

ÜROLOJİ KLİNİKLERİNDE GÖRÜLEN PATOJENLERE KARŞI ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN GÜNCEL DURUMU CURRENT SITUATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE AGAINST COMMON PATHOGENS IN UROLOGY CLINICS

Metin İshak ÖZTÜRK, Orhan KOCA, Senad KALKAN, Cevdet KAYA, Muhammet İhsan KARAMAN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: Urinary tract infections are one of the most common problems encountered in urology clinics. Antibiotic resistance varies in time, and misuse of antibiotics enhances this process. Knowledge of antimicrobial resistance patterns of potential strains and causative pathogens may facilitate the appropriate treatment choice.

Materials and Methods: 969 urine cultures sent from inpatient urology clinics and 9078 cultures sent from outpatient urology clinics between 2004 and 2005 were retrospectively evaluated. In addition, resistance rates for each pathogen were analyzed.

Results: Pathogens were isolated in 253 of 969 (26%) urine cultures sent from inpatient clinics and 982 of 9078 (10.8%) urine cultures sent from outpatient clinics. 49% of pathogens isolated from the cultures of inpatient clinics were E.coli, 4% were Pseudomonas aeruginosa and 13% were Staphylococcus aureus. Pathogens isolated from the cultures of outpatient clinics were E.Coli (61%), Pseudomonas aeruginosa (4%), and Staphylococcus aureus (13%). Resistance to ciprofloxacin, the most widely used antibiotic of urology practice, was 70% in inpatient clinics and 38% in outpatient clinics. This incidence was 46% and 18% for gentamycin, 61% and 23% for cefuroxime, 31% and 18% for nitrofurantoin, 66% and 55% for trimethoprim-sulphamethoxazole.

Conclusion: According to us, resistance to the antibiotics frequently used for empiric treatment of UTI was found to be higher than expected. For this reason every doctor should follow the advances closely to keep their knowledge about bacterial susceptibility and treatment cost fresh and should use latest information while choosing antimicrobial agents and should know the local flora of the region that he works.

Key words: Infection, Urinary tract infection, E. coli, Resistance

ÖZET

Üriner sistem enfeksiyonları üroloji klinik ve polikliniklerinde tedavi gerektiren en sık sorunlardan biridir. Antibiyotik direnci zaman içinde değişmekte, özellikle de antibiyotiklerin yanlış kullanımı bu değişikliği hızlandırmaktadır. Ampirik tedavi gerektiğinde potansiyel suşların ve etken patojenlerin antibiyotik dirençlerinin bilinmesi doğru tedavi seçimini kolaylaştıracaktır.

2004 ve 2005 yıllarında üroloji kliniğinde yatan hastalardan gönderilmiş 969 idrar kültürü ve üroloji polikliniğinden gönderilmiş toplam 9078 idrar kültürü retrospektif olarak değerlendirildi.

Yatan hastalardan gönderilen 969 idrar kültürünün 253'ünde (%26), ve poliklinik hastalarından gönderilen 9078 örneğin 982'sinde (%10.8) üreme oldu. Yatan hastalarda üreyen patojenlerin %49'u E.coli, %15'i pseudomonas aeruginosa ve %6'sı staphylococcus aureus idi. Poliklinik hastalarında üreyen patojenler ise sırasıyla %61 E.coli, %4 pseudomonas aeruginosa ve %13 staphylococcus aureus olarak izole edildi. Üroloji pratiğinde en çok kullanılan antibiyotiklerinden biri olan siprofloksasine yatan hastalarda %70, poliklinik hastalarında ise %38 oranında direnç tespit edildi. Bu oran gentamisin için %46 ve %18, sefuroksim için %61 ve %23, nitrofurantoin için %31 ve %18, trimethoprim-sulfamethoksazol için %66 ve %55 olarak tespit edildi.

Üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisi için oldukça sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç, beklenilenden daha yüksek oranda çıkmıştır. Bu nedenle her hekimin bakterilerin duyarlılık ve tedavi maliyetleri ile ilgili bilgilerini taze tutmak üzere gelişmeleri yakından takip etmesi, antimikrobiyal ajan seçerken en yeni bilgileri kullanması ve çalıştığı bölgenin lokal florasını bilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Enfeksiyon, Üriner sistem enfeksiyonları, E. coli, Direnç

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu, ürotelyumun bakteriyel saldırıya karşı vermiş olduğu, genellikle bakte-

riüri ve piyürinin eşlik ettiği, enflamatuvar yanıt olarak tanımlanır. Yapısal ve işlevsel olarak normal idrar yoluna sahip bir hastadaki enfeksiyonu

tarif etmek için “komplike olmamış idrar yolu enfeksiyonu” deyimi kullanılır. Neonatal dönem hariç idrar yolu enfeksiyonları kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. İnceleme için başvuruların, kadınlarda %1,2’sini, erkeklerde %0,6’sını teşkil etmektedir¹. Hastaneye yatırılan ve eşzamanlı başka hastalığı olanlarda bakteriüri prevalansı artar². Daha önce enfeksiyon geçirmiş hastalarda sonraki enfeksiyon için risk artmıştır³. İdrar yolu enfeksiyonlarının çoğuna hem anaerobik hem de aerobik şartlarda üreyebilen ve genellikle bağırsak florasından kaynaklanan fakültatif anaeroblar neden olur. *E. coli*; toplum kökenli enfeksiyonların %85’inden ve hastane kaynaklı enfeksiyonların %50’sinden sorumludur⁴. Bilinçsizce ve sorumsuzca antibiyotik kullanımının arttığı günümüzde akılcı ve gerekli antibiyotik kullanımının sağlanabilmesi için bölgesel floranın özelliklerinin öğrenilmesi amacı ile idrar kültürlerimizi geriye dönük olarak inceledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

2004 ve 2005 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği’nde yatan hastalardan gönderilmiş 969 idrar kültürü ve üroloji polikliniğinden gönderilmiş toplam 9078 idrar kültürü retrospektif olarak değerlendirildi.

Alt üriner sistem enfeksiyonu klinik bulguları olan hastalardan rutin temizliğinin ardından elde edilen orta akım idrarı incelemeye alındı. İdrar kültürü pozitifliği mililitrede 10^5 koloni üreme olarak kabul edildi⁵. İzole edilen bakteriler klasik yöntemlerle tanımlanmıştı. Tanımlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI)’nin standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile incelendi ve hazır antibiyotik disklerinden yararlanıldı.

Pozitif idrar kültürleri, üreyen mikroorganizmaya göre sınıflandırılarak antimikrobiyal direnç profili çıkartıldı.

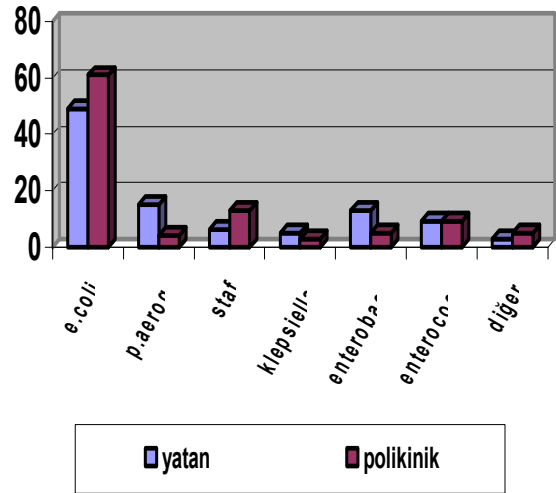
BULGULAR

Kliniğimizde yatan hastalardan gönderilmiş toplam 969 ve polikliniğimizden gönderilmiş toplam 9078 idrar kültürü incelendi.

