

Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Etken Bakteriler ve Antibiyotik Direnç Oranları[§]

Bacteria That Cause Urinary System Infections and Antibiotic Resistance Rates

Banu Hümeysra Keskin[®], Emel Çalışkan[®], Sare Kaya[®], Ezgi Köse[®], İdris Şahin[®]

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Atf/Cite as: Keskin BH, Çalışkan E, Kaya S, Köse E, Şahin İ. Üriner sistem enfeksiyonlarında etken bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(3):254-62.

Öz

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonları, günümüzde tüm yaş gruplarında, hastane ortamında ve hastane dışında en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardır. Ampirik tedavide kullanılacak uygun antibiyotiğin seçilebilmesi için bölgemizdeki en sık etken bakterilerin ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kasım 2019-Kasım 2020 tarihleri arasındaki idrar kültürü sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Antibiyotik direnç oranları ve bakteriler, toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara göre gruplandırılmıştır. Konvansiyonel yöntemler ya da VITEK 2 Compact (bioMérieux- Fransa) sistemi kullanılarak bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmış ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) önerilerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Örneklerin 1912'sinde (%69) Enterobacterales türleri saptanmış olup, nitrofurantoin ve fosfomisin dışındaki tüm antibiyotiklere hastane kaynaklı enfeksiyonlarda (HKE) toplum kaynaklı enfeksiyonlara (TKE) oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek direnç oranları görülmüştür. Gram pozitif bakterilerde HKE'lerde siprofloksasin direnci TKE'lerden daha yüksek oranda saptanmış olup, vankomisin, teikoplanin, linezolid direnci belirlenmemiştir. Nonfermenter Gram negatif bakterilerde piperasilin (%47), siprofloksasin (%43) ve levofloksasin (%42) direncinin en yüksek, amikasin (%12) direncinin ise en düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, oral kullanımı olan, ampirik tedavide sıklıkla tercih edilen antibiyotiklere karşı görülen artmış direnç yanında, yatan hastalarda sıklıkla tercih edilen piperasilin-tazobaktam, karbapenem ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı da önemsenmesi gereken direnç oranları görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, hastane enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: Urinary system infections are the most common bacterial infections encountered in all age groups, in and outside the hospital. In order to select the appropriate antibiotic to be used in empirical treatment, it was aimed to determine the most common causative bacteria and antibiotic resistance rates in our region.

Method: Urine culture results were analyzed between November 2019 and November 2020 retrospectively. Antibiotic resistance rates and bacteria were grouped according to community-acquired and hospital-acquired infections. Identification of bacteria and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods or the VITEK 2 Compact (bioMérieux-France) system and evaluated according to the recommendations of the European Antimicrobial Susceptibility Testing Committee (EUCAST).

Results: Enterobacterales species were detected in 1912 (69%) samples, and it was observed that there was a statistically significantly higher resistance to all antibiotics except nitrofurantoin and fosfomycin in hospital acquired infections (HCI) compared to community acquired infections (TCI). In gram-positive bacteria, ciprofloxacin resistance was found at a higher rate in HSCs than in TCIs, and resistance to vancomycin, teicoplanin, linezolid was not detected. It was determined that the resistance to piperacillin (47%), ciprofloxacin (43%) and levofloxacin (42%) was the highest in non-fermenting gram-negative bacteria, and the resistance to amikacin was the lowest (12%).

Conclusion: In our study, in addition to the increased resistance against antibiotics, which are used orally and frequently preferred in empirical treatment, resistance rates against piperacillin-tazobactam, carbapenem and aminoglycoside antibiotics, which are frequently preferred in hospitalized patients should be also considered.

