.5	485	77.7
<i>K. pneumoniae</i>	16	16.5	50	9.5	66	10.6
<i>P. aeruginosa</i>	7	7.2	20	3.8	27	4.3
<i>P. mirabilis</i>	2	2.1	12	2.3	14	2.2
<i>K. oxytoca</i>	2	2.1	9	1.7	11	1.8
<i>E. cloacae</i>	1	1	6	1.1	7	1.1
<i>E. aerogenes</i>	1	1	3	0.6	4	0.6
<i>C. freundii</i>	-	0	4	0.8	4	0.6
<i>A. baumannii</i>	2	2.1	1	0.2	3	0.5
<i>M. morgani</i>	-	0	2	0.4	2	0.3
<i>S. marcescens</i>	-	0	1	0.2	1	0.2
Toplam	97	100	527	100	624	100

olarak ise *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* etken olarak karşımıza çıkar^(2,3). Bunlar daha çok, yineleyen enfeksiyonlar ile idrar yollarının taş ve tıkanmalarında ve nozokomiyal enfeksiyonlar gibi komplike olgulardan izole edilirler^(4,5). Üropatojen bakterilerin virülans faktörleri ile beraber konağın cinsiyet, gebelik, diyabet, yaşlılık, vezikoüretal reflü, kateter kullanımı gibi özellikleri enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır^(6,7).

Günümüzde enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotiklerin ampirik kullanımı, antibiyotik duyarlılık testlerinin standardizasyon eksikliği ve rasyonel olmayan antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerin artmasına neden olmaktadır. Benzer şekilde ÜSE'nin büyük kısmından sorumlu olan *E. coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* üyesi bakterilerde antibiyotik direncinin giderek arttığı gözlenmektedir^(8,9). Bu çalışmada, ÜSE etkeni olan gram negatif bakteriler ile çeşitli antibiyotiklere direnç durumlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2008-Ocak 2011 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar örnekleri, çalışma kapsamına alınmıştır. Örneklerin orta akım idrarı olarak alınmasına dikkat edilmiştir. Örnekler %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) besiyerlerine ekildikten sonra, 37°C'de

24 saat inkübe edilmiştir. Değerlendirmeye 10⁵ CFU/ml ve üzerinde üreme saptanan 624 örnek alınmış ve üreyen bakterilerin tanımlanmasında VİTEK 2 (bio-Merieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Bu suşların; aminoglikozidler (amikasin), beta laktam grubu (ampisilin, sefazolin, sefotetan, seftazidim, seftriakson, sefepim), karbapenemler (imipenem, ertapenem) ve trimetoprim/sulfametoksazol gibi çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları yine VİTEK 2 otomatize sistem ve CLSI kriterleri doğrultusunda incelenmiştir.

BULGULAR

Çalışmada 624 örnekten izole edilen ve tanımlanan gram negatif bakteriler incelenmiştir. Buna göre en sık izole edilen bakteri *E. coli* (%77.7) olurken bunu *Klebsiella pneumoniae* (%10.6) takip etmiştir. *P. aeruginosa* (%4.3), *P. mirabilis* (%2.2), *K. oxytoca* (% 1.8), *E. cloacae* (%1.1), *E. aerogenes* (%0.6), *Citrobacter freundii* (%0.6), *Acinetobacter baumannii* (%0.5), *Morganella morgani* (%0.2) ve *Serratia marcescens* (%0.2) ise izole edilen diğer türlerdir. Suşların görülme sıklığı ile klinik ve polikliniklere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

İdrardan izole edilen gram negatif bakterilerin klinik ve polikliniklere göre direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre, gram negatiflere en etkili antibiyotikler karbapenemler olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA

ÜSE, enfeksiyon hastalıkları içerisinde sıklıkla görülmekte olup, önemli derecede tanı ve tedavi masrafları ve iş gücü kaybına yol açar. ÜSE'lere neden olan mikroorganizmaların büyük kısmında antibiyotiklere karşı artan oranlarda direnç geliştiği gözlenmektedir^(10,11). ÜSE, toplum ya da hastane kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde ilk sıralarda yer almaktadır ve ÜSE'de en sık izole edilen bakterinin *E. coli* olduğu belirtilmektedir^(12,13-17). Yaptığımız çalışmada, ülkemizdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi klinik ve poliklinik örneklerinden en sık izole edilen bakteri *E. coli* (%77.6) olurken, %10.6 oranı ile *K. pneumoniae* ikinci sırada yer almıştır.

ÜSE izolatlarının antibiyotiklere dirençlilik oranları

Tablo 2. Klinik ve poliklinik hastalarından izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.

