

Akut Bakteriyel Sistit Olgularında Kotrimoksazol ve Siprofloksasin Direnci

COTRIMOXAZOLE AND CIPROFLOXACIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH ACUTE BACTERIAL CYSTITIS

Nuran ESEN¹, Güven ASLAN², Hikmet KÖSEOĞLU², Sevinç ÖZDEN¹, İlhan ÇELEBI², Zeynep GÜLAY¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Akut bakteriyel sistit olgularında sık olarak kullanılan kotrimoksazol ve siprofloksasine karşı in vitro direncin demografik verilerle ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Ocak 2000 ve Nisan 2002 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji polikliniğine akut bakteriyel sistit semptomlarıyla başvuran 462 hasta dahil edildi. Bu hastaların kültürlerinde üreyen bakteriler ve disk diffüzyon yöntemi ile saptanan in vitro antibiyotik duyarlılıklar ile demografik verileri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Çalışma kapsamına alınan hastalardan 120'sinin kültüründe üreme saptandı. Olguların 91'inde (%75,8) erken olarak *Escherichia coli* saptanırken, 29'undan (%24,2) enterokok, stafilokok, streptokok, *Proteus* ve *Klebsiella* gibi bakteriler izole edildi. Erken mikroorganizma olarak saptanan *E. coli* izolatlarının %18,7'si siprofloksasine, %31,9'u ise kotrimoksazole dirençli bulundu. Duyarlı ve dirençli sonuçların izole edildiği hasta grupları arasında; yaş, üriner sistemde patoloji varlığı, sonda öyküsü bakımından farklılık saptanmadı.

Sonuç: Akut bakteriyel sistit olgularının empirik tedavisinde tercih edilen ajanlardan kotrimoksazol ve siprofloksasine karşı in vitro direnç günümüzde önemli oranda artmış bulunmaktadır. Bu açıdan antibiyotik kullanımının uygun dozda ve yeterli sürede yapılması, kişilerin bu yönde bilinçlendirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Akut bakteriyel sistit, in vitro duyarlılık, kotrimoksazol, siprofloksasin

SUMMARY

Objective: Cotrimoxazole and ciprofloxacin are the most frequently prescribed drugs in acute bacterial cystitis. We aimed to determine the relationship between the resistance to these drugs and demographic characteristics.

Material and method: From January 2000 to April 2002 a total of 462 patients who were admitted to Dokuz Eylül University, Medical Faculty, Urology clinic with acute bacterial cystitis were included in this study. The possible correlation between the demographic characteristics of patients and isolates from urine cultures and in vitro sensitivities for cotrimoxazole and ciprofloxacin results were evaluated.

Results: Urine cultures were positive in 120 of 462 patients. The most common isolated uropathogen was *Escherichia coli* (%75,8). Enterococci, Staphylococci, Streptococci, *Proteus*, and *Klebsiella* species were isolated in 29 (24,2%) of patients. Ciprofloxacin and cotrimoxazole resistance was determined in 18,7% and 31,9% of uropathogen *E. coli* isolates respectively. Age, presence of urinary disorder, history of urethral catheterization was not significantly different between the patients with resistant and sensitive to these antibiotics.

Nuran ESEN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve

Klinik Mikrobiyoloji AD

35340 IZMİR

Tel: 0232 412 4508

Fax: 0232 259 0541

e-mail: nuran.esen@deu.edu.tr

Conclusion: Ciprofloxacin resistance has been increasing during the last decade progressively as it is in cotrimoxazole because it is applied as the preferred treatment of choice in cystitis. It is concluded that only the appropriate treatment protocols may prevent the occurrence of resistance.

Key words: acute bacterial cystitis, in vitro susceptibility, cotrimoxazole, ciprofloxacin

Akut bakteriyel sistit sık görülen üriner sistem enfeksiyonlarından biri olup her yıl kadınlarda %10-15'ini etkileyen önemli bir sağlık problemidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda sekiz milyon kişi üriner sistem enfeksiyonu ile polikliniklere başvurmaktır, yaklaşık beş milyon kadardan komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları ve büyük bir kısmını da akut bakteriyel sistit oluşturmaktadır (2).

