

*KLİNİK ARAŞTIRMA***ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN
SOYUTLANAN GRAM-NEGATİF
MİKROORGANİZMALARDA
SEFDİNİR DUYARLILIğI****SEFDİNİR SUSCEPTIBILITY OF GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS
ISOLATED FROM URINARY TRACT INFECTIONS**

Neval AğUŞ
Nisel ÖZKALAY YILMAZ
Şükran KÖSE
Melda TÜRKEN
Nurşen AKGÜRE
Didem KÜÇÜKKAYA

ÖZET

AMAÇ: Sefdinir respiratuvar sistem ile deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılan geniş spektrumlu oral bir sefalosporindir. Sefdinir komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında da etkili bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı üriner sistem infeksiyonu olan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalarda sefdinir duyarlılığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mayıs- Ağustos 2008 tarihleri arasında hastanemiz laboratuvarında üriner sistem infeksiyonu olan hastaların idrar kültürlerinden üretilen toplam 1069 Gram-negatif mikroorganizma çalışmaya alınmuştur. Mikroorganizmalar tanımlanmasında klasik yöntemler ve VITEK 2 (Bio Merieux, Fransa) otomatik identifikasyon sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılığı CLSI kriterlerine göre Kirby- Bauer disk difüzyon testi ile yapılmıştır. Mikroorganizmaların sefdinir ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları Fisher'in ki kare testi ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Üretilen mikroorganizmalar sırasıyla E. coli (903), Klebsiella spp. (81), Proteus spp. (71), Enterobacter spp. (10), Morganella spp. (4) şeklinindedir. E.coli'de sefdinir etkinliği ampisilin, ampisilin/sulbaktam, sefazolin, trimetoprim/sulfametoksazol'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p < 0.05$) bulunmuştur. Klebsiella türlerinde ise sefdinir sadece ampisilin/sulbaktam'a göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) etkili bulunmuştur. Üretilen diğer mikroorganizmalarda sefdinir ve diğer antibiyotik duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

SONUÇ: Sefdinirin komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde iyi bir seçenek olduğu düşünölmüştür.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik duyarlılığı, Sefdinir, Üriner sistem infeksiyonları, Üropatojen

SUMMARY

AIM: Cefdinir is an extended-spectrum cephalosporin administered orally for the treatment of skin and respiratory tract infections. It was found effective in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. The aim of this study is to evaluate the in-vitro activity of cefdinir against clinical isolates collected from urinary tract infections.

MATERIAL AND METHOD: A total of 1069 gram negative isolates were collected between May- August 2008 from patients with urinary tract infection at our laboratory. Microorganisms were identified by conventional methods and VITEK 2 (Bio Merieux, France) identification system. Antibiotic susceptibility were tested by CLSI reference disc diffusion methods. Sefdinir and other antibiotics susceptibility results were compared with Fisher's χ^2 test.

FINDINGS: Pathogens isolated were *E. Coli* (903), *Klebsiella* (81), *Proteus* (71), *Enterobacter* (10), *Morganella* (4) spp respectively. Cefdinir susceptibility results of *E.coli* were statistically significant than ampicilin, ampicilin/sulbactam , sephazolin, trimethoprim/sulfametoxazol ($p < 0.05$). Cefdinir susceptibility results of *Klebsiella* spp. were statistically significant than only ampicilin-sulbactam ($p < 0.05$) For other microorganisms there were no statistically significance in the susceptibility results of cefdinir between other antibiotics.

CONCLUSION: Ampiric therapy of cefdinir appears to be a reasonable choice for patients with uncomplicated urinary tract infections .

Key words: Antibiotic sensitivity, Cefdinir, Urinary tract infections, Uropathogen

