

MENOPOZ SONRASİ DÖNEMDEKİ KADINLARDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI İLE VAJİNAL KOLONİZASYONUN İLİŞKİSİ

CORRELATION OF URINARY TRACT INFECTIONS WITH THE VAGINAL FLORA IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Ülkü ALTOPARLAK*, Ayten KADANALI**, Sedat KADANALI***

ÖZET: Rektal floradan köken alan *Enterobacteriaceae* üyelerinin kadınların üretra ve vajen mukozasına kolonizasyonu, üriner sistem enfeksiyonlarının (ÜSE) önemli bir nedenidir. Bu konu ile ilgili olarak menapoz sonrası kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı olarak lokal pH'da artma meydana geldiği, böylelikle vajinal mikrofloranın değiştiği, asidik ortam yaratan laktobasillerin kaybolarak *Escherichia coli* başta olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyelerinin kolonizasyonunun arttığı bildirilmektedir. Bu prospektif çalışmada, yaşları 50-65 arasında değişen 87 menapoz sonrası dönemdeki kadından aynı anda vajinal sürüntü ve idrar örnekleri alınarak vajinal kolonizasyon ile ÜSE arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Vajinal örneklerden direkt preparatlar hazırlanarak Gram yöntemiyle boyanmış ve tüm örnekler uygun besiyerlerine ekilmiştir. Vajinal örneklerin %55.2'sinden *Laktobacillus* türleri, %40.2'sinden ise *Enterobacteriaceae* ailesine ait bakteriler izole edilmiştir. Vajinal floralarında *Laktobacillus sp.* izole edilmeyen kadınlarda (Laktobasil negatif grup), izole edilenlere (Laktobasil pozitif grup) göre, *Enterobacteriaceae* üyeleri ($p<0.001$), *Streptococcus sp.* ($p<0.05$) ve *Pseudomonas sp.* ($p<0.05$) ile kolonizasyonun daha fazla olduğu tespit edilmiştir. En sık izole edilen mikroorganizmanın *E.coli* (%48.6) olduğu, kadınların 15'inde (%17.2) asemptomatik bakteriüri, 10'unda (%11.5) ise ÜSE'nun klinik bulguları ve idrar mikroskopisinde piyürinin mevcudiyeti izlenmiştir. Sonuç olarak, vajinal *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu olan kadınlarda asemptomatik bakteriüri ve ÜSE görülme oranları, olmayanlardan anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0.01$ ve $p<0.05$).

Anahtar sözcükler: Menopoz, üriner sistem enfeksiyonları, *Enterobacteriaceae*.

ABSTRACT: Estrogen deficiency is a major contributor to the pathogenesis of urinary tract infections (UTI) in postmenopausal women. After menopause, the vaginal pH increases, lactobacilli disappear from the vaginal flora, and the vagina is predominantly colonized by *Enterobacteriaceae*, especially *Escherichia coli*. To better understand the associations between post-menopausal vaginal flora and

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum.

*** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzurum.

the development of UTI, we conducted a prospective study among 87 postmenopausal women ages between 50-65 years. Vaginal samples were collected from lateral vaginal wall of women to perform a smear on a glass slide and placed on appropriate media. The smear was then stained with Gram stain. Urine samples were collected and cultured by standard bacteriologic techniques. Vaginal lactobacilli were present in 55.2%, and vaginal *Enterobacteriaceae* were present in 40.2% of the subjects. Heavy growth of lactobacilli was associated with a lower frequency of vaginal colonization with *Enterobacteriaceae* members ($p<0.001$), *Streptococcus sp.* ($p<0.05$) and *Pseudomonas sp.* ($p<0.05$). The most commonly isolated microorganism was *E.coli*. The frequency of asymptomatic bacteriuria and symptomatic UTI among postmenopausal women were found 17.5% (15/87) and 11.5% (10/87), respectively. As a result, *Enterobacteriaceae* colonization of the vagina in postmenopausal women increases the prevalence of asymptomatic bacteriuria and symptomatic UTI ($p<0.01$ and $p<0.05$, respectively).