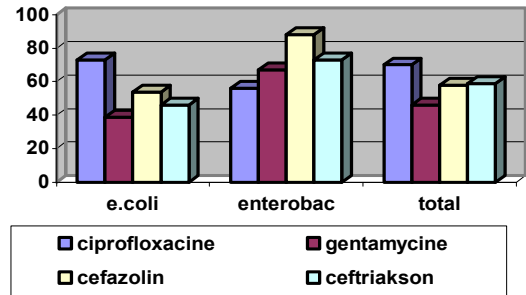
Yatan hastalardan gönderilmiş olan idrar kültürlerinden 253 (%26) tanesinde üreme tespit edildi. Pozitif kültürler incelendiğinde 123’ünde (%49) *e.coli*, 14’ünde (%6) *staph. aureus*, 39’unda

(%15), *pseudomonas aeruginosa*, 12’sinde (%5) *klebsiella sp.*, 33’ünde (%13) *enterobacter sp.*, 22’sinde (%9) *enterococcus sp.* ve 4’ünde (%2) *proteus* üremiştir (diğer 6 (%2)).

Poliklinik hastaları incelendiğinde 596’sında (%61) *e.coli*, 129’ünde (%13) *staph. aureus*, 40’ünde (%4), *pseudomonas aeruginosa*, 34’sinde (%3) *klebsiella sp.*, 54’ünde (%5) *enterbacter sp.*, 88’sinde (%9) *enterococcus sp.* ve 20’ünde (%2) *proteus* üremiştir (Şekil 1).



Şekil 1. İdrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar (yüzde).

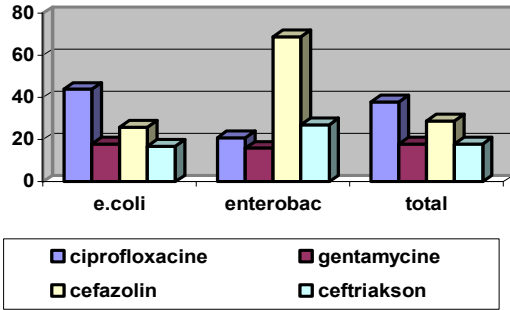


Şekil 2. Yatan hastalarda antibiyotik direnç profili (yüzde).

Üreyen mikroorganizma dikkate alınmadan bakılan antimikrobiyal direnç profili ise yatan hasta ve poliklinik hastası için sırası ile ampisilin-sulbaktam için %37 ve %20, amoksisilin-klavulonik asid için %54 ve %25, sefazolin için %58 ve %29, sefuroksim için %61 ve %23, seftizoksim için %49 ve %23, seftazidim için %62 ve %24, sefiksime için %75 ve %22, seftriakson için %59 ve %18, sefope-

ÜROLOJİ KLİNİKLERİNDE GÖRÜLEN PATOJENLERE KARŞI ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ (Antibiotic Resistance Against Common Pathogens in Urology Clinics)

rozon-sulbaktam için %32 ve %11, meropenem ve imipenem için %2 ve %2, gentamisin için %46 ve %18, amikasin için %7 ve %2, ofloksasin için %69 ve %38, siprofloksasin için %70 ve %38, norfloksasin için %72 ve %41, levofloksasin için %66 ve %41, nitrofurantoin için %31 ve %19 ve trimetoprim-sulfamethoksazol (TMP-SMX) için %66 ve %55 olduğu tespit edildi (Şekil 2, 3).



Şekil 3. Poliklinik hastalarda antibiyotik direnç profili (yüzde).

