

## Laboratuvarımızda İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotiklere Direnç

Hakan Temiz<sup>1</sup>, Hasan Akkoç<sup>2</sup>, Kadri Gül<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Diyarbakır Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Lab./Diyarbakır, <sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD/Diyarbakır, <sup>3</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD/Diyarbakır

### ÖZET

Bu çalışmada; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2006-Aralık 2006 tarihleri arasında idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakteriler ve antibiyotik direnç durumları retrospektif olarak incelenmiştir. Poliklinik ve klinik hastalarından en sık izole edilen bakteriler Escherichia coli ve Klebsiella türleri olarak bulunmuş ve bu bakterilere en etkili antibiyotik karbapenemler olduğu saptanmıştır. Bu sonuçların hastanemizde üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde yararlı olacağını düşünmekteyiz

**Anahtar kelimeler:** Üriner sistem infeksiyonu, Gram negatif bakteri, Antibiyotik direnci

### Antibiotic Resistance of Gram Negative Bacteria Isolated From Urine Cultures in Our Laboratory

#### SUMMARY

In this study; we analyzed the antimicrobial susceptibility of Gram negative bacteria isolated from urine cultures in the Microbiology Laboratory of Dicle University Medical Faculty Hospital from January 2006 to December 2006; retrospectively. Escherichia coli and Klebsiella species were the most frequently isolated bacteria from both outpatients and hospitalized patients. The most effective antibiotics to these bacteria were carbapenems. These results were suggested to be useful for empirical treatment of urinary system infections in our hospital.

**Keywords:** Urinary tract infection, Gram negative bacteria, Antibiotic resistance

### GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ), piyüri ve klinik semptomlar eşliğinde böbrek, toplayıcı sistem ve mesanede enflamasyonun varlığı olarak tanımlanır<sup>1,2</sup>. ÜSİ; çocuklar, yaşlılar ve özellikle genç kadınlarda en sık görülen infeksiyon hastalıklarındandır<sup>1,3,4</sup>. ÜSİ toplumda ya da hastanede kazanılmış infeksiyonlar içerisinde ilk sıraları almakta

ve nazokomiyal infeksiyonların yaklaşık % 33'ünden sorumlu tutulmaktadır<sup>5</sup>. Bu tür infeksiyonların erken tanısı ve uygun antibiyotiklerle tedavisi, hastalığın komplikasyonlarının en aza indirgenmesi için gereklidir ve tedavide klinik tabloya göre oral veya parenteral antibiyotikler kullanılmaktadır<sup>6</sup>. Birçok ülkede, ÜSİ tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere

**Yazışma Adresi:** Dr. Hakan TEMİZ, Diyarbakır Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Lab. DİYARBAKIR  
E\_mail : drhakantemiz@dicle.edu.tr

**Geliş Tarihi :** 15.11.2007 **Yayına Kabul Tarihi :** 11.12.2007

karşı gelişen direnç seviyelerinde artışlar görülmektedir ve ülkemizde de uygun olmayan antibiyotik kullanımı nedeniyle gelişen antibiyotiklere karşı direnç, giderek önem kazanan bir sağlık sorunu haline gelmiştir<sup>4,7</sup>.

Bu çalışmada; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na, Ocak 2006-Aralık 2006 tarihleri arasında, bakteriyolojik inceleme için gönderilen idrar örneklerinden izole edilen Gram negatif mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç durumlarının saptanması amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, 2006 yılında idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri retrospektif olarak incelenmiştir. Steril kaba alınan orta akım idrar örnekleri % 5 Koyun Kanlı agar ve Eosin Metilen Blue agar (Oxoid, UK) besiyerlerine kantitatif olarak ekilip; 37 °C'de 18-24 saat aerop koşullarda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda; 100 000 CFU/ml ve üzeri üreme saptanan idrar örnekleri pozitif kültür olarak değerlendirilmiştir. İzole edilen suşların identifikasyon ve antibiyogramları PHOENIX UNMIC/ID Panel (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Spark, Md, USA) ile yapılmıştır.

Çalışmaya; penisilin grubundan ampisilin, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından piperasiltazobaktam ve amoksisilin-klavunat, ikinci kuşak sefalosporinlerden sefuroksim, üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidim ve seftriakson, aminoglikozidlerden amikasin, gentamisin ve tobramisin, monobaktamlardan aztreonam, karbapenemlerden meropenem, florokinolonlardan siprofloksasin, folat yolu inhibitörlerinden ko-trimoksazol ve üriner sistem antiseptiği olan nitrofurantoin alınmıştır.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (SPSS incorporated, Chicago) programında ki-kare testi uygulanarak yapılmıştır. Sonucun  $p \leq 0.05$  olması durumunda veriler arasındaki farkın anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