Key words: Menopause, urinary tract infections, Enterobacteriaceae.

G İ R İ Ş

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) erişkinlerde en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan birisidir. Her iki cins ve bütün yaş gruplarını etkilese de, kadınlarda özellikle menopoza sonrası dönemde görülme sıklığı çok daha fazla artmaktadır¹⁻³. Östrojen, vajinal epitelde laktobasillerin proliferasyonunu artırmakta, bu şekilde vajinal pH düşmekte ve vajinal mukozanın *Enterobacteriaceae* kolonizasyonuna engel olmaktadır. Dolayısıyla menopoza sonrası dönemde östrojenin eksikliğine bağlı olarak laktobasillerin azalması veya yokluğu bakteriürinin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır⁴⁻⁷.

Bakteriüri semptomatik veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik bakteriüri yaşlı kadınlarda %10-15 oranında görülmekte olup, idrarın ml'sinde 100.000'in üzerinde bakteri bulunmasına karşın, bu durum hastadaki geçici mesane kolonizasyonuna bağlıdır. Asemptomatik bakteriüri kişilerde semptomatik enfeksiyon gelişebilmesine rağmen, bu tip komplikasyonlar nadirdir ve asemptomatik bakteriüri yönünden yaşlıların taranması veya bakteriürinin önlenmesi ya da tedavisi için antibiyotik kullanılması gerekmemektedir. Semptomatik bakteriüri ise var olan bir ÜSE'nin göstergesidir. Kadınlarda ÜSE'lerinin karakteristik bir özelliği yinelemeye meyilli olmasıdır. Yineleyen ÜSE olan kadınların çoğu inatçı bir şekilde aynı mikroorganizma ile kolonize olan kadınlardır. Östrojen eksikliği sonucu vajen florasında meydana gelen değişiklikler, miksiyondan sonra rezidüel idrar, mesane veya uterus prolapsusu nedeniyle, menopoza sonrası dönemde bulunan kadınlar yineleyen ÜSE'leri için yüksek risk altındadır. Antimikrobiyal profilaksi ve topikal östrojen uygulaması, bu hastalarda koruyucu önlemler arasındadır. Bakteriüri tanısı kantitatif idrar kültürleriyle konmakta olup, en sık izole edilen patojenler *E.coli*, *Enterococcus* ve *Staphylococcus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa* ile *Proteus mirabilis*'dir^{3,6,8-10}.

Bu çalışmada, menopoza sonrası dönemde bulunan kadınlarda vajinal flora ile asemptomatik ve semptomatik bakteriüri oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2002 ile Aralık 2003 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Menopoz Polikliniği'ne başvuran menopoz sonrası dönemdeki 87 kadın çalışma kapsamına alındı. Yaşları 50-65 arasında değişen kadınlardan vajina ve steril idrar örnekleri toplandı.

Santrifüj edilmemiş idrar örnekleri Thoma lamında incelendi ve >10 lökosit/mm³ görülmesi piyüri olarak değerlendirildi. İdrar örnekleri kültür için kanlı agar ve EMB (eozin metilen mavisi) agar besiyerlerine 0.01 ml inoküle edilerek 24 saat sonra üremeler incelendi. İdrar kültüründe 10^5 cfu/ml üreme olması pozitif sonuç olarak değerlendirildi. İdrar kültürlerinde anlamlı üreme olduğu halde herhangi bir şikayeti olmayan kadınların 2 gün sonra idrar kültürleri tekrarlandı. Aynı mikroorganizmanın tekrar izole edilmesi asemptomatik bakteriüri olarak değerlendirildi.

Vajinal örnekler, steril eküvyonlar ile lateral vajen duvarının 1/3 distal parçasının hemen üzerinden alınarak, modifiye Stuart besiyerleri ile mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Bu örnekler kanlı agar, McConkey agar ve olası mantar ve streptokok türlerinin izolasyonu amacıyla Sabouraud's dextrose agar ve Todd-Hewitt (8 µg/ml gentamicin ve 15 µg/ml nalidixic acid içeren) besiyerlerine ekildi. Kültürler 37°C'de 4 gün süreyle inkübe edildi.