E. Coli için direnç profili bakıldığında yatan hasta ve poliklinik hastası için sırası ile ampisilin - sulbaktam için %24 ve %17, amoksisilin-klavulonik asid için %38 ve %21, sefazolin için %54 ve %26, sefuroksim için %51 ve %21, seftizoksım için %46 ve %15, seftazidim için %52 ve %22, sefiksim için %67 ve %18, seftriakson için %46 ve %17, sefoperozone-sulbaktam için %24 ve %8, meropenem ve imipenem için %0 ve %0, gentamisin için %39 ve %18, amikasin için %7 ve %3, ofloksasin için %74 ve %38, siprofloksasin için %73 ve %44, norfloksasin için %73 ve %45, levofloksasin için %70 ve %45, nitrofurantoin için %16 ve %12 ve tmp-smx için %62 ve %57 olduğu tespit edildi.

P. aeruginosa için direnç profilleri için yatan hasta ve poliklinik hastaları; seftazidim için %79 ve %29, sefoperazon-sulbaktam için %44 ve %15, meropenem için %0 ve %0, gentamisin için %63 ve %43, amikasin için %9 ve %0, siprofloksasin için %79 ve %39, tazobaktam-piperasilin için %11 ve %7 ve tikarsiline-klavulonik asid için %25 ve %0 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) tüm yaş gruplarında sık rastlanan bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Tüm yaş gruplarında ve her iki cinsten de ortaya çıkmakla beraber enfeksiyonun sıklığı yaş,

cins ve zemin hazırlayan etkenlere göre değişmektedir⁶. İdrar yolu enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin sık görülen nedenlerindendir. Üriner enfeksiyon tanısı koymak için en önemli ölçüt güvenilir bir idrar kültürü sonucudur. Ülkemizde idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle yılda 5 milyon reçete yazılmaktadır. Yazılan reçetelerin maliyeti sadece antibiyotik maliyeti olarak yaklaşık 500 milyar liradır. İYE, görülme sıklığı açısından üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır⁷. ÜSE uygun antibiyotikler ile etkili bir biçimde tedavi edilmektedir. Tedavi sonrası saatler içerisinde idrarda bakteriyel üremenin olmayışı ile sonuçlanmalıdır⁸.

ÜSE'lere neden olan mikroorganizmaların çoğu enterik basillerdir. Bakteriyel sistit tedavisine idrar kültürü ve antibiyogram yanıtı beklenmeden ampirik olarak oral antibiyotiklerle başlanabilir. Klasik bilgilere göre üriner sistem enfeksiyonlarında ilk tercih olarak kinolonlar, TMP-SMX, sefalosporinler, aminoglikozidler gibi geniş spektrumlu antibiyotikler önerilmektedir. Çocuklarda komplike olmayan akut alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler sulfonamidler, trimetoprim-sulfamethoksazole (TMP-SMX), nitrofurantoin ve oral sefalosporinlerdir. Kinolonlar kartilaj gelişimini etkilediğinden dolayı tercih edilmemektedir. Yine yaygın kullanımları nedeniyle ampisilin ve amoksisilin'e karşı direnç gelişmiştir. Hamilelerde de kinolonlar tercih edilmemektedir⁹.

İdrar yolu enfeksiyonlarında her yaş ve cinsten etken mikroorganizmalar içinde ilk sırayı *E.coli* almaktadır^{10,11}. Yayınlarında, birkaç yıl öncesine kadar İYE'de *E. coli* insidansı %70-80 olarak belirtilmekteydi¹², son dönemde bu oran %40-50'lere inmiştir¹⁰. Çalışmamızda da *E.coli* insidansı yatan ve poliklinik hastalarında sırası ile %49 ve %61 olarak tespit edilmiştir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bu mikroorganizmaya karşı ampirik antibiyotik kullanımı nedeniyle giderek artan oranlarda antibiyotik direnci gelişmektedir¹³. Çalışmamızda gerek yatan hastalarda ve gerekse poliklinik hastalarında en sık üreyen mikroorganizma olan *E. coli* günlük pratikte kullanılan birçok antibiyotiğe dirençli gözükmektedir. Tersten bakıldığında, en sık kullanılan antimikrobiyallerden olan siprofloksasine karşı direnç %73 gibi kabul edilemez bir orandadır. Kinolon grubu antibiyotikler geniş

spektrumlu olduklarından bir çok enfeksiyon hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Ülkemizden siprofloksasin etkinliğinin %91,4-100 arasında olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır^{14,15}. Bu durum, dikkatli kullanılmaları durumunda kinolonların üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olabileceklerini göstermektedir. Yine ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise siprofloksasin direnci kültürde üreyen tüm bakteriler için %33,3, *E.coli* suşlarında ise %26 olarak bulunmuştur¹⁶.