### BULGULAR

Laboratuvarımızda bir yıllık sürede toplam 6535 idrar kültürünün 26 (% 0.4)'sında maya mantarı, 151 (% 2.3)'ünde Gram pozitif bakteri, 889 (%13.6)'unda Gram negatif bakteri üremiştir. 5272 (% 80.6) kültürde üreme saptanmamış olup, 197 (% 3) kültür örneği kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada incelenen 889 Gram negatif bakterinin 516 (% 58)'sı poliklinik, 373 (% 42)'ü klinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilmiştir. İzole edilen tüm Gram negatif bakteriler içinde, poliklinik örneklerden izole edilen etkenlerin oranı sırasıyla Escherichia coli % 43, Klebsiella türleri % 7, Pseudomonas aeruginosa % 2, Enterobacter türleri % 1, Acinetobacter baumannii % 1, Proteus mirabilis % 1 ve diğer bakteriler % 2 iken, klinik örneklerden izole edilen etkenlerin oranı sırasıyla Escherichia coli % 28, Klebsiella türleri % 6, Enterobacter türleri % 3, Pseudomonas aeruginosa % 2, Acinetobacter baumannii % 1, Proteus mirabilis % 1 ve diğer bakteriler % 2 olarak bulunmuştur. Toplam örnekler içinde % 71 oranında E.coli ve % 13 oranında Klebsiella türleri izole edilmiştir. İzole edilen Gram negatif bakterilerin poliklinik ve kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Poliklinik ve klinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin, çeşitli antibiyotiklere olan direnç oranları sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir. Klinik ve poliklinik hastalarından izole edilen bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırıldığında; klinik hastalarından izole edilen E.coli suşlarının, genel olarak test edilen antibiyotiklere karşı daha dirençli olduğu saptanmıştır ( $p \leq 0.05$ ).

**Tablo 1.** İzole edilen Gram negatif bakterilerin poliklinik ve kliniklere göre dağılımı.

İzole edilen bakteri	Poliklinik hastaları		Klinik hastaları		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<b>E. coli</b>	385	(43)	247	(28)	632	(71)
<b>Klebsiella spp.</b>	61	(7)	57	(6)	118	(13)
<b>P. aeruginosa</b>	22	(2)	18	(2)	40	(5)
<b>Enterobacter spp.</b>	10	(1)	24	(3)	34	(4)
<b>A. baumannii</b>	12	(1)	11	(1)	23	(3)
<b>P. mirabilis</b>	6	(1)	2	(1)	8	(1)
<b>Diğerleri</b>	20	(2)	14	(2)	34	(4)
<b>Toplam</b>	<b>516</b>	<b>(58)</b>	<b>373</b>	<b>(42)</b>	<b>889</b>	<b>(100)</b>

**Tablo 2.** Poliklinik hastalarından en sık izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.

İzole Edilen Bakteri	n=	Ampisilin	Amoksisilin - klavunat Amikasin	Aztreonam	Seftazidim	Siprofloksasi n	Seftriakson	Sefuroksim	Nitrofurantoi n	Gentamisin	Meropenem	Tobramisin	Piperasilin - tazobaktam Ko-trimoksazol		
<b>E. coli</b>	385	76,1	65,7	0	38,7	34	38,1	41,5	48	13,2	28,5	0	40,2	32,4	52,7
<b>Klebsiella spp.</b>	61	98,3	59	4,9	45,9	34,4	26,2	42,6	55,7	49,1	63,9	0	37,7	47,5	44,2
<b>P. aeruginosa</b>	22	-	-	22,7	81,8	59	68,1	-	-	-	54,5	13,6	54,5	-	72,7
<b>Enterobacter spp.</b>	10	100	100	10	70	50	70	80	90	70	50	0	60	40	80

**Tablo 3.** Klinik hastalarından en sık izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (\* p<0.05)

İzole Edilen Bakteri	n=	Ampisilin	Amoksisilin - klavunat Amikasin	Aztreonam	Seftazidim	Siprofloksasi n	Seftriakson	Sefuroksim	Nitrofurantoi n	Gentamisin	Meropenem	Tobramisin	Piperasilin - tazobaktam Ko-trimoksazol		
<b>E. coli</b>	247	79,3	68,8	0	51*	44,9*	53,8*	53,8*	61,5*	14,1	41,2*	0	52,6*	35,2	54,6
<b>Klebsiella spp.</b>	57	100	64,9	10,5	61,4	49,1	31,5	59,6	71,9	63,1	47,3	1,7	52,6	45,6	49,1
<b>P. aeruginosa</b>	18	-	-	5,5	66,6	44,4	38,8	-	-	-	50	27,7	50	-	72,2
<b>Enterobacter spp.</b>	24	87,5	95,8	0	70,8	66,6	37,5	75	87,5	54,1	50	0	62,5	54,1	50