Keywords: Antibiotic resistance, hospital infection, urinary tract infections

Alındığı tarih / Received:

20.01.2021 / 20.January.2021

Kabul tarihi / Accepted:

13.03.2021 / 13.March.2021

Yayın tarihi / Publication date:

07.09.2021 / 07.September.2021

ORCID Kayıtları

B.H. Keskin 0000-0002-2102-3952

E. Çalışkan 0000-0002-9451-7865

S. Kaya 0000-0002-4674-4297

E. Köse 0000-0001-5602-0551

İ. Şahin 0000-0001-6203-5039

✉ keskinbanu21@gmail.com

[§] Bu çalışma, 25-27 Aralık 2020 tarihleri arasında Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin düzenlediği Çevrim İçi Mikrobiyoloji Sempozyumu'nda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), günümüzde tüm yaş gruplarında, hastane ortamında ve hastane dışında en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardır⁽¹⁾. Her yıl dünyada 150 milyondan fazla kişinin bu hastalığa yakalandığı öngörülmektedir⁽²⁾. Yaşamın ilk üç ayı dışındaki tüm dönemlerde ÜSE, kadınlarda daha sık görülmektedir. ÜSE'nin %95'inden fazlası monobakteriyeldir⁽³⁾. Birçok bakteri türü ve mantar, üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmakla birlikte, *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*'nin bu enfeksiyonların yaklaşık %90'ına yol açtığı bildirilmektedir⁽²⁾.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, bir yöredeki üriner enfeksiyonlarda etkenlerin ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesinin gerektiğini bildirmiştir⁽⁴⁾. ÜSE tedavisinde, sıklıkla ampirik olarak başlanan antibiyotiklere karşı giderek artan oranda direnç bildirilmektedir⁽⁵⁾. Özellikle uzun süre hastane ve yoğun bakım ünitesi yatışı olan hastalarda çoklu ilaca dirençli bakteriler ve fırsatçı mikroorganizmaların izole edilme olasılığı artmaktadır⁽⁶⁾.

Avrupa üroloji kılavuzunda, belli oranların üzerinde direnç saptanan antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılmalarının uygun olmadığı bildirilmektedir⁽⁷⁾. Bu nedenlerle, ampirik tedavide kullanılacak uygun antibiyotığın seçilebilmesi için bölgemizdeki en sık ÜSE nedeni olan etkenlerin ve antibiyotik direnç oranlarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu çalışmada, hastanemize başvuran hastaların idrar kültürü sonuçları retrospektif olarak incelenerek, etken bakterilerin ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızın etik kurul onayı Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (07.12.2020 tarih, 2020/252 karar No.). Kasım 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında çeşitli servis, poliklinik ve yoğun bakım ünitelerinden laboratuvarımıza gönderilen, patojen bakteri üremesi olan idrar örnekleri çalışmaya dâhil edilmiştir. Kültür sonuçları hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaşı, cin-

siyeti, servis/poliklinik/yoğun bakım bilgileri, üreyen bakteriler ve antibiyotik (amikasin, ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit, sefepim, sefiksime, sefotaksim, seftazidim, sefuroksim, siprofloksasin, levofloksasin, fosfomisin, gentamisin, imipenem, meropenem, ertapenem, nitrofurantoin, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, tobramisin, trimetoprim-sülfametoksazol, linezolid, vankomisin, teikoplanin, penisilin, sefoksitin) (Bioanalize, Türkiye) duyarlılık oranları kaydedilmiştir. Toplumda gelişen veya hastaneye yatışın ilk 48 saatinde ortaya çıkan ÜSE'ler toplum kökenli ÜSE olarak tanımlanmıştır⁽⁸⁾.

İdrar örnekleri, kanlı agar ve eosin metilen blue (EMB) agar (Oxoid, Basingstoke, Birleşik Krallık) besiyerlerine 0.01 ml idrar alabilen özeler kullanılarak kantitatif yöntemle ekilmiş, 37°C'de 18-24 saat aerobik ortamda inkübe edilmiştir. Yüz bin cfu/ml ve üzerinde bakteri üremesi olan örnekler ile; üreyen koloni sayısı, tür sayısı, idrar örneğinde lökosit varlığı, hastanın klinik durumu gibi özellikler dikkate alınarak etken olduğu düşünülen daha düşük sayılardaki mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır⁽⁹⁾.