Pseudomonas suşlarının, aerobik ve gram negatif basiller olmalarına rağmen *Enterobakter* ailesiyle ilgileri yoktur. İdrar yolu enfeksiyonlarında etken olarak izole edilen *Pseudomonas* suşlarının virulansları düşüktür ve eğer organizmanın doğal direnç mekanizmalarında her hangi bir bozukluk yoksa sistemik dağılım gösterme eğilimine sahip değildirler. *Pseudomonas* suşlarına bağlı enfeksiyonlar normal bir anatomiye sahip üriner sistemlerde çok enderdir. Bu bakteri daha tipik olarak doğumsal veya edinsel anatomik bozukluğu olan sistemlerde veya üriner sistem ameliyatı geçirmiş çocuklarda sepsis boyutuna varabilen üriner enfeksiyonların nedenidir¹⁷. Yoğun bakım ünitelerinin de korkulan mikroorganizması olan *pseudomonas*lara karşı olan antimikrobialların sayılarının giderek azalmaktadır. Çalışmamızda seftazidime karşı gelişmiş olan direncin beklenilenin üzerinde olduğu göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Sefalosporinler idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Birinci kuşak sefalosporinlerin gram (-) etkinlikleri düşüktür. Yayınlarda Gram (-) mikroorganizmaların, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç oranları düşük olarak belirtilmektedir¹⁸. Çalışmamızda ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı yayınlarla uyumsuz olarak yüksek oranlarda direnç tespit edilmiştir. İYE tedavi ve profilaksisinde sıklıkla kullanılan ikinci kuşak sefalosporin olan sefuroksim için yatan ve poliklinik hastalarında tespit edilen direnç sırası ile %61 ve %23 olarak saptanmıştır. Yine İYE tedavisinde en sık kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson için yatan ve poliklinin hastalarında tespit edilen direnç sırası ile %59 ve %18 olarak saptanmıştır. Yine çalışmamızda karbapenemlere direnç oranları yayınlar ile uyumlu olarak düşük tespit edildi¹⁸.

Antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımı, antibiyotik dozunun iyi ayarlanmaması gibi nedenlere bağlı olarak önerilen antibiyotiklere artan oranlarda direnç gelişimi tedaviyi zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda günlük kullanımda yoğun olarak kullandığımız bazı antibiyotiklere direncin %20'lerin çok üstünde olması ampirik tedavi açısından bizleri zor durumda bırakarak değişik arayışlara itmektedir. Bu durum, gerek maliyet olarak gerekse eldeki seçeneklerin azalması anlamında hekimleri zor durumda bırakmaktadır.