Akut bakteriyel sistit, şiddetli bulguları nedeniyle erken dönemde tedaviye başlanması gerekebilen bir enfeksiyondur. Genel olarak bakterilerin antibiyotiklere karşı direncinin artığı dikkate alındığında, akut bakteriyel sistit tedavisinde doğru antibiyotik kullanımı büyük önem taşımaktadır.

Akut bakteriyel sistit tedavisinde kotrimoksazol veya siprofloksasin yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavilerin kullanımı ile birlikte bu antibiyotiklere direnç artışı ortaya çıkmaktadır. Alt üriner sistem enfeksiyonlarında kotrimoksazol direnci %30 düzeyinde iken siprofloksasin direnci daha düşük oranlarda bulunmaktadır (3).

Antibiyotik direncinin ülkeler hattı bölgeler arası farklılıklar göstermesi göz önüne alınarak ülkemizde de yaygın olarak kullanılan kotrimoksazol ve siprofloksasin direncinin prevalansı ve direnç gelişimindeki risk faktörlerinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalarla ihtiyaç vardır. Bu nedenle çalışmamızda, uroloji polikliniğinde akut bakteriyel sistit tanısı ile tedavi verilen hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar ve empirik tedavide tercih edilen kotrimoksazol ve siprofloksasine karşı antibiyotik direncinin saptanması ve sonuçların demografik verilerle ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000 - Nisan 2002 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji polikliniğine

başvuran ve klinik olarak akut bakteriyel sistit tanısı alan, 18 yaş üzerindeki 462 hasta çalışma kapsamına alındı. Yüksek ateş ve şiddetli yan ağrısı olmadan dizüri, sık idrara çıkma, aniden idrara sıkışma, hematuri ve suprapubik hassasiyeti olan hastalar akut bakteriyel sistit olarak değerlendirildi (4). Bu hastaların idrar kültürlerinde üreyen bakteriler ve NCCLS'e (National Committee for Clinical Laboratory Standards) (5) göre disk diffüzyon yöntemiyle kotrimoksazol ve siprofloksasin duyarlılıkları belirlendi. Elde edilen sonuçlarla hastalara ait cinsiyet, yaş, uretral kateter öyküsü, üriner sistem patolojisi ve diabetes mellitus varlığı gibi demografik ve radyolojik veriler arasındaki ilişki incelendi.

Istatistiksel analizler için Epi info6 (6) ve SPSS programları kullanıldı. Siprofloksasin ve kotrimoksazole duyarlı ve dirençli hasta gruplarına ait demografik veriler ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare, gruplar arasındaki yaş dağılımı ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hastaların yaşı 18 ile 76 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 48,7 idi. İdrar kültüründe üreme olan 120 hastadan 91'inde *Escherichia coli* (%75,8), %5,8'inde enterokoklar, %5'inde *Klebsiella* türleri, %4,2'sinde *Proteus* türleri ve %3,3'ünde ise stafilocoklar erken olarak saptandı. *E. coli* saptanan hasta izolatlarında kotrimoksazol direnci %31,9, siprofloksasin direnci ise %18,7 oranlarında belirlendi.