İzole edilen bakteriler Gram boyama, katalaz testi, oksidaz testi, karbonhidrat ve sitrat kullanımı, triptofanaz aktivitesi, üreaz üretimi gibi konvansiyonel yöntemler ile tanımlanmıştır. Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır. Bazı mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri ise VITEK 2 Compact (bioMérieux- Fransa) sistemi kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) önerilerine göre değerlendirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Verilerin istatistiksel analizi "IBM SPSS Statistics 22" programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Sonuçların analizinde "Fisher exact testi" ve "ki-kare" testleri kullanılmış ve p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya laboratuvarımıza çeşitli poliklinik ve ser-

Tablo 1. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu ve hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinin dağılımı.

	Toplum kaynaklı ÜSE (N=2523)		Hastane kaynaklı ÜSE (N=257)	
	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	1315	51.9	80	31.1
<i>Klebsiella</i> spp.	325	12.8	44	17.1
<i>Enterococcus</i> spp.	272	10.7	62	24.1
KNS	252	9.9	20	9.9
<i>Pseudomonas</i> spp.	91	3.6	27	10.5
<i>Streptococcus agalactia</i>	70	2.8	2	0.8
<i>Enterobacter</i> spp.	63	2.5	9	3.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	55	2.2	2	0.8
<i>Proteus</i> spp	46	1.8	1	0.4
<i>Morganella morganii</i> ,	20	0.8	1	0.4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9	0.3	6	2.3
<i>Serratia marcescens</i>	5	0.2	3	1.2
Diğer beta hemolitik streptokok	5	0.2	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	0.1	-	-
D grubu Streptokok	2	0.1	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.1	-	-

ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu; KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

Tablo 2. *Enterobacterales* türlerinin antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotik	Toplum kaynaklı enfeksiyon (N=1774)		Hastane kaynaklı enfeksiyon (N=138)		p	Toplam (N=1912)	
	n	%	n	%		n	%
Ampisilin	1204/1743	69	115/136	85	<0.001	1319/1879	70
AMC	579/1760	33	78/138	57	<0.001	657/1898	35
Sefuroksim	670/1769	38	95/138	69	<0.001	765/1907	40
Sefotaksim	555/1718	32	89/135	66	<0.001	644/1853	35
Sefiksım	622/1744	36	-	-	-	622/1744	36
Sefepim	395/1696	23	77/136	57	<0.001	472/1832	26
Nitrofurantoin (<i>Escherichia coli</i> için)	27/1241	2	3/79	4	0.348	30/1320	2
TMP-SXT	598/1758	34	72/137	53	<0.001	670/1895	35
Siprofloksasin	411/1762	23	59/138	43	<0.001	470/1900	25
Levofloksasin	385/1721	22	57/136	42	<0.001	442/1857	24
Tobramisin	283/1692	17	57/134	43	<0.001	340/1826	19
Gentamisin	249/1708	15	48/131	37	<0.001	297/1839	16
Amikasin	58/1758	3	24/138	17	<0.001	82/1896	4
Piperasilin	1012/1640	62	110/135	82	<0.001	1122/1775	63
TZP	294/1763	17	51/138	37	<0.001	345/1901	18
İmipenem	24/1732	1	25/136	18	<0.001	49/1868	3
Meropenem	30/1767	2	29/137	21	<0.001	59/1904	3
Ertapenem	80/1764	5	36/136	27	<0.001	116/1900	6
Fosfomisin (<i>Escherichia coli</i> için)	17/1299	1	2/80	3	0.622	19/1379	1