**TARTIŞMA**

ÜSİ'lerinin % 95'ten fazlası tek bakteri türü tarafından oluşturulmaktadır ve tüm dünyada en sık izole edilen bakteri E.coli'dir (8). Diğer etkenler ise sıklık sırası değişmekle birlikte Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas ve Acinetobacter türleri olmaktadır<sup>9</sup>. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada en sık etken olarak E.coli ve Klebsiella türleri izole edilmiştir (10-13). Bu çalışmada, toplam örnekler içinde % 71 oranında E.coli ve % 13 oranında Klebsiella türleri izole edilmiştir. Poliklinik hastalarında üçüncü sıklıkta P. aeruginosa saptanırken, klinik hastalarında üçüncü sırada Enterobacter türleri yer almaktadır. İzole edilen etkenler açısından bakıldığında poliklinik hastaları ile klinik hastaları arasında belirgin bir fark görülmektedir. ÜSİ tedavisi, kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle her geçen gün biraz daha problemlili hale gelmekte ve direnç oranları bölgeden bölgeye değişebilmektedir<sup>10,14</sup>.

Bu çalışmada, E.coli suşlarında en yüksek direnç oranları ampisilin ve amoksisilin-klavunat'a karşı saptanmıştır. Şahin ve ark. ampisilin ve amoksisilin-klavunat için E.coli suşlarında direnç oranlarını sırasıyla % 77 ve % 44 olarak tespit etmişlerdir<sup>15</sup>. Ay ve ark. ampisilin direncini poliklinik hastalarında % 57, servis hastalarında % 61 olarak tespit etmişlerdir<sup>16</sup>. Kahlmeter, toplam 17 ülkede komplike olmayan üriner sistem infeksiyonu olan bayanlarda yaptığı çalışmada, en sık antibiyotik direncinin ampisiline karşı olduğunu tespit ederek, ampisilin ve amoksisilin-klavunat'ın ÜSİ tedavisinde iyi bir seçenek olmadığına dikkati çekmektedir<sup>7</sup>. Bu çalışmada, E.coli suşlarında en düşük direnç oranları amikasin ve meropenem'e karşı saptanmıştır. Eroğlu ve ark. (10) amikasin direncini % 3.4, Çetin ve ark.<sup>17</sup> meropenem direncini % 1 olarak saptamışlardır. Akay ve ark. izole ettikleri üropatojen E.coli suşlarına etkili antibiyotiklerin sefepim, meropenem ve amikasin olduğunu tespit etmişlerdir<sup>4</sup>. Amikasin direnci ülkemizde henüz önemli bir problem oluşturmamakta ancak artan direnç oranlarının takip edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, E.coli için nitrofurantoin'e karşı düşük direnç oranları tespit edilmiştir.

Nitrofurantoin direncini Eroğlu ve ark.<sup>10</sup> % 2, Kibar ve ark.<sup>13</sup> % 10 olarak tespit etmişlerdir. Bu düşük orandaki direncin nedeni olasılıkla ÜSİ'lerinde nitrofurantoin'in ilk seçenek olarak düşünülmemesinden dolayı son derece az kullanılmasıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda E.coli'nin kinolon direnciyle ilgili farklı oranlar bildirilmiştir. Bu oranlar % 8.2 ve % 47 arasında değişmektedir (4,9). Bu çalışmada siprofloksasin direncini poliklinik ve klinik hastalarında sırasıyla % 38.1 ve % 53.8 olarak saptadık. Yuluğkural ve ark.<sup>2</sup> siprofloksasin direncini poliklinik hastalarında % 19, klinik hastalarında % 46 olarak; Kibar ve ark.<sup>13</sup> ise poliklinik hastalarında % 25, klinik hastalarında % 35 olarak bulmuştur. Bu grup antibiyotikler geniş spektrumlu olduklarından birçok infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız yüksek direnç oranları, bu grup antibiyotiklerin daha dikkatli kullanılması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda, E.coli'nin kotrimoksazol direncini poliklinik hastalarında % 52.7, klinik hastalarında % 54.6 olarak saptadık. Yapılan farklı çalışmalarda da kotrimoksazol'e karşı artan direnç oranlarından dolayı bu antibiyotiğin duyarlılık sonucu bilinmeden kullanılamayacak antibakteriyel ajanlar grubuna girdiği görülmektedir<sup>18</sup>.

Toplumdan kazanılmış ve hastanede yatan hastalarda gelişen üriner sistem infeksiyonlarında etken olan bakterilerin türleri ile antibiyotiklere olan duyarlılıkları farklılık gösterebilmektedir<sup>16</sup>. Klinik ve poliklinik hastalarından izole edilen bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırıldığında, klinik hastalarından izole edilen E.coli suşlarının genel olarak test edilen antibiyotiklere karşı daha dirençli olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Yılmaz ve ark.<sup>19</sup> ve Gündüz ve ark.<sup>20</sup> yaptıkları çalışmalarda tüm etkenlerin klinik kökenli olanlarında direnç oranlarını, poliklinik kökenli olanlara göre yüksek bulmuşlardır.