Siprofloksasine duyarlı ve dirençli olarak saptanan grupların yaş ortalamalarının sırasıyla 48 ± 13 ve 47 ± 26 olduğu, bu grplarda üriner sistem patolojileri %55 ve %76, uretral kateter öyküsü %27 ve %18, diabetes mellitus ise %50 ve %35 oranlarında saptandı. Kotrimoksazole duyarlı ve dirençli olarak saptanan grupların yaş ortalamalarının sırasıyla 49 ± 15 ve 48 ± 13 olduğu, bu grplarda üriner sistem patolojileri %69 ve

%59, üretral kateter öyküsü %26 ve %29, diabetes mellitus ise %53 ve %53 oranlarında saptandı. In vitro testler ile gerek siprofloxasin, gerekse kotrimoksazole karşı duyarlı ve dirençli olarak saptanan gruplar arasında; cinsiyet, yaş, üretral kateterizasyon öyküsü, üriner sistem patolojisi ve diabetes mellitus varlığı bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

TARTIŞMA

Akut bakteriyel sistit genellikle cinsel yönden akut kadınlarında, daha düşük oranda da 15-50 yaş arasındaki erkeklerde; dizüri, sık idrara çıkma, aniden idrara sıkışma, hematüri ve suprapubik hassasiyet gibi tipik semptomlar ile kendini göstermektedir (2,7).

Akut bakteriyel sistit olgularında bakteriyel kültür sonucuna göre %72-80 oranında etken olarak *Escherichia coli* saptanmaktadır (7,9). Çalışmamızda da %75,8 olarak saptanan bu oran idrar yolu enfeksiyonlarındaki patogenezden sorumlu olan etkenlerde değişme olmadığı görüşünü desteklemektedir. Ancak son dönemde yapılan çalışmalar bu etkenlerin antibiyotik direnç paternlerinde değişiklik olduğunu göstermektedir (8-14).

Akut bakteriyel sistit tanısında; hasta'da klinik olarak pollakuri, dizüri semptomlarının varlığının yanı sıra idrar tetkikinde bakteriuri, pyüri ve idrar kültüründen millilitrede 100.000 koloniden fazla bakteri üremesi gereklidir (15). Ancak alevli semptomları sonucu hastanın doyduğu rahatsızlık ve iş gücü kaybı nedeni ile çoğu kez antibiyotik tedavisinin kültür sonucuna göre başlanması mümkün olmaktadır. Genellikle, yapılan çalışmalar ışığında olası etken mikroorganizma ve duyarlılık paternleri tahmin edilerek idrar kültür sonucu beklenmeden klinik tanı ile empirik tedavi başlanmaktadır. Bu nedenle idrar tetkikinde pyüri saptanması indirekt olarak bakteriarının varlığı açısından önem kazanmaktadır. Uygun koşullarda alım 2000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra mikroskopta yüksek büyütme ile incelenen orta akım idrarında 10'dan fazla lökosit görülmesi, enfeksiyonun hassas bir göstergesi olup millilitrede 100'ün üzerinde lökosit varlığını göstermektedir (16).

Akut bakteriyel sistit tedavisinde en doğru antibiyotik yaklaşımının uygulanması amacıyla, IDSA (Infectious Diseases Society of America) ve EAU (European Association of Urology); tedavi rehberleri oluşturmuştur (16-17). Bu rehberlerde ortak olarak birinci basamakta kotrimoksazol, bu ilaç direncinin %10-20'den fazla olduğu bölgelerde alternatif olarak florokinolonların kullanılması önerilmektedir. Önerilen diğer tedavi alternatiflerini ise fosfomisin, pivmecillinam ve nitrofurantoin oluşturmaktadır. Bu rehberlerin önerdiği tedavi rejimleri son dönem klinik çalışmalar ile sorgulanmış ve genel olarak antibiyotik dirençlerinde artışlar bildirilmiştir (3,9,10). Uzun ve kısa süreli tedavilerin karşılaştırıldığı çalışmalar sonunda kadınlarında üç, erkeklerde ise yedi günlük antibiyotik tedavisinin yeterli olduğu belirtilmektedir. (16,17).