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonu böbrekte, toplayıcı sistemde ve/veya mesanede bakteri bulunmasıdır. Bu terim asemptomatik bakteriüriden piyelonefrite kadar çok çeşitli klinik durumlar için kullanılmaktadır⁽¹⁾. Semp-tomatik üriner sistem infeksiyonlarının büyük bölümünden *Enterobacteriaceae* ailesine ait etkenler sorumlu olup bunların tedavisi ve profilaksisi için antibiyotiklerin gelişigüzel ve yaygın kullanımı anti-mikrobiyal direnç gelişimini artırmaktadır⁽²⁾. Bakteri-yel sistit tedavisine idrar kültürü ve antibiyogram yanıtı beklenmeden ampirik olarak oral antibiyotik-lerle başlanabilir. Klasik bilgilere göre erişkin üriner sistem infeksiyonlarında ilk seçenek olarak kinolonlar, trimetoprim sulfametoksazol (TMP-SM), sefalosporinler, aminoglikozidler gibi geniş spektrumlu antibi-yotikler önerilmektedir. Çocuklarda komplike olmayan akut alt üriner sistem infeksiyonlarının tedavi-sinde ise en sık kullanılan antibiyotikler TMP-SM, nitrofurantoin ve oral sefalosporinlerdir. Ülkemizde idrar yolu infeksiyonu nedeniyle yılda yaklaşık 5 milyon reçete yazılmaktadır⁽³⁾.

Sefdinir 3. kuşak sefalosporinler içinde yer alan yarı sentetik, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları, otitis media, sinüzit, A grubu beta hemolitik streptokoka bağlı boğaz infeksiyonları, toplum kökenli pnömoni, akut bronşit alevlenmesi ve solunum yolu infeksiyonlarında kullanımı onayı bulunmaktadır⁽⁴⁾. Yapılan çeşitli klinik çalışmalarda komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında sefdinir etkili bulunmuştur⁽⁵⁾.

Bu çalışmada üriner sistem infeksiyonu olan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalarda sefdinir duyarlılığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs- Ağustos 2008 arasında hastanemiz laboratuarında üretilen toplam 1069 gram negatif mikroorga-

nizma çalışmaya alınmıştır. Mikroorganizmalar klasik yöntemler ve VITEK 2 otomatik identifikasyon sistemi ile tanımlanmıştır. Ampicilin (AMP), ampicilin/sulbactam (SAM), sefazolin (SZ), sefaklor (SEK), sefdinir (SDR), seftazidim (STZ), trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SM), gentamisin (GM), tobramisin (TOB), amikasin (AK) ve nitrofurantoin (NF) duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre Kirby- Bauer disk difüzyon testi ile yapılmıştır⁽⁶⁾. Üretilen

mikroorganizmaların sefdinir duyarlılığı diğer antibiyotikler ile fisher'in ki kare testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 1069 hastanın 642 (%60)'ı çocuk, 427(%40)'ı erişkin olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre dağılımı 717 (%67) kadın, 352 (%33) erkek şeklindedir.

Üretilen mikroorganizmalar sırasıyla *E. coli* (903), *Klebsiella* spp. (81), *Proteus* spp. (71), *Enterobacter* spp. (10), *Morganella* spp. (4) türleridir. İzolatlar ve antibiyotik duyarlılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları

	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Proteus</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Morganella</i> spp.
AMP	387	-	38	-	-
SAM	429	32	48	3	-
SZ	549	40	42	-	-
SEK	660	50	55	4	-
SDR	676	3	60	4	-
STZ	700	8	70	7	-
AK	830	76	69	8	3
GM	655	55	59	8	3
TOB	661	56	68	4	3
TMP-SZ	473	55	44	7	-
NF	758	63	-	8	-
GSBL*	168	18	-	1	-
Toplam	903	81	71	10	4

*:Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Proteus, *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobakter* türlerinde sefdinir duyarlılığı sırasıyla % 84, %77.8, % 74.9, % 40 saptanırken *Morganella* türlerinin tamamı sefdinire dirençli bulunmuştur. Amikasin *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobakter* ve *Morganella* türlerinde en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur. *E.coli*'de sefdinir; ampisilin, ampisilin/sulbaktam, sefazolin, trimetoprim/ sulfametoksazol'e göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) etkili iken amikasine göre anlamlı ($p < 0.05$) etkisiz bulunmuştur. *Klebsiella* türlerinde ise sadece SAM'a göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) etkili bulunmuştur. Üretilen diğer mikroorganizmalarda sefdinir ve diğer antibiyotikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Üretilen tüm mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığına istatistiksel olarak bakıldığında *E. coli* ile benzer olduğu görülmüştür.