Üreyen tüm mikroorganizmalar klasik yöntemlerle tanımlandı¹¹. İdrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılığı NCCLS kriterlerine göre disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı¹².

Vajinal örneklerinde *Lactobacillus* sp. türleri izole edilen kadınlar laktobasil pozitif grup, edilemeyenler ise laktobasil negatif grup olarak isimlendirildi. Bu örneklerde üreyen tüm mikroorganizmalar iki grup arasında kıyaslanarak değerlendirildi. Vajinal *Enterobacteriaceae* kolonizasyonuna göre kadınlar, kolonizasyonu pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. *Enterobacteriaceae* ailesine ait basillerin ürettiği asemptomatik ve semptomatik bakteriüri oranları bu iki grup kadın arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki 87 kadının vajinal örneklerinden toplam 223 mikroorganizma izole edilmiş ve bunların dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Menopoz Sonrası Kadınların Vajinal Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı

Mikroorganizma	İzolasyon Oranı (%)
<i>Lactobacillus</i> sp.	21.5
<i>Streptococcus</i> sp.	19.3
<i>Enterobacteriaceae</i> sp.	15.7
<i>Staphylococcus</i> sp.	14.8
<i>Enterococcus</i> sp.	8.5
<i>Candida</i> sp.	8.1
<i>Pseudomonas</i> sp.	7.2
<i>Gardnerella vaginalis</i>	4.9

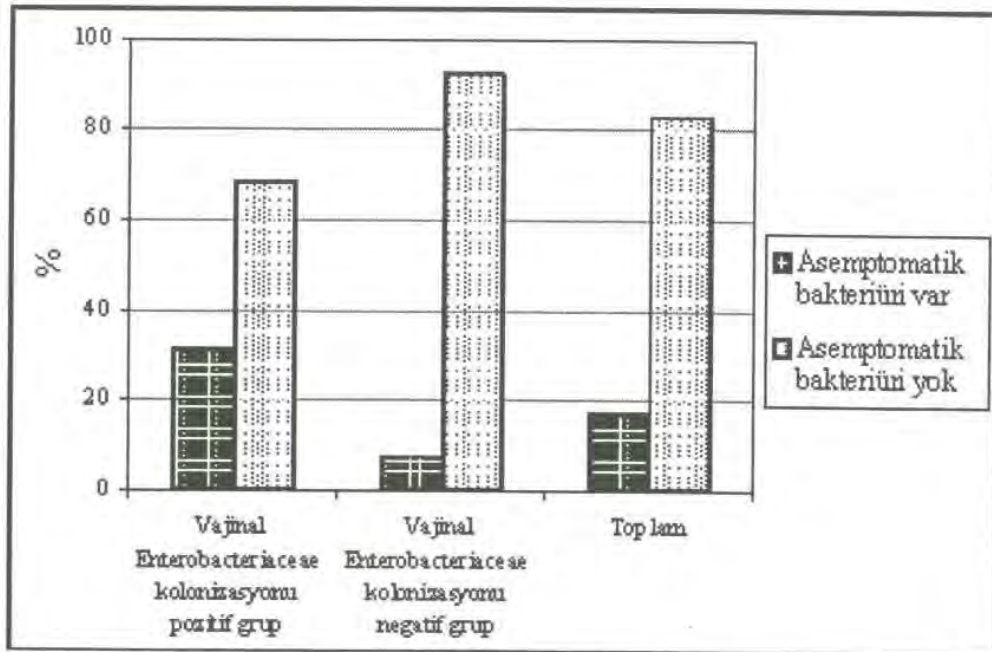
Laktobasil negatif gruptaki (n: 39, %44.8) kadınların, laktobasil pozitif gruptakilere (n: 48, %55.2) göre daha fazla *Enterobacteriaceae* üyeleri ($p<0.001$), *Streptococcus sp.* ($p<0.05$) ve *Pseudomonas sp.* ($p<0.05$) ile kolonize olduğu tespit edilmiştir (Tablo II). *Enterobacteriaceae* ailesinden en sık izole edilen türün *E. coli* olduğu gözlenmiştir (%48.6).