AMC: Amoksisilin-klavulanat; TZP: Piperasilin-tazobaktam; TMP-SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol

vislerden gönderilen 2.791 hastaya ait idrar örneği dâhil edilmiştir. Hastaların 1.700'ü (%61) kadın, 1.091'i (%39) erkek olup, yaş ortalamaları 33.45±30.53 (0-95) idi. Üriner sistem enfeksiyonlarının 2.523'ü (%90) toplum kaynaklı (TK), 257'si (%10) hastane kaynaklı (HK) olarak belirlenmiştir. Örneklerin tümünde tek bakteri izole edilmiştir. Etkenlerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Örneklerin 1912'sinde (%69) *Enterobacterales* türle-

ri saptanmış olup, bunlardan 1.395'i (%73) *E. coli*, 369'u (%19) *Klebsiella* spp., 72'si (%4) *Enterobacter* spp., 47'si (%3) *Proteus* spp., 21'i (%1) *Morganella morganii*, 8'i *Serratia marcescens* olarak tanımlanmıştır. Nitrofurantoin ve fosfomisin dışındaki tüm antibiyotiklere hastane kaynaklı enfeksiyonlarda (HKE) toplum kaynaklı enfeksiyonlara (TKE) oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek direnç olduğu görülmüştür (p<0.001). *Enterobacterales* türlerinin toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfek-

siyonlardaki antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Escherichia coli için antibiyotik direnç oranları [toplam direnç (TK-HK)] fosfomisin, imipenem, meropenem, ertapenem, amikasin, gentamisin, tobramisin, nitrofurantoin, TZP, siprofloksasin, levofloksasin, AMC, sefotaksim, sefiksim, sefuroksim, SXT, piperasilin, ampisilin için sırasıyla; %1.4 (1.3-2.5), %0.1 (0.1-1.3), %0.3 (0.2-2.5), %2.7 (2.5-6.3), %2.2 (1.9-6.3), %13.1 (12.4-25), %15.4 (14.6-27.6), %2.3 (2.2-3.8), %13.6 (13.3-18.8), %26.3 (25.3-42.5), %25.8 (24.6-44.9), %29.4 (28.8-40), %33.3 (31.7-59.7), %34.7, %37.2 (35.7-62.5), %34.8 (33.9-49.4), %55.8 (54.8-72.7), %61.7 (60.9-74.4) olarak saptanmıştır. Bu oranlar *Klebsiella* spp. suşları için fosfomisin, nitrofurantoin, ampisilin ve piperasilin çıkarılarak sırasıyla; %10.3 (5.8-43.2), %12.3 (7.4-48.8), %16.7 (11.5-55.8), %10.6 (8-29.5), %27.9 (24.9-50), %31.3 (27.2-61.4), %34.7 (31.4-59.1), %25.3 (22.3-47.7), %22.8 (20.4-40.9), %40.1 (35.6-72.7), %44.4 (40.2-75), %40.8, %46.6 (42.8-75), %41.6 (38.2-65.9) olarak bulunmuştur. Siprofloksasin ve levofloksasin direnci her iki bakteride de benzer oranlarda saptanmış olup ($p=0.711$; $p=0.244$), diğer antibiyotiklere direncin *Klebsiella* spp. suşlarında *E. coli* suşlarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Örneklerin 745'inde (%26) Gram pozitif bakteri üremesi saptanmış olup, 334'ü (%45) *Enterococcus* spp., 272'si (%37) Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS), 72'si (%10) *Streptococcus agalactiae*, 57'si (%8) *Staphylococcus aureus*, üçü *Streptococcus pyogenes*, ikisi D grubu streptokok, beşi diğer beta hemolitik streptokok olarak tanımlandı. KNS suşları içinde *S. saprophyticus* saptanmamıştır. Streptokok suşlarının %3'ü, *S. aureus* suşlarının %4'ü, KNS suşlarının %7'si, enterokok suşlarının ise %19'u HKE etkeni olarak belirlenmiştir. HKE'lerde siprofloksasin direncinin TKE'lerden daha fazla olduğu saptanmıştır. Enterokok suşlarındaki yüksek düzey gentamisin direncinin ise TKE'lerde HKE'lerden yüksek olduğu bulunmuştur. Suşlarda vankomisin, teikoplanin, linezolid direnci saptanmamıştır. Bu antibiyotikler dışında stafilokok suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik TMP-SXT (%12), en dirençli olduğu antibiyotik metisilin; enterokok suşlarının ise en duyarlı olduğu antibiyotik ampisilin (%28), en dirençli olduğu antibiyotik siprofloksasin (%42) olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Streptokoklar dışındaki Gram pozitif bakterilerin toplam kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonlardaki antibiyotik direnç oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Staphylococcus aureus suşlarında direnç oranları metisilin, SXT, levofloksasin, siprofloksasin için sırasıyla %23, %9, %9, %11 iken, KNS suşlarında aynı

Tablo 3. Stafilokok ve enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları.