TARTIşMA

Üriner sistem infeksiyonları tüm yaş gruplarında ve her iki cinste de ortaya çıkmakla beraber infeksiyonun sıklığı yaş, cins ve diyabet gibi hazırlayıcı faktörlere göre değişmektedir⁽²⁾. Kadınların 20-40 yaşları arasında yaklaşık % 25-35'inin üriner sistem infeksiyonu geçirdiği ve hastaların %75'nin kadın olduğu bildirilmektedir⁽¹⁾. Çalışmamızda hastaların %67'si kadındır.

Üriner infeksiyon tanısı koymak için en önemli ölçüt idrar kültürüdür. Yapılan birçok çalışmada, üriner sistem infeksiyonlarından üretilen üropatojenlerin türleri ve oranlarının farklılıklar gösterdiği ancak çalışmaların çoğunda *E. coli*'nin en sık üretilen mikroorganizma olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda üriner sistem infeksiyonu olan hastalardan üretilen *E. coli* oranları %49⁽⁷⁾, %73⁽⁸⁾, % 46⁽⁹⁾, %86⁽¹⁰⁾, % 57⁽²⁾ olarak bildirilmiştir. Hastanemizde üriner sistem infeksiyonlarında *E. coli* (%82.39) en sık üretilen etken olup bu sonuç diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalarda üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen gram negatif antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımı, antibiyotik dozunun iyi ayarlanmaması gibi nedenlere bağlı olarak üriner sistem infeksiyonlarının empirik tedavisinde önerilen antibiyotiklere artan oranlarda direnç bildirilmektedir⁽³⁾. Toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllar TMP-SZ kullanılmıştır⁽⁹⁾. Ancak *E. coli*'de artan direnç oranı ile bu antibiyotiğin kullanımı azalmıştır. Ülkemizde üriner sistem infeksiyonu oluşturan *E. coli* suşlarında yapılan çalışmalarda elde edilen antibiyotik

direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Ülkemiz sonuçları bölgeye ve hastaneye göre değişiklikler göstermesine rağmen genelde AMP, SAM, TMP-SZ'e karşı dirençli bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamız ile uyumludur. Aminoglikozidlere karşı direnç düşük oranda bulunmuş olup bu antibiyotik grubunun halen değerini koruduğu görülmüştür.

Tablo 2. Üriner sistem infeksiyonu oluşturan *E. coli* suşlarında antibiyotik direnç oranları(%)

	AMP	SAM	TMP-SZ	STZ	TOB	GM	AK
Kaygusuz ve ark. ⁽¹¹⁾	-	21.5	42.2	2.3	20.6	3.5	0.6
Otağ ve ark. ⁽¹²⁾	50.3	30.3	-	-	10.6	3.2	
Altoparlak ve ark. ⁽¹³⁾	97.7	56.7	59	-	28.2	5.3	
Özhan ve ark. ⁽¹⁴⁾	84.1	-	51.5	7.5	21.2	13.3	
Saraçlı ve ark. ⁽¹⁵⁾	55.4	57.5	49.5	12.2	12.2	-	
Kaşifoğlu ve ark. ⁽¹⁶⁾	-	45.3	35.8	-	15.8	-	
Bozkurt ve ark. ⁽¹⁷⁾	63.5	39.2	46.5	11.3	20.6	19.6	5.2
Çalışmamız	57.1	52.5	47.6	22.5	26.8	27.5	8

Günlük uygulamada yoğun olarak kullanılan peroral antibiyotiklere direncin yüksek olması özellikle çocuklarda ampirik tedavi açasından zorluklara neden olmaktadır.

İdrar yolu infeksiyonlarında sefdinir etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda Sader⁽⁵⁾ toplum kökenli *E. coli* suşlarında sefdiniri %98.7 oranında duyarlı bulmuş ve *E. coli* ile *Klebsiella* izolatlarında sefuroksim ve sefprozile göre 8-16 kat etkili olduğunu bildirmiştir. Leigh⁽¹⁸⁾ idrar yolu infeksiyonlarından üretilen mikroorganizmalarda sefdinir duyarlılığını %96.3 bulmuş ve bu sonucun sefaklor'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmiştir. Bonus⁽¹⁹⁾ idrar yolu infeksiyonu olan çocuklardan izole edilen izolatlarda sefdinir duyarlılığını %95.6 olarak belirtmiş ve bu oranların ampisilin, TMP-SZ, SZ, NF, GM, seftriaksona göre üstün veya benzer olduğunu; hastane kökenli veya fırsatçı patojenlerde ise sefdinir etkenliğinin daha düşük (%64.7) olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda *E.coli*'de sefdinir duyarlılığı %74.9 olup bu sonuç sefdinirin ampisilin,