Bakteri	IMP		CZ		CTT		CRO		CAZ		AMP		AK		ETP		SXT		FEP	
	K(%)	P(%)	K(%)	P(%)	K(%)	P(%)	K(%)	P(%)	K(%)	P(%)	K(%)	P(%)	K(%)	P(%)	K(%)	P(%)	K(%)	P(%)	K(%)	P(%)
<i>A. baumannii</i>	50	0	100	100	100	100	100	100	50	0	100	100	50	0	0	0	50	100	50	0
<i>C. freundii</i>	-	0	-	100	-	25	-	25	-	25	-	75	-	0	-	0	-	0	-	25
<i>E. aerogenes</i>	0	0	100	100	100	33	100	33	100	33	100	100	0	0	0	0	0	0	100	33
<i>E. cloacae</i>	0	0	100	100	0	67	0	67	0	67	100	67	0	0	0	0	0	16	0	50
<i>E. coli</i>	0	0	54	45	47	39	47	39	47	39	84	73.5	64	29	0	0.3	62	52	47	38
<i>K. oxytoca</i>	0	0	50	44	50	22	50	22	0	11	100	100	0	22	0	0	50	11	0	11
<i>K. pneumoniae</i>	12.5	0	43.7	46	37.5	38	18.7	14	50	48	100	100	37.5	18	18.7	6	43.7	48	50	48
<i>M. morgani</i>	-	0	-	100	-	0	-	0	-	0	-	100	-	0	-	0	-	50	-	0
<i>P. mirabilis</i>	0	8	50	0	0	8	0	8	0	8	100	42	0	0	0	0	50	42	0	8
<i>S. marcescens</i>	-	0	-	100	-	0	-	0	-	0	-	100	-	0	-	0	-	0	-	0
<i>P. aeruginosa</i>	28.5	30	Ç	Ç	Ç	Ç	100	95	14	50	100	100	14	40	Ç	Ç	100	100	14	50

AMP: ampisilin, AK: amikasin, CAZ: seftazidim, CRO: seftriakson, CTT: sefotetan, CZ: sefazolin, ETP: ertapenem, FEP: sefepim, IMP: imipenem, SXT: trimetoprim/sulfametoksazol, Ç: çalışılmadı, P: poliklinik, K: Klinik, -: yok

incelendiğinde; Ay ve ark.⁽¹⁸⁾, ÜSE tanısı ile yatan hastalara ait idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde yüksek oranda amikasin direnci (%61, %100) belirlemiştir. Cesur ve ark.⁽¹⁹⁾ ise benzer bir araştırmada, *E. coli* ve *P. aeruginosa* için amikasin direncini sırası ile %59 ve %57 bulmuştur. Çalışmamızda ise amikasin antibiyotiklerinin gram negatif bakterilere in vitro direnç oranları kliniklerde %0 ile %64 arasında değişirken, polikliniklerde %0 ile %40 arasında tespit edilmiştir.

Beta-laktam grubu bir antibiyotik olan ampisilin, beta-laktamazlarla inaktive olur ve *Enterobacteriaceae* ailesindeki birçok bakteriye ve *Pseudomonas* türlerine etkisizdir⁽²⁰⁾. Demirtürk ve ark.⁽¹²⁾'nin yaptığı çalışmada, yatan hastalarda ampisiline direnç oranları *E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. için sırasıyla %79.7, %100, %100, %100 olarak bulunmuştur. Temiz ve ark.⁽¹⁵⁾'nin yaptığı çalışmada da poliklinik ve klinik hastalarında bulunan ampisilin direnci, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. için sırasıyla; %76.1, %79.3; %98.3, %100; %100, %87.5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise, gram negatif çomaklar için poliklinik izolatlarda ampisilin direnç oranları %42 ile %100 arasında değişirken, kliniklerde ise bu oranlar %84 ile %100 arasında bulunmuştur. Gram negatif enterik bakterilerde beta laktam antibiyotiklere yüksek oranda direnç görülmesi ve ampisilin beta-laktamaz indükleyicisi olması tedavide kullanımını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Ülkemizde yapılan birçok araştırmada olduğu gibi, bu çalışmada da ÜSE izolatlarda ampisilin dirençliliğinin yüksek bulun-

ması nedeni ile tedavide kullanımının uygun bir seçenek olmayacağı düşünülebilir.

Çalışmamızda, çeşitli sefalosporin grubu antibiyotiklerle ilgili direnç oranları %0-100 arasında değişiklik göstermiştir. Sefalosporinler, *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarında birincil test ve kısıtlı bildirim gerektiren ilaçlar olduğundan, ÜSE'de kullanılmadan önce kesinlikle tanımlama ve antibiyogram sonuçlarına göre değerlendirilmelidir.

Karbapenemler ÜSE'de kullanılan antibiyotikler içerisinde en geniş spektrumlu olup, *Enterobacteriaceae* ailesindeki bakterilerin %90'ından fazlası karbapenemlere duyarlıdır⁽²¹⁾. Cesur ve ark.⁽¹⁹⁾'nin ÜSE'li yatan hastalarda yaptığı çalışmada, imipenem direnç oranları *E. coli*'de %7 iken, *Klebsiella* spp. ve *P. aeruginosa*'da ise direnç görülmemiştir. Demirtürk ve ark.⁽¹²⁾ ise, yatan hastalarda imipenem direncini *E. coli*'de %3.3 bulmuşlar, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. ve *Acinetobacter* spp. suşlarında ise direnç tespit edememişlerdir. Çalışmamızda, yatan hastalardan izole edilen *K. pneumoniae*'de %12.5, *P. aeruginosa*'da %28.5 ve *A. baumannii*'de %50 imipenem direnci tespit edilirken, tüm *E. coli* suşları imipeneme duyarlı bulunmuştur. Poliklinik izolatlarda ise direnç oranları daha düşük olup, yalnızca *P. aeruginosa* (%30) ve *P. mirabilis* (%8)'de direnç saptanmıştır. Karbapenem grubu bir antibiyotik olan ertapenem dirençliliği ise *E. coli* için çok düşük oranda (%0.3) saptanmış ve *K. pneumoniae*'nin poliklinik izolatlarda %6, klinik suşlarında ise %18.7 oranında direnç tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda da