Bakteri	Antibiyotik	Toplum kaynaklı enfeksiyon (N=307)		Hastane kaynaklı enfeksiyon (N=22)		p	Toplam (N=327)	
		n	%	n	%		n	%
<i>Staphylococcus</i> spp.	Metisilin	131/306	43	13/21	62	0.088	144/327	44
	TMP-SXT	33/305	11	5/22	23	0.092	38/327	12
	Siprofloksasin	56/304	18	13/22	59	<0.001	69/326	21
	Levofloksasin	47/305	15	13/22	59	<0.001	60/327	18
	Vankomisin	0/307	0	0/22	0	-	0/327	0
	Teikoplanin	0/307	0	0/22	0	-	0/327	0
	Linezolid	0/307	0	0/22	0	-	0/327	0
<i>Enterococcus</i> spp.	Ampisilin	50/269	19	41/61	67	<0.001	91/330	28
	Gentamisin YD	41/130	32	5/59	9	0.001	46/189	24
	Siprofloksasin	87/269	32	50/61	82	<0.001	137/330	42
	Vankomisin	0/272	0	0/62	0	-	0/334	0
	Teikoplanin	0/272	0	0/62	0	-	0/334	0
	Linezolid	0/272	0	0/62	0	-	0/334	0

TMP-SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol, Gentamisin YD: Gentamisin yüksek düzey

Tablo 4. Nonfermenter Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotik	Toplum kaynaklı enfeksiyon (N=101)		Hastane kaynaklı enfeksiyon (N=33)		p	Toplam (N=1912)	
	n	%	n	%		n	%
Piperasilin*	35/85	41	16/24	67	0.027	51/109	47
Siprofloksasin	36/99	36	21/33	64	0.006	57/132	43
Levofloksasin	34/97	35	19/30	63	0.006	53/127	42
TMP-SXT**	1/10	10	5/6	83	0.008	6/16	38
TZP*	28/90	31	12/27	44	0.200	40/117	34
Seftazidim*	22/82	27	8/21	38	0.311	30/103	29
Tobramisin	14/80	18	8/22	36	0.057	22/102	22
Gentamisin	17/98	17	13/33	39	0.009	30/131	23
Meropenem	16/98	16	14/33	42	0.002	30/131	23
İmipenem	14/98	14	13/33	39	0.002	27/131	21
Sefepim*	16/89	18	8/26	31	0.158	24/115	21
Amikasin	8/98	8	7/33	21	0.042	15/131	12

TZP: Piperasilin-tazobaktam, TMP-SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol

*Yalnızca *Pseudomonas* spp. suşlarında duyarlılık testi yapılmıştır.

** *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında duyarlılık testi yapılmıştır.

sırayla %49, %12, %20, %23 olarak bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.460$, $p = 0.045$, $p = 0.030$). Enterokoklarda toplum kaynaklı enfeksiyonlarda yüksek düzey gentamisin direnci, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ampisilin ve siprofloksasin direnci daha yüksek saptanmıştır.