Tablo II: Menopoz Sonrası Kadınların Vajinalarından İzole Edilen Mikroorganizmalar

İzole Edilen Mikroorganizmalar	Laktobasil Pozitif Grup		Laktobasil Negatif Grup		P Değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
<i>Enterobacteriaceae</i>	9	7.8	26	24.3	<0.001
<i>E.coli</i>	4	3.4	13	12.1	<0.001
<i>Klebsiella sp.</i>	2	1.7	7	6.5	<0.001
<i>Enterobacter sp.</i>	1	0.9	3	2.8	<0.001
<i>Proteus sp.</i>	1	0.9	2	1.9	NS
<i>Citrobacter sp.</i>	1	0.9	1	0.9	NS
<i>Staphylococcus sp.*</i>	14	12.1	19	17.7	NS
MSCNS	6	5.2	8	7.5	NS
MRCNS	4	3.4	6	5.6	NS
MSSA	3	2.6	3	2.8	NS
MRSA	1	0.9	2	1.9	NS
<i>Candida sp.</i>	9	7.8	9	8.4	NS
<i>Gardnerella vaginalis</i>	5	4.3	6	5.6	NS
<i>Enterococcus sp.</i>	8	6.9	11	10.3	NS
<i>Streptococcus sp.</i>	18	15.5	25	23.4	<0.05
<i>Pseudomonas sp.</i>	5	4.3	11	10.3	<0.05
<i>Lactobacillus sp.</i>	48	41.3	—	0	—
Toplam suş sayısı	116		107		
Çalışılan olgu sayısı	48		39		
Suş sayısı/Olgu sayısı	2.4		2.7		

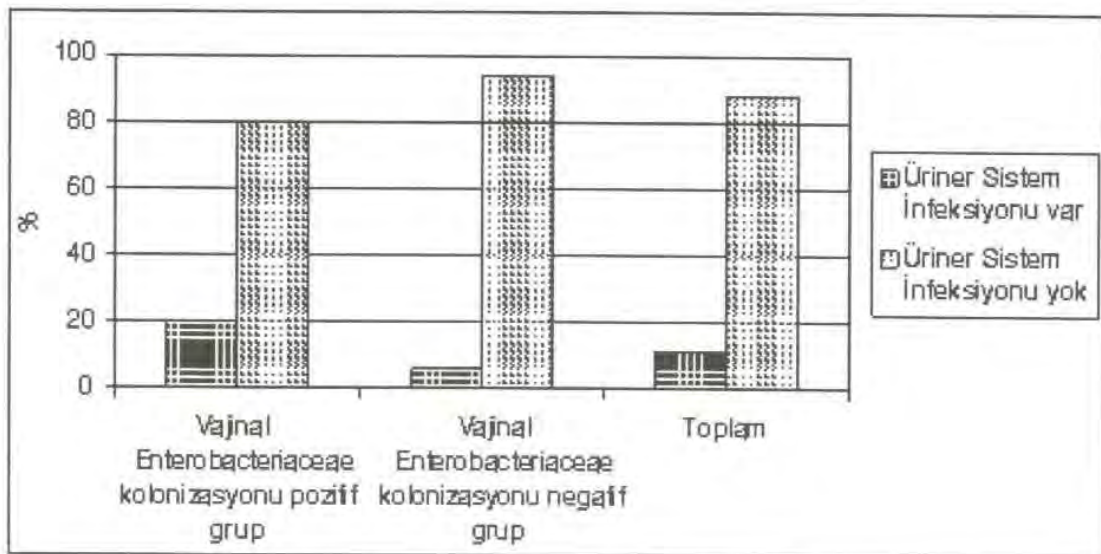
* MSCNS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokoklar, MRCNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar, MSSA: Metisiline duyarlı *S.aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus*.

