Research for the Agents of the Urinary Infection Resistant to Multiple Antibiotics and Risk Factors

Üroloji Hastalarında Çoklu Antibiyotik Dirençli Üriner İnfeksiyon Etkenleri ve Risk Faktörlerinin Araştırılması

Çoklu Dirençli Üriner Enfeksiyonlar / Multi-Resistant Urinary Tract Infections

Gökçen Gürkök Budak[1], Salih Budak[2], Alpay Arı[3], Onur Özgenç[4]
[1]Yenikent Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Sakarya,
[2]Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Sakarya,
[3]İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları, İzmir, [4]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, İzmir, Türkiye

22. Ulusal Üroloji Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç: Çalışmamızda, üroloji kliniğinde tespit edilen çoklu antibiyotik dirençli üriner sistem enfeksiyonları için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2007- Aralık 2009 tarihleri İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji kliniği idrar kültürlerinde çoklu antibiyotik dirençli üriner sistem enfeksiyon etkenleri üreyen 255 olgu taşıdıkları risk faktörleri yönünden sorgulandı. Asemptomatik bakteriürisi olan, üremesi kontaminasyon kabul edilen veya asemptomatik kandidürisi olan hastalar ile 18 yaşından küçük olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bulgular: İdrar kültürlerinden 255 çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizma soyutlandı. 255 kültürün 219'unda gram negatif (%86), 36'sında (%14) gram pozitif etken izole edildi. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 69 (18-82) idi. Olguların % 66' sı (167) erkek, % 34'ü (88) kadındı. Hastaların çoğunda birden fazla ürolojik tanı (Benign Prostat Hiperplazisi, üriner sistem taş hastalığı vb.) ve ürolojik girişim uygulanma öyküsü vardı. Yarıdan fazla olguda son 6 ay içinde geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu (%71) ve %86'sında son 6 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların %89'una en az bir kez üriner kateterizasyon uygulanmıştı ve en sık uygulanan kateterizasyon tipi mesane kateterizasyonuydu (%81). Tartışma: Çalışmamızda idrar kültürlerinde çoklu antibiyotik direnci saptanan hastaların tümünde hastaneye sık başvuru ve yatış, üriner kateterizasyon uygulaması ve tekrarlanan ürolojik cerrahi girişim öyküsü bulunmaktadır. Dirençli üriner enfeksiyon gelişimi için üriner kateterizasyon varlığı ve yakın zamanda antibiyotik kullanımını yüksek risk faktörü olarak tespit ettik.

Anahtar Kelimeler

Çoklu Antibakteriyel İlaç Dirençliliği; Üriner Kanal Enfeksiyonları; Üriner Kateterizasyon; Antibiyotikler

Abstract

Aim: In our study, we aimed to determine the risk factors of multiple antibiotics resistant urinary system infections which are found in urology clinics. Material and Method: In this study, 255 cases in İzmir Bozyaka Education and Research Hospital Urology clinic from January 2007 to December 2009 in whose urine cultures urinary infection agents (multi-drug resistance bacteria) have grown, were investigated and the patient files were examined retrospectively. The patients whose asymptomatic bacteriuria in culture samples was accepted as contamination or the ones with asymptomatic candiduria or the ones younger than 18 were not included. Results: From their urine cultures, 255 multiple resistant microorganisms were isolated. In 219 of the cultures gram negative (86%) and in 36 (14%) gram positive agents were isolated. The mean age of the cases accepted to the study was 69 (between 18 and 82). 66% of the cases were male, 34% were female. Most of the patients histories were significant with several urological diagnoses (Benign prostatic hyperplasia, urinary tract stone disease etc.) In more than half of the cases, there was a history of urinary tract infection diagnosed in the last six months (71%); and there was antibiotic use history in 86% of the patients in the last six months. In 89% of the patients urinary catheter was applied. The mostly applied catheterizations to patients were bladder catheterization with 81%. Discussion: In our study, all the patients who have got multiple antibiotic resistances in their urine cultures, had at least two of followings: Frequent hospital admissions and hospitalization, urinary catheterization and repeated urological surgical intervention history. We found out existence of urinary catheter and recent use of antibiotics, as the highest risk factor for resistant urinary infection development.