Örneklerin 134'ünde (%5) nonfermenter Gram negatif bakteri üremesi saptanmış olup, 118'i (%88) *Pseudomonas* spp., 15'i (%11) *Acinetobacter baumannii*, biri (%1) *Stenotrophomonas maltophilia* olarak tanımlandı. Piperasilin (%47), siprofloksasin (%43) ve levofloksasin (%42) direncinin en yüksek, amikasin (%12) direncinin ise en düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). *Pseudomonas* spp. ve *A. baumannii* suşlarının toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonlardaki antibiyotik direnç oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Pseudomonas suşlarında amikasin, tobramisin, gentamisin, imipenem, meropenem, siprofloksasin, levofloksasin, sefepim, seftazidim, piperasilin ve TZP direnci sırasıyla [toplam direnç (TK-HK)] %7.8 (7.9-7.4), %20.2 (18.3-27.8), %20.7 (18-29.6), %18 (17.9-14.4), %20.5 (16.7-33.3), %43.6 (38.9-59.3), %42.5 (37.5-60), %20.9 (18-30.8), %29.1 (26.8-38.1), %46.8 (41.2-66.7), %34.2 (31.1-44.4) iken *Acinetobacter* suşlarında amikasin, tobramisin, gentamisin, imipenem, meropenem, siprofloksasin, levofloksasin, SXT direnci sırasıyla %40 (11.1-83.3), %30.8 (11.1-75.0),

%40 (11.1-83.3), %42.9 (12.5-83.3), %42.9 (12.5-83.3), %40 (11.1-83.3), %38.5 (12.5-80), %40 (11.1-83.3) olarak bulunmuştur. Tüm antibiyotikler için *Acinetobacter* suşlarında direnç oranı yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak amikasin ($p < 0.001$) ve imipenem ($p = 0.029$) direnci yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), hem hastanede gelişen hem de toplumda gelişen enfeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır⁽¹¹⁾. Yüksek nüks oranları ve izole edilen bakterilerdeki artan antibiyotik direnci nedeniyle bu enfeksiyonların önemi artmaktadır⁽¹²⁾. İdrar yolu enfeksiyonu tanısında altın standart yöntem kültürdür⁽¹³⁾. Kültür ve antibiyogram işlemlerinin sonuçlanması en az iki gün sürmekte ve bu durum ampirik tedavinin uygulanmasına neden olmaktadır. Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin doğru bir şekilde seçilebilmesi için her bölgenin, her merkezin etken dağılımı ve antibiyotik direnç durumunu düzenli olarak izlemesi gerekmektedir⁽¹⁴⁾. Tüm yaş gruplarında toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSE'lerin en sık nedeni Gram negatif bakteriler olup, en sık izole edilen etken *E. coli* (%50-90) iken *Klebsiella pneumoniae* onu izlemektedir. 2016-2019 tarihleri arasında Balıkesir Devlet Hastanesi'nde yapılan dört yıllık analiz çalışmasında, bakteri üremesi olan idrar kültürlerinin %73.7'sinde *Enterobacterales* türleri saptanmıştır. En sık izole edilen etken *E. coli*

(%55.6) iken ikinci sıklıkta izole edilen etken *K. pneumoniae* (%14.2) olarak tanımlanmıştır⁽¹⁵⁾. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde örneklerin %69'unda *Enterobacterales* türleri bulunmuş olup, bunlardan %73'ü *E. coli*, %19'u *Klebsiella* spp. olarak daha yüksek oranlarda saptanmıştır.

Çalışmamızda, TKE'lerde etken sıralaması *E. coli* (%51.9), *Klebsiella* spp. (%12.8), *Enterococcus* spp. (%10.7) iken, HKE'lerde *E. coli* (%31.1), *Enterococcus* spp. (%24.1), *Klebsiella* spp. (%17.1) idi. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda toplum kaynaklılara göre *E. coli* oranı azalmış olup, *Enterococcus* spp. ve *Klebsiella* spp. oranı artmıştır. Ayrıca *Enterococcus* spp. suşlarının *Klebsiella* spp. suşlarından daha fazla HKE etkeni olduğu belirlenmiştir. Mancini ve ark.⁽¹⁶⁾ 2018 yılında İtalya'da yaptıkları çalışmada, bu oranları TKE'lerde *E. coli* (%58.2), *Klebsiella* spp. (%10.8), *Enterococcus faecalis* (%6.7); HKE'lerde ise *E. coli* (%47), *E. faecalis* (%9.4), *Pseudomonas aeruginosa* (%6.6) olarak saptamışlardır. 2009 ve 2011 yıllarında hastane enfeksiyonu sıklığını konu alan bazı çalışmalarda da ÜSE ikinci sırada olup, izole edilen bakterilerin dağılımı incelendiğinde ilk sırada; *E. coli* ve *Enterococcus faecium* yer almaktadır^(17,18). Çalışmamızda da HKE etken sıralaması benzer şekilde bulunmuştur. Bu durum yıllar içerisinde direnç oranları değişebilmekle birlikte, HKE etkeni bakteri türlerinde önemli bir değişiklik olmadığını göstermektedir.