Çalışmamızda en sık saptanan etken olan *E. coli*'de kotrimoksazol direnci %31,9 ve siprofloxasin direnci %18,7 olarak bulundu. Kotrimoksazol direnci Raz ve ark.nın (9) sonuçları (%30) ile benzerlik gösterirken her iki ilaca karşı belirlenen bu dirençlilik Brown ve ark.nın (11) çalışmalarında saptadıkları %15,8'lik kotrimoksazol direnci ve %1,2'lik siprofloxasin direncine göre yüksek bulunmaktadır. Çalışmamızda saptanan siprofloxasin direncinin daha yüksek olması, bu ilaçın bölgemizde daha sık kullanılması ile açıklanabilir. Birengel ve ark.nın (12) üriner sistemden izole edilen 593 *E. coli* izolatında kotrimoksazol direncini %39,2 ve siprofloxasin direncini ise %18,8 olarak saptamaları bulgularımızla uyum göstermektedir. Özdemir ve ark.nın (13) 16 merkezde yapılmış olan çalışmalarından derledikleri sonuçlarda siprofloxasine %13,9, kotrimoksazole ise %50 oranında saptanmış direnç ile Türkiye'de bu antibiyotiklere karşı direnç sorunu ortaya koymaktadır. Demirci ve ark.nın (14) çalışmasında siprofloxasin direncinin, Gupta ve ark.nın (10) çalışmasında da kotrimoksazol direncinin yıllar içerisinde arttığı gösterilmiştir.

Kotrimoksazol ve siprofloxasinin duyarlı ve dirençli gruplar arasında; cinsiyet, yaş, üriner sisteme patoloji varlığı, üretral kateterizasyon, ürolitiazis ö-

kusu ile DM, HT ve benzeri eşlik eden hastalıklar bakımından farklılık bulunmamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar ve elde ettığımız sonuçlara göre akut bakteriyel sistit olgularının empirik tedavisinde tercih edilen ajanlardan kotrimoksazol için gösterildiği gibi 10-15 yıldır sık kullanılmaya başlayan siprofloksasine karşı *in vitro* direnç önemli oranda yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle, antibiyotiklerin uygun doz ve yeterli sürede kullanılması, kişilerin bu yönde bilmecelendirilmelerinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Foxman B, Barlow R, D'Arcy H et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000;10:509-515.
- Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments, United States, 1997. *Vital Health Stat* 13,1999;143:1-39.
- Le TP, Miller LG. Empirical therapy for uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance: A decision and cost analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:615-621.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-1334.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997. Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters: approved guideline M23-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.
- Dean AG, Dean JA, Coulombier D et al. Epi Info, version 6: a word processing, database, and statistics program epidemiology on microcomputers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 1994.
- Foxman B, Gillespie B, Koopman J et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1194-1205.
- Gupta K, Sahm DF, Mayfield D et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:89-94.
- Raz R, Chazan B, Kennes Y et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1165-1169.
- Gupta K, Schloss D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999; 281:736-738.
- Brown PD, Freeman A, Foxman B. Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1061-1066.
- Birengel S, Kolcu Z, Kurt H et al. Üriner sistem infeksiyonu etkeni olan Gram negatif bakterilerin yesili antibiyotiklere duyarlılıklar. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı, Editörler: Özgürşen I, Usluer G, Çolak H. 3-8 Ekim 1999; Antalya, P197.
- Özdemir M, Arslan U, Tuncer I et al. Üriner sistem infeksiyonu etkeni *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklar: Bir meta-analiz. 30.Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı Editörler: Başustaoglu AC, Doğancı L, Başak Matematik, 30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya, P18-05.
- Demirci M, Yorgancıgil B, Cicioğlu B et al. The observation of antibiotic sensitivity of *Escherichia coli* isolated from urine cultures within a five-year period. Avrupa Kemoterapi ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 6. bilimsel toplantısı, Kongre Kitabı Editörler: Bal C, Söylenir G, Gür D, Bauernfeind A. Dinç Ofset, 20-22 Mayıs 1999, İstanbul, D8.
- Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infection. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases Editors: Mandell GE, Bennett JE, Dolin R. Churchill Livingstone, 2000;773-805.
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999; 29:745-758.
- Naber KG, Bergman B, Bishop MC et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001; 40:576-588.