Keywords

Multiple Antibacterial Drug Resistance; Urinary Tract Infections; Urinary Catheterization; Antibiotics

DOI: 10.4328/JCAM.1892 Received: 18.07.2013 Accepted: 12.08.2013 Printed: 01.03.2015 J Clin Anal Med 2015;6(2): 228-230
Corresponding Author: Gökçen Gürkök Budak, Baytur Sitesi, Manolya 3 D:16 Korucuk Mh. Adapazarı, Sakarya, Türkiye.
GSM: +905057668755 E-Mail: salihbudak1977@gmail.com

Giriş

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) sağlık harcamaları açısından yüksek bir maliyete neden olmakta ve hastalar açısından da ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. ÜSE insanların yaşamları boyunca en sık karşılaştıkları enfeksiyonlardır [1]. ÜSE hastane kökenli enfeksiyonların da en sık görülenidir. Toplum kaynaklı ya da hastane kökenli ÜSE'nin tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı direncin giderek arttığı bildirilmiştir [2,3]. Ülkemizde antimikrobiyal direnç özellikle çoklu ilaca dirençli bakteriyel izolatların gittikçe artması ciddi bir problemdir [4,5]. Çoklu dirençli üriner sistem enfeksiyonu (ÇDÜSE) tanım olarak, bakterinin normalde duyarlı olduğu farklı gruptan iki veya daha fazla antibiyotiğe aynı anda dirençli olmasıdır [6].

ÇDÜSE ait risk faktörlerin bilinmesi bu tedavisi zorlu enfeksiyonların gelişimini engellemek ve oranlarını azaltmak için yararlı olabilir. Çalışmamızda 2 yıllık süreçte çoklu dirençli üriner enfeksiyon etkeni üremesi olan üroloji hastalarının taşıdıkları risk faktörlerinin ve enfeksiyon etkenlerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2007- Aralık 2009 tarihleri arasında İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji kliniğinden istenilen, idrar kültürlerinde çoklu antibiyotik dirençli etken saptanan 255 hasta retrospektif olarak incelendi. İdrar kültür antibiyogramda iki veya daha fazla farklı antibiyotik grubuna direnç saptanması "çoklu antibiyotik direnci" olarak kabul edildi. Hasta kayıtları taşıdıkları risk faktörleri yönünden araştırıldı, etken olarak izole edilen suşlar kaydedildi. Kültür örneklerinde üremesi kontaminasyon (2 veya daha fazla mikroorganizmanın üremesi) kabul edilen, asemptomatik bakteriüri (klinik yakınma olmaksızın idrar ile yoğun bakteri atılması), asemptomatik kandidüri olan ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışmaya alınmadı. Aynı hastadan aynı direnç paterni gösteren tekrarlayan suşlar çalışma dışı bırakıldı. Olguların demografik özellikleri, üriner sisteme yönelik risk faktörleri; ürolojik girişim varlığı, üriner kateter varlığı, hastaneye yatış öyküsü, antibiyotik kullanımı, üriner sistem enfeksiyon öyküsü, idrarda üreyen etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları kayıt edildi.

Bulgular

Çoklu antibiyotik dirençli enfeksiyon gelişen 255 olgunun % 66'sı (167) erkek, % 34'ü (88) kadındı ve olguların yaş ortalaması 69 (18-82) idi. Olguların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların çoğunda birden fazla ürolojik tanı (benign prostat hiperplazisi, üriner sistem taş hastalığı vb.) ve ürolojik girişim uygulanma öyküsü vardı. Olguların %86'sında son 6 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü ve % 79'unda geçirilmiş ürolojik cerrahi öyküsü mevcut idi.