Menopoz sonrası dönemdeki kadınların 15'inde (%17.2) asemptomatik bakteriüri tespit edilmiştir (Şekil 1), izole edilen mikroorganizmaların; *E.coli* (%46.7), *Klebsiella sp.* (%20), *Enterobacter sp.* (%13.3), *Pseudomonas sp.* (%13.3) ve *Proteus sp.* (%6.7) olduğu belirlenmiştir. Vajinal *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu olan kadınlarda asemptomatik bakteriüri görülme oranı, olmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).



Şekil 1: Postmenopozal dönemdeki kadınlarda asemptomatik bakteriüri varlığının vajinal *Enterobacteriaceae* kolonizasyonuna göre dağılımı (%).

Kadınların 10'unda (%11.5) ÜSE'nun klinik bulguları ve idrar mikroskopisinde piyüri varlığı saptanmıştır. İzole edilen mikroorganizmalar; *E.coli* (%60), *Klebsiella sp.* (%20), *Enterobacter sp.* (%10) ve *Pseudomonas sp.* (%10)'dir. Bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları ise; ampisiline %40, amoksisilin klavulonik aside %80, siprofloksasine %90, trimetoprim-sulfametoksazole %60 ve sefuroksime %90 olarak belirlenmiştir. Vajinal *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu olan kadınlarda ÜSE izlenme oranı, olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 2).



Şekil 2: Menopoz sonrası kadınlarda ÜSE varlığının vajinal *Enterobacteriaceae* kolonizasyonuna göre dağılımı (%).

T A R T I Ş M A

Menopoz sonrası dönemde hormonal değişikliklere bağlı olarak vajina florasında da bazı farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Özellikle östrojen eksikliği sonucu florada bulunan laktobasiller belirgin olarak azalmaktadır. Çalışmamızda menopoz sonrası dönemdeki kadınların %55.2'sinin vajen florasında *Lactobacillus* sp. izole edilmiş ve laktobasil negatif olan grupta *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu belirgin olarak daha fazla tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Bu sonuçlarımız aynı amaçla yapılan diğer çalışmalarla uyumludur¹³⁻¹⁵. Streptokok ve *Pseudomonas* türleri de laktobasil negatif grupta anlamlı olarak daha fazla izole edilirken, üreyen diğer mikroorganizmalar bakımından laktobasil pozitif ve negatif grup arasında bir fark tespit edilememiştir. Osset ve arkadaşları¹⁶, laktobasillerin farklı üropatojen mikroorganizmaların vajinal epitel hücrelerine yapışmaları (blokaj) ve bu mikroorganizmaların üremelerini inhibe etme (inhibisyon) kapasitelerini araştırdıkları çalışmalarında; *Paeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin laktobasillerin blokaj etkisine daha duyarlı oldukları, *S.aureus* ve *Proteus mirabilis*'in ise daha dirençli olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Aynı çalışmada *P. aeruginosa* en fazla, *Enterococcus* türleri ise en az inhibe edilen türler olarak tespit edilmiştir¹⁶.

Aseptomatik bakteriüri tespit ettiğimiz kadınların 11'i (%31.4) vajinal *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu pozitif, 4'ü (%7.7) ise vajinal *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu negatif grupta yer almaktadır ($p < 0.01$). Aynı yaş grubu kadınları kapsayan çalışmalarda %20 ile %50 arasında aseptomatik bakteriüri oranları bildirilmiştir¹⁷⁻²¹.