Ampirik tedavide ilk olarak seçilen antibiyotikler genellikle oral olarak kullanılabilen trimetoprim/sülfametoksazol (TMP-SXT), siprofloksasin, nitrofurantoin, fosfomisin ve beta laktam gurubu antibiyotiklerdir⁽¹⁹⁾. Bu antibiyotiklerin sık kullanımı nedeni ile direnç oranları artmaktadır. Çalışmamızda da *Enterobacterales* türlerinde toplum kaynaklı enfeksiyonlarda direnç oranları ampisilin (%69), sefuroksim (%38), sefiksım (%36), AMC (%33), TMP-SXT (%34) ve siprofloksasin (%23) için %20'nin üzerinde saptanmıştır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ise bu dirençler çok daha yüksek bulunmuştur. 2015 yılında üroloji polikliniğine başvuran hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, *E. coli* suşlarında direnç oranları ampisilin için %40.1, sefuroksim için %20.3, TMP-SXT için %31.4 ve siprofloksasin için %36.5;

2020 yılında yine *E. coli* suşları üzerinde yapılan bir çalışmada direnç oranları ise ampisilin için %64, seftriakson için %38.5, AMC için %42.3, TMP-SXT için %42.6 ve siprofloksasin için %42.9 olarak saptanmıştır^(14,15). Sık kullanılan bu antibiyotiklere karşı direncin giderek artması nedeni ile ampirik tedavide kullanımlarından uzaklaşılmalıdır.

Çalışmamızda, ÜSE'lerin en sık etkeni olan *E. coli* suşlarındaki genel olarak antibiyotik direnç oranları fosfomisin için %1, nitrofurantoin için %2'dir. Avcioglu ve ark.⁽²⁰⁾ 2018-2019 yıllarında idrar kültüründe üreyen *E. coli* izolatlarını değerlendirdiği çalışmada, bu oranları fosfomisin için %4, nitrofurantoin için %4 şeklinde bulmuş olup, çalışmamızla uyumludur. Ayrıca çalışmamızda, *Enterobacterales* türlerinde nitrofurantoin ve fosfomisin dışındaki tüm antibiyotiklere HKE'lerde TKE'lere oranla daha yüksek direnç olduğu görülmüştür. Mancini ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ toplum ve hastane kökenli enfeksiyonları karşılaştırdığı çalışmada, HKE'lerde nitrofurantoin dışındaki tüm antibiyotiklere karşı daha yüksek oranda direnç görülmüştür. Bu durum oral olarak kullanılabilen fosfomisin ve nitrofurantoinin önemini artırmaktadır⁽⁴⁾. Ancak, fosfomisinin gebelerde güvenli ve tek doz kullanım kolaylığının olması ve bugünlerde yalnızca *E. coli* için duyarlılık testlerinin onaylanabiliyor olması ampirik tedavide özellikle fosfomisinin sık kullanılmaması konusunda uyarıcı olmalıdır.

Enterobacterales türlerinde en düşük direnç oranlarının görüldüğü antibiyotikler imipenem (%3), meropenem (%3), ertapenem (%6), amikasin (%4), gentamisin (%16) olarak saptanmıştır. Doğan ve ark.'nın⁽²¹⁾ çocuk poliklinik hastalarında yaptıkları çalışmada, idrar kültürlerinde üreyen enterik bakterilerde amikasin, gentamisin, imipenem direnci bulunmamıştır. GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarında antibiyotik direnç oranlarının ortaya konduğu bir çalışmada ise, direnç oranı imipenem için %0.3 ve amikasin için %3.5 şeklinde bulunmuştur⁽⁹⁾. Parenteral uygulama uygun olmaları bu antibiyotiklere karşı görülen düşük direnç oranlarının nedenlerinden biridir.