İdrar kültürlerin 219'unda gram negatif, 36'sında gram pozitif etken izole edildi. İzole edilen mikroorganizmalar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların %89'unda en az bir kez üriner kateter uygulanmıştı. Hastalara en sık uygulanan kateterizasyon tipi %81 ile mesane kateterizasyonuydu (Tablo 3).

Çalışmamızda E. coli izolatlarında 69 (%55) ve K. pneumoniae izolatında 12 (%58) geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) direnci tespit edildi. Saptanan direnç oranları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çoklu dirençli üriner sistem infeksiyonu olan hastaların demografik ve klinik özellikleri özetlenmiştir.

	N	(%)
Erkek	167	% 66
Kadın	88	% 34
Üriner sistemde taş*	71	% 28
Üriner sistemde tümör*	170	% 67
BPH*	158	% 62
Anatomik anomali	11	% 4
ÜSE öyküsü	181	% 71
Antibiyotik kullanım öyküsü	219	% 86
Üriner kateterizasyon	227	% 89

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu
* Üroloji kliniğimizde tanı koyulmuş, cerrahi ya da medikal tedavi uygulanmış hastalar.

Tablo 2. Çoklu dirençli üriner sistem infeksiyonu etkeni mikroorganizmaların dağılımı.

Mikroorganizmalar	Sayı	%
Gram negatif bakteriler		
Esherichia coli	113	% 51.5
Klebsiella pneumoniae	30	% 13.6
Pseudomonas aeruginosa	29	% 13.2
Enterobacter spp	17	% 7.7
Proteus mirabilis	16	% 7.5
Acinetobacter baummanii	14	% 6.9
TOPLAM	219	% 86
Gram pozitif bakteriler		
Staphylococcus aureus	19	% 53
Koagülaz negatif stafilokok	7	% 19
Enterococcus spp	10	% 27
TOPLAM	36	% 14

Tablo 3. Kateterizasyon tipleri

Kateterizasyon tipi	N	Yüzde (%)
Mesane (İntraüretral, Suprapubik)	183	% 81
İntraüreteral	26	% 11
Temiz aralıklı kataterizasyon	7	% 3
Nefrostomi	11	% 5
TOPLAM	227	

Tartışma

Üroloji hastalarına ait bazı klinik özelliklerin ve çeşitli risk faktörlerinin çoklu antibiyotik dirençli üriner sistem enfeksiyonlarına yol açabildiği bir gerçektir. ÜSE tedavisinde ampirik tedavinin yaygın ve yanlış kullanımı sonucu, direnç oranları artmaktadır [7,8]. Çalışmamızda; yapılan enstrümantasyonlar, sık hastane başvuruları, geçirilmiş ürolojik cerrahi girişim, önceden antibiyotik kullanımı çoklu antibiyotik direncinin gelişmesine katkı sağlayan önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.

Enfeksiyon etkeninin ortaya konabilmesi için yapılan kültür ve antibiyogram sonucunun yaklaşık 48 saat sonra çıkması ve klinisyenin mikrobiyolojik tetkik istememe alışkanlığı ÜSE'de ampirik antibiyotik tedavisi başlanmasının temel nedenleridir [4,5]. Çalışmamızda hastalarımızın %86 'sında herhangi bir nedenle antibiyotik kullanımı, % 71'inde geçirilmiş ÜSE öyküsü vardı. Hasta grubumuzda antibiyotik kullanım oranları Leblebicioğlu ve ark. [9] %47 ve Bouza ve ark.'nın [10] %75 oranları ile yaptığı benzer çalışmalardan daha yüksekti. Cesur ve ark. [11] yaptıkları çalışmada E.coli suşlarında seftriakson duyarlılığını %85,

seftazidim duyarlılığını %63 olarak bildirmişken bizim aynı antibiyotiklere duyarlılıklarımız (sırayla%40 ve %59) oldukça düşüktür. Literatürdeki diğer çalışmalara göre özellikle sefalosporin (%67) grubu antibiyotiklere direnç oranlarımız oldukça yüksekti [4,7,8]. Basit ÜSE'de ilk tercih olarak kullanılan nitrofurantoin (%56) ve kotrimaksazol'e (%55) direnç saptanan suşların tümünde aynı zamanda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi tespit edildi.