Bu çalışmada izole edilen Klebsiella türlerinde, ampisilin ve amoksisilin-klavunata karşı yüksek oranda direnç geliştiği, meropenem ve amikasin'in en etkili antibiyotikler olduğu tespit edilmiştir. Eroğlu ve ark.<sup>10</sup>, Demirtürk ve ark.<sup>8</sup>, Pullukçu ve ark.<sup>9</sup>, Altıparlak ve ark.<sup>12</sup> ampisilin direncini % 100

olarak tespit etmişlerdir. Klebsiella türlerinin beta laktamaz salgılaması ve geçmişte yaygın ampisilin kullanımı yüksek ampisilin direncinin nedeni olarak gösterilmektedir<sup>8</sup>. Yapılan değişik çalışmalarda en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu tespit edilmiştir<sup>5,8,9,12,16</sup>.

Bu çalışmada klinik ve poliklinik hastalarından izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının meropenem'e olan direnci sırayla % 27.7 ve % 13.6 olarak bulunmuştur. *P.aeruginosa* suşlarında tüm dünyada karbapenem, kinolon ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı artan direnç bildirilmekte ve bu enfeksiyonlarda kombinasyon tedavilerinin tercih edilmesi önerilmektedir<sup>13</sup>. Çalışmamızda izole edilen *Enterobacter* türlerinde ampisilin, amoksisilin-klavunat ve sefuroksime karşı yüksek oranda direnç geliştiği ve meropeneme karşı direnç gelişmediği saptanmıştır. Altoparlak ve ark. *Enterobacter* türlerinde imipenem ve meropenem direncini sırasıyla % 0 ve % 20 olarak saptamışlardır<sup>12</sup>.

Sonuç olarak; ÜSİ tedavisinde doğru antibiyotiğin seçimi hem tedavinin başarısında hem de direnç gelişiminin önlenmesinde çok etkilidir. Ampirik tedaviye başlanmadan önce potansiyel patojenlerin sıklığı, lokal antibiyotik direnç oranları mutlak suretle göz önünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Lee JBL, Neild GH. Urinary tract infection. *Med J* 2007; 35: 423-428.
2. Yuluğkural Z, Mutlu B. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Sık Kullanılan Antibakteriyellere Karşı Duyarlılıkları. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2007; 24: 6-11.
3. Das RN, Chandrashekhar TS, Joshi HS, et al. Frequency and susceptibility profile of pathogens causing urinary tract infections at a tertiary care hospital in western Nepal. *Singapore Med J* 2006; 47: 281-285.
4. Akay H, Duranay M, Akay A. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik duyarlılığı. *İst Tıp Fak Derg*. 2006; 69: 1-4.
5. Gül-Yurtsever S, Baran N, Şener AG, ve ark. İdrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar

ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klinik Dergisi* 2006; 19: 60-62.

6. Şahin İ, Öksüz Ş, Kaya D, Şencan İ, Gülcan A. Çocuk yaş grubunda servis ve poliklinik kökenli üropatojen Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2004; 18: 101-104.

7. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69-76.

8. Demirtürk N, Demirdal T, Eldemir H, İnce R, Altındış M. İdrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35: 103-106.

9. Pullukçu H, Taşbakan MI, Aydemir Ş, ve ark. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Ankem Derg* 2006; 20: 26-30.

10. 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: 100-103.

11. Ateş F. Alt üriner sistem enfeksiyonlu hastalarda idrar kültürü sonuçlarımızın analizi. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33: 223-227.

12. Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002; 32: 167-173.

13. Kibar F, Yaman A, Dündar İH. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 162-170.

14. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S. İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg* 2007; 21: 19-22.

15. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş. Hastane enfeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *Ankem Derg* 2004; 18: 193-195.

16. Ay S, İşeri LA, Duman B. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Olumsuz Mikroorganizmaların Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2003; 10: 59-62.

17. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Ankem Derg* 2006; 20: 169-172.

18. Yaylı G, Oltan N, Ak Ö, Gençer S, Özer S. Üriner Enfeksiyon Etkeni *Escherichia coli* Suşlarında Kotrimoksazol Direnci. *Klinik Derg*

2000; 13: 86-87.

**19.** Yılmaz E, Özakın C, Sınırtaş M, Gedikoğlu S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi bakteriyoloji laboratuvarında 1999-2002 yılları arasında idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg* 2005; 19: 91-96.

**20.** Gündüz T, Mumcuoğlu İ. İdrar Örneklerinden izole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 157-161.