Örneklerin %26'sında Gram pozitif bakteri üremesi saptanmış olup, en sık etken *Enterococcus* spp.'dir.

Literatürde yer alan bir çok çalışmada da bu şekilde bulunmuştur^(1,6,21). Daha sonra sırasıyla KNS, *Streptococcus agalactiae* ve *Staphylococcus aureus* etken olarak bulunmaktadır. Çalışmamızda, Gram pozitif bakterilerde vankomisin, teikoplanin, linezolid direnci saptanmamıştır. Bu durum hastanemiz açısından sevindiricidir. Bu antibiyotikler Gram pozitiflerin neden olduğu hastane kaynaklı ÜSE'lerde ampirik olarak kullanılabilirler.

Staphylococcus aureus'daki antibiyotik direnç oranları KNS'ye göre daha düşük olmakta birlikte genel olarak bakıldığında glikopeptidler dışında stafilkok suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik TMP-SXT (%12), en dirençli olduğu antibiyotik metisilin (%44)'dir. Çalgın ve ark.⁽¹³⁾ çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, idrar kültüründe üreyen stafilkok suşlarındaki en yüksek direnç oranını penisilin (%90), glikopeptidler dışında en düşük direnç oranını TMP-SXT (%8.6) olarak bulmuşlardır.

Enterokoklardaki giderek artan antibiyotik direnci nedeniyle, bu bakterilerin önemi daha da artmıştır. 2013 ve 2019 yıllarında enterokoklarda glikopeptid direncinin saptandığı çalışmalar yapılmıştır^(22,23). Çalışmamızla uyumlu olarak Terek ve ark.⁽²⁴⁾ da enterokoklarda glikopeptid direnci saptamamış ve enterokoklara karşı en etkili antibiyotikleri; glikopeptidler olarak bulmuşlardır.

Enterokoklarda direnç oranlarının yüksek olduğu antibiyotikler; yüksek düzey gentamisin (%24), ampisilin (%28) ve siprofloksasin (%42) olarak bulunmuştur. Ergin ve ark.⁽²³⁾ 2013'te bu oranları sırası ile %32, %45, %87 olarak; Şimşek⁽²²⁾ ise 2019'da %21.3, %31.9, %46.6 olarak bulmuşlardır. Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda yüksek düzey gentamisin direnci, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ampisilin ve siprofloksasin direnci daha yüksek saptanmıştır. İntramuskuler olarak uygulanabilen gentamisinin ayaktan hastalara sık reçete edilmesi nedeni ile bu antibiyotiğe karşı direnç oranlarının TKE'lerde daha yüksek olduğu düşünülmüştür. Artan direnç oranları nedeni ile bu antibiyotiğin gereksiz kullanımından uzak durulmalıdır.

Çalışmamızda, toplum kaynaklı enfeksiyonlarda sip-

rofloksasin direnci; stafilkoklarda %18, enterokoklarda %32 olarak bulunmuştur. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ise siprofloksasin direnci stafilkoklarda %59, enterokoklarda %82'dir. İlimizde 8 yıl önce yapılan bir çalışmada, üroloji polikliniğine başvuran hastalarda bu oranlar *S. aureus*'da %33, enterokoklarda %60 olarak bulunmuş olup, hastane kaynaklı enfeksiyonların aksine toplum kaynaklı enfeksiyonlarda bu oranların düşmüş olması sevindiricidir⁽²⁵⁾. Hastane kaynaklı enfeksiyonlardaki yüksek oranlar ise hastanemizde yatan hastalara sık kinolon kullanımından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Dirençli HKE'lere yol açmaları nedeni ile nonfermentatif bakteriler önem kazanmıştır⁽²