Çalışmamızda da ESBL saptanan hastaların % 72'sinde önceden antibiyotik kullanımı mevcuttu. Ülkemizde gram negatif bakterilerde ESBL üretimi % 4 ile %66 arasında değişmektedir[12,13]. Farklı mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin kullanılması ve yaygın antibiyotik kullanımı bu geniş aralıklı farkın nedenidir [13]. Genel olarak dünyanın birçok yerinde E. coli ve Klebsiella spp. suşlarının ESBL üretme oranı % 10-40 arasında değişmektedir [14]. ESBL'lerin gelişiminde en önemli mekanizmalardan biri; üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımına bağlı oluşan selektif baskıdır [15,16]. Bunun yanı sıra ESBL üreten bakteriler hastane personeli florasında kolonize olmakta, kontamine el ve tıbbi cihazlar ile yayılmaktadırlar [17]. ESBL için risk faktörlerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. En çok üzerinde durulup risk atfedilen faktör önceden antibiyotik kullanımıdır. Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler başta olmak üzere florokinolon, aminoglikozid, trimetoprim/sülfometaksazol gibi farklı gruptan antibiyotik kullanımının artması ile direnç arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [18]. Bizim verilerimiz de ESBL üretiminde önceden antibiyotik kullanımının önemli bir rol oynadığını desteklemektedir.

Florokinolonlar ESBL üreten gram negatif basil enfeksiyonlarında karbapenemlerin ardından kullanılabilecek alternatif antibiyotik olarak değerlendirilmektedir [19]. Ancak bizim verilerimizde florokinolon direncinin (gram negatif bakterilerde %70'e varan) anlamlı düzeyde yüksek olması nedeniyle, alternatif tedavi seçeneği olmaktan çıkmaktadır. Siprofloksasin için saptanan dirençlilik durumu diğer florokinolonların kullanımını da kısıtlamaktadır. Lautenbach ve ark.'nın [20]. ESBL üretimi ile florokinolon direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, ESBL üretimi çalışma grubunda %25, kontrol grubunda ise % 4 bulunmuştur.

Çalışmamıza göre ürolojik operasyonun tipi ne olursa olsun çoklu ilaç direnci için en önemli risk faktörü üriner kateterizasyondur. Üriner sisteme yapılan girişimler (%70-80) üriner sistem enfeksiyonu ile sonuçlanabilmektedir [21]. Enfeksiyon gelişme ihtimali düşünülerek gereksiz kateterizasyondan kaçınılmalı, kateterizasyon mümkün olan en kısa sürede sonlandırmalıdır. Olgularımızda sık hastane başvuru öyküsünün olması, üriner kateterlerin sık kullanılması ve genelde florokinolon grubu antibiyotiklerin reçete edilmiş olması, bu hastaları çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişimi açısından riskli grupta yer almasına neden olmuştur. Yeni antibiyotik geliştirilme hızının giderek yavaşlaması göz önüne alındığında, elimizdeki antibiyotiklerin akılcı kullanımına özen gösterilmelidir [22]. Doğru endikasyon ve sürelerde antibiyotik kullanılmalı, uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Özellikle tekrarlayan hastane başvurusu olan hastaların tedavisinde antibiyotik tercihi kültür antibiyogram kılavuzluğunda yapılmalıdır.