görüldüğü gibi karbapenem grubu antibiyotikler ÜSE etkeni olan gram negatif bakterilere en etkili antibiyotiklerdir.

Toplum kökenli ÜSE'lerin tedavisinde uzun yıllar trimetoprim/sulfametoksazol kullanılmıştır, ancak *E. coli*'de artan direnç oranı ile bu antibiyotiğin kullanımını azalmıştır⁽⁸⁾. Ay ve ark.⁽¹⁸⁾'nin yaptığı çalışmada sırasıyla poliklinik ve klinik hastalarında trimetoprim/sulfametoksazol direncine bakıldığında; *E. coli*'de sırasıyla %42, %44; *Klebsiella* türlerinde %25, %50; *P. mirabilis*'de %48, %40 oranlarında bulunmuştur. Demirtürk ve ark.⁽¹²⁾'nin yaptığı çalışmada yatan hastalarda trimetoprim/sulfametoksazole direnç *E. coli*'de %71.2, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. ve *Acinetobacter* spp.'de ise %100 oranında bulunmuştur. Çalışmamızdaki verilere göre, trimetoprim/sulfametoksazole direnç oranlarının klinik ve polikliniklerimizde %0 ile %100 arasında değişmesine rağmen, izolatların çoğunluğunda yüksek direnç tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, ÜSE'lerin tedavisinde akılcı olmayan ilaç kullanımı ve kısıtlı bildirim uylunması gibi nedenlerden dolayı son zamanlarda temel antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde dramatik artışlar görülmektedir. Özellikle kliniklerdeki direnç oranlarının polikliniklere göre daha yüksek olması dikkat çekicidir. Bu nedenle yatan hasta tedavisinde kültür antibiyogram sonuçları dikkate alınarak tedaviye başlanmalı ve hastanedeki direnç oranları da göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee JBL, Neild GH. Urinary tract infection. *Medicine* 2007; 35:423-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2007.05.009>
2. Russell DB, Roth NJ. Urinary tract infections in men in a primary care population. *Aust Fam Physicians* 2001; 30:177-9. PMID:11280121
3. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churcill Livingstone, 2000:773.
4. Plorde JJ. Urinary tract infections. In: Ryan KJ eds. Sherris Medical Microbiology. 3th ed. Norwalk, Connecticut: Appleton&Lange, 1994: 775-81.
5. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1992:126-67.
6. Agarwal S. Vesicoureteral reflux and urinary tract infections. *Curr Opin Urol* 2000; 10:587-92. <http://dx.doi.org/10.1097/00042307-200011000-00009> PMID:11148730
7. Liedl B. Catheter-associated urinary tract infections. *Curr Opin Urol* 2001; 11:75-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00042307-2001101000-00011> PMID:11148750
8. Tuncer İ. Antibiyotik direnç mekanizmaları. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, 8-13 Ekim 2000, Antalya: Türkiye. Sayfa 213-9.
9. Ayaz C, Boşnak V, Mendesh H, Hoşoğlu S, Geyik F. İdrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, 4-9 Ekim 1998, Antalya: Türkiye. Sayfa 12-17.
10. Saraçlı MA, Baylan O, Gün H. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 1999; 13:73-8.
11. Ergin M, Yılmaz O. İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 1997; 11:70-3.
12. Demirtürk N, Demirdal T, Eldemir H, İnce R, Altındış M. İdrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35:275-8.
13. Eroğlu M, Koçoğlu E, Karabay O, Semerciöz A. Toplum kaynaklı erişkin üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları: geriye dönük çalışma. *Türk Üroloji Derg* 2007; 33:223-7.
14. Kibar F, Yaman A, Dünder İH. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34:162-70.
15. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. *Dicle Tıp Derg* 2008; 35:234-9.
16. Altöparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002; 32:167-73.
17. Yıldırım M, Şahin İ, Gülcan A, et al. Antimicrobial susceptibility and uropathogens isolated from children and adults with community-acquired urinary tract infections. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30:533-8. <http://dx.doi.org/10.5336/medsci.2008-9024>
18. Ay S, Abut-İşeri L, Duman B. İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fak Derg* 2003; 10:59-62.
19. 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.
20. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:83.
21. Taşova Y. Gram negatif enterik bakteri enfeksiyonlarının yönetimi. *ANKEM Derg* 2011; 25(Ek 2):E34-44.