Üriner sistem enfeksiyonları menopoz sonrası dönemde oldukça yaygın olup, 60 yaş üzeri kadınların %10'undan fazlasında görülmektedir²¹. Yapılan çalışmalar, bu gibi hastalarda östrojen tedavisinin kolonizasyonu ortadan kaldırdığını ve ÜSE oranını azalttığını göstermiştir^{5,23,24}. Çalışmamızda 87 kadının 10'unda ÜSE (%11.5) tespit edilmiş, bunların 7'sinin (%20) vajinal *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu pozitif, 3'ü (%5.8) ise vajinal *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu negatif grupta yer aldığı izlenmiştir ($p < 0.05$). En sık etken olan mikroorganizma *E.coli* olarak belirlenmiştir. Sonuçlarımız bu amaçla yapılan diğer çalışmalarla uyumludur^{8,14,21}. Gram negatif mikroorganizmaların en duyarlı olduğu antibiyotiklerin ise sefuroksim ve siprofloksasin olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak vajinanın normal florasında yaygın olarak bulunan laktobasiller, menopoz sonrası dönemde belirgin olarak azalmakta ve bunun sonucu olarak vajinada üropatojen mikroorganizmaların kolonizasyonu izlenmektedir. Östrojen eksikliğin diğer etkileriyle beraber bu kolonizasyon, menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda aseptomatik bakteriüri, ÜSE ve yineleyen ÜSE riskini artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nicolle LE: Urinary tract infection: Traditional pharmacologic therapies. Dis Mon 2003, 49: 111-128.
2. Hooton TM: Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001, 17: 259-268.
3. Akata F: Üriner sistem enfeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı. Klimik Derg 2001, 14: 114-123.
4. Colodner R, Edelstein H, Chazan B, Raz R: Vaginal colonization by orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG. Isr Med Assoc J 2003, 5: 767-769.

5. Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993, 329: 753-756.
6. Stamm WE, Raz R: Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999, 28: 723-725.
7. Köksal İ: Yineleyen üriner sistem infeksiyonları ve profilaksi. *Flora Derg* 1998, 3: 3-10.
8. Friis-Møller A, Lüneborg-Nielsen M: Diagnosis, treatment and registration of urinary tract infections in geriatric patients. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]* 2002, 57: 540-543.
9. Nicolle LE: Urinary infections in the elderly: Symptomatic or asymptomatic? *Int J Antimicrob Agents* 1999, 11: 265-268.
10. Wood CA, Abrutyn E: Urinary tract infection in older adults. *Clin Geriatr Med* 1998, 14: 267-283.
11. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS (eds): Infections of the urinary tract, p.350-362. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 1998, 10th ed. CV Mosby, St. Louis.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards: (1999). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing. 1999, 9th ed. Approved Standard M2-A6. NCCLS, Villanova, PA.
13. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, Scholes D, Boyko EJ, Gupta K: Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infect Dis* 2003, 188: 1054-1058.
14. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE: Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998, 178: 446-450.
15. Cauci S, Driussi S, De Santo D, et al: Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *Clin Microbiol* 2002, 40: 2147-2152.
16. Osset J, Bartolome RM, Garcia E, Andreu A: Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis* 2001, 183: 485-491.
17. Stein G, Funfstuck R: Asymptomatic bacteriuria. *Med Klin (Munich)* 2000, 95: 195-200.
18. Hedin K, Petersson C, Wideback K, Kahlmeter G, Molstad S: Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly in municipal institutional care. *Scand J Prim Health Care* 2002, 20:166-168.
19. Abrutyn E, Mossey J, Levison M, Boscia J, Pitsakis P, Kaye D: Epidemiology of asymptomatic bacteriuria in elderly women. *J Am Geriatr Soc* 1991, 39: 388-393.
20. Tronetti PS, Gracely EJ, Boscia JA: Lack of association between medication use and the presence or absence of bacteriuria in elderly women. *J Am Geriatr Soc* 1990, 38: 1199-1202.
21. del Rio G, Mestre J, Dalet F: Prevalence and treatment of bacteriuria in the geriatric population. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992, 10: 602-606.
22. Molander U, Arvidsson L, Milsom I, Sandberg T: A longitudinal cohort study of elderly women with urinary tract infections. *Maturitas* 2000, 34: 127-131.
23. Orlander JD, Jick SS, Dean AD, Jick H: Urinary tract infections and estrogen use in older women. *J Am Geriatr Soc* 1992, 40: 817-820.
24. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E: Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992, 10: 139-142.