Üriner sistem enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımında temel ilkelere uyulmalıdır. Ampirik tedavi için seçim yaparken bize yardımcı olan etkenler: enfeksiyonun komplike olup olmadığı, muhtemel patojene yönelik ilacın etki spektrumu, hipersensitivite öyküsü, böbrek ve hepatik toksisiteyi içine alan potansiyel yan etkileri ve maliyetidir. Bakteriyel duyarlılık ve antimikrobiyal ilacın maliyeti, ayaktan ve yatan hastalar için bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Halen idrar yolu enfeksiyonlarında sık olarak saptanan *E.coli* için, antibiyotiklere karşı direnç bölgelere göre farklılık göstermektedir. Ancak çalışmamızda ve diğer çalışmalarda ampirik tedavide sıkça kullanılan antibiyotiklere karşı direnç diğer antibiyotiklere göre daha fazla gözlenmiştir ve bu direnç yıllar içerisinde giderek artmaktadır. Bu nedenle mikroorganizmalara karşı bölgesel antibiyotik direncinin periyodik olarak değerlendirilmesi ve özellikle ampirik tedavi seçiminde bu bilgilerin dikkate alınması gerekmektedir. Bu durumda tedavi başarısı artacak, gereksiz antibiyotik kullanımı önlenecek ve antibiyotik direncinde artış hızı azalacaktır. Bu yüzden her hekimin bakterilerin duyarlılık ve tedavi maliyetleri ile ilgili bilgilerini taze tutmak üzere gelişmeleri yakından takip etmesi, antimikrobiyal ajan seçerken en yeni bilgileri kullanması ve çalıştığı coğrafi bölgenin lokal florasını bilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Schappert SM:** Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments. United States, 1997. Vital health Stat; 13: 143: I-IV, 1-39, 1999.
- 2- **Soyrander LB:** Urinary tract infections in the aged: An epidemiological study. Ann Med Intern Fenn; 55 (suppl 45): 7, 1966.
- 3- **Gillenwater JY, Harrison RB, Kunin CM:** Natural history of bacteriuria in school girls. A long-term case-control study. N Engl J Med; 301: 396, 1979.

ÜROLOJİ KLİNİKLERİNDE GÖRÜLEN PATOJENLERE KARŞI ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ
(Antibiotic Resistance Against Common Pathogens in Urology Clinics)

- 4- **Hoton TM:** Practice guidelines for uriner tract infection in the era of managed care. *Int J Antimic Agents*; 11: 241, 1999.
- 5- **Sobel JD, Kaye D:** Urinary tract infections, editor: in: Mandell GI, Bennet JE, Dolin R (ed). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone. Philadelphia; 773-805, 2000.
- 6- **Topcu A ve ark:** Enfeksiyon Hastalıkları. Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 924, 1996.
- 7- **Özsut H:** Üriner sistem enfeksiyonları: Genel ilkeler ve tanı yaklaşımı, *Klinik Dergisi*, 4: 3, 1991.
- 8- **Stamey TA:** Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections. Baltimore, Williams&Wilkins, 1980.
- 9- **Kanwal KK, Heinz E:** Urinary tract infection. In: Kher KK, Marker SP (ed). *Clinical Pediatrics Nephrology*. Singapore, 277-323, 1992.
- 10- **Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J:** Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child*; 88: 215-218, 2003.
- 11- **Weber G, Riesenberk K, Schlaeffer F, et al:** Changing trends in frequency and antimicrobial resistance of urinary pathogens in outpatient clinics and a hospital in Southern Israel, 1991-1995. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 16: 834-8, 1997.
- 12- **Senses DA, Dilmen U, Kaya IS, Nuristani D, Toppare MF:** Urinary tract infections in children. *Mikrobiyol Bul*; 26: 248-52, 1992.
- 13- **Sobel JD, Kaye D:** Urinary tract infections, editor, in: Mandell GI, Bennet JE, Dolin R (ed). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone. Philadelphia, 773-805, 2000.
- 14- **Kılıç H, Karahan M:** İdrar yolu enfeksiyonlarında izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül*; 25: 28-35, 1991.
- 15- **Yücel Efi, Özgenç O, Sivriel A:** Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan E. coli ve Pseudomonas aeruginosa suşlarının bazı kinolonlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*; 22, 1996.
- 16- **Ateş F:** Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlu Hastalarda İdrar Kültürü Sonuçlarımızın Analizi. *Türk Üroloji Dergisi*; 33: 223-227, 2007.
- 17- **Bagshaw SM, Laupland KB:** Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*; 19: 67-71, 2006.
- 18- **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*; 19: 112-117, 2000.