Sonuç

Çalışmamızda idrar kültürlerinde çoklu antibiyotik direnci saptanan hastaların tümünde hastaneye sık başvuru ve yatış, üriner kateter uygulaması, büyük ya da küçük tekrarlanan ürolojik cerrahi girişim öyküsünden en az ikisi bulunmaktaydı. Çoklu antibiyotik dirençli üriner enfeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörlerinin üriner kateter varlığı ve yakın zamanda antibiyotik kullanımı olduğunu tespit edildi. ÇDÜSE için yüksek riskli hastalarda mümkün ise kültür antibiyogram sonuçları beklenmelidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuarımızda idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. Dicle Tıp Dergisi 2008;35(4):234-9.
2. Öztürk Mİ, Koca O, Kalkan S, Kaya C, Karaman Mİ. Üroloji kliniklerinde görülen patojenlere karşı antimikrobiyal direncin güncel durumu. Türk Üroloji Dergisi 2008;34:363-7.
3. Kahlmeter G. The ECOSENS Project. A prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl.1):P15-22.
4. Sağlam HS, Öğütlü A, Demiray V, Karabay O. Üriner enfeksiyonlarda toplum kökenli escherichia coli'nin yeri ve gelişen antibiyotik direnci. Nobel Med 2012;8(1):67-71
5. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Şahiner F, Öncül O, Ceylan S, Ardıç N, ve ark. Antimicrobial resistance profiles of community-acquired uropathogenic Escherichia coli isolates during 2004-2006 in a training hospital in Istanbul. Mikrobiyoloji Bülteni 2008;42(2):231-43.
6. Gür D. Hastane infeksiyonu Etkeni Çoklu Dirençli Gram-Negatif Mikroorganizmalar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2003;7:111-7
7. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of Escherichia coli: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(5):1402-6.
8. Karlowsky JA, Hoban DJ, Decorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-Resistant Urinary Isolates of Escherichia coli from Outpatients Are Frequently Multidrug Resistant: Results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance Study. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(6):2251-4.
9. Leblebicioğlu H, Esen S. Hospital-acquired urinary tract infections in Turkey: a nationwide multicenter point prevalence study. J Hosp Infect 2003;53:207-10.
10. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J, et al. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect 2001;7(10):532-42.
11. Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, Kolcu Z, Tekeli. Hastanede yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32(3-4):174-6.
12. Tunçcan ÖG, Keten DT, Dizbay M, Hızel K. Hastane kaynaklı escherichia coli ve klebsiella suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. Ankem Derg 2008;22(4):188-92.
13. Çetin BD, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E. Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2001;31:13-7
14. Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis II JS. Extended-spectrum beta-lactamases: epidemiology, detection, and treatment. Pharmacotherapy 2001;21(8):920-8.
15. Akyıldız R, Özsoy MF, Altunay H, Koçak N, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ. Klebsiella pneumonia suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve beta laktam antibiyotik direncinin araştırılması. Klimik Dergisi 1998;11(2):53-8.
16. Ariffin H, Navaratnam P, Kee TK, Balan G. Antibiotic resistance patterns in nosocomial Gram-negative bacterial infections in units with heavy anmtibiotic usage. J Trop Ped 2004;50(1):26-31.
17. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase Klebsiella pneumoniae: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. J Hosp Infect 2003;53(1):39-45.
18. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H,et al. International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. Ann Intern Med 2004;140(1):26-32.
19. Tolun V, Küçükbasmaci O, Akbulut TD, Catal C, Küçüker AM, Anğ O. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains. Clin Microb Infect 2004;10(1):72-5.
20. Lautenbach E, Fishman NO, Bilker WB, Castiglioni A, Metlay JP, Edelstein PH, et al. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae infections. Arch Intern Med 2002;162(21):2469-77.
21. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell Gl, Bennet JE, Dolin R editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.p.773-805.
22. Yılmaz S, Diktaş H. New Antibiotics in Development Against Multidrug-Resistant Bacteria. J Clin Anal Med 2013;4(3):249-52.