ampisilin/sulbaktam, sefazolin, trimetoprim/sulfametoksazol'e göre anlamlı olarak üstün olduğunu göstermiştir. *Klebsiella* türlerinde ise sefdinir duyarlılığı %77.8 olup SAM'a göre anlamlı üstün bulunmuştur. *Proteus* türlerinde sefdinir duyarlılığı %81.5 bulunmuştur. Çalışmamızda sefdinir duyarlılığları yabancı kaynaklı çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur.

Bunun ülkemizde antibiyotik kullanımının fazla olması ve buna bağlı çapraz direnç gelişmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak sefdinirin diğer oral ve parenteral antibiyotiklerle karşılaştırıldığında üriner sistem infeksiyonların ampirik tedavisinde iyi bir seçenek olduğu ancak fırsatçı ve nosokomiyal patojenlerin tedavisinde kullanılmaması gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Matute AJ, Hak E, Schurink CAM : Resistance of uropathogens in symptomatic urinary tract infections in León, Nicaragua, Int J Antimicrob Agents 2004; 23 (5): 506-9.
2. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G. Semptomatik üropatojenler ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı, ANKEM Derg 2006; 20 (3): 169-72.
3. Öztürk M İ, Koca O, Kalkan S, Kaya C, Karaman M İ. Üroloji kliniklerinde görülen patojenlere karşı antimikrobiyal direncin güncel durumu, Türk Ürol Derg 2008; 34 (3): 363-7.
4. Perry CM, Scott LJ. Cefdinir: a review of its use in the management of mild-to-moderate bacterial infections. Drugs. 2004; 64 (13): 1433-64.
5. Sader HS, Biedenbach DJ, Streit JM, Jones RN. Cefdinir activity against contemporary North American isolates from community-acquired urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2005 Jan; 25 (1): 89-92.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility tests, 15th ed., Approved Standard M2-A8, CLSI, Villanova, Pa (2005)
7. Ay S, İşeri LA, Duman B. İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2003;10(2):59-62.
8. Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin, Gazi H, Gulay M, Ozbakkaloğlu B. Increasing antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey. Jpn J Infect Dis 2005; 58 (3): 159-61.
9. Türkmen L. İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin değişik antibiyotiklere duyarlılığı. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2002; 9 (3): 185-9.172.
10. Raka L, Mulliqi-Osmani G, Berisha L, Begolli L, Omeragiq S, Parsons L et al. Etiology and susceptibility of urinary tract isolates in Kosova. Int J Antimicrob Agents 2004; 23 (Suppl 1): 2-5.
11. Kaygusuz S, Apan T Z, Kılıç D. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg 2001; 15: 753-9.
12. Otağ F, Yıldız Ç, Delialioğlu. İdrardan soyutlanan *E. coli* suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg; 2003;17: 384-7.
13. Altöparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32, 167-73.
14. Özhan M, Aksoy AM, Karaaslan A. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1993; 23: 142-4.
15. Saraçlı MA, Baylan O, Gün H. Üriner sistem etkeni gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 1999; 13: 73-8.
16. Kaşifoğlu N, Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, Çetin E. ESOGÜ Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında idrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. 2002-2005 verileri, Osmangazi Tıp Derg 2007; 29 (2): 69-75.
17. Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Gülmez S, Kumru A, İzci H, Berktaş M. Erişkin yaş grubu idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları. Van Tıp Derg 2005; 12 (4): 232-5
18. Leigh AP, Nemeth MA, Keyserling CH, Hotary LH, Tack KJ. Cefdinir versus cefaclor in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Clin ther. 2000 Jul; 22 (7): 818-25.
19. Bonsu BK, Shuler L, Sawicki L, Dorst P, Cohen DM. Susceptibility of recent bacterial isolates to cefdinir and selected antibiotics among children with urinary tract infections. Acad Emerg Med. 2006 Jan; 13 (1): 76-81.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Neval AĞUŞ
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
35120 İZMİR
Tel: 0 232 469 69 69 / 1702-1705
E-posta: nevalagus@yahoo.com

Başvuru : 04.12.2008

Kabul : 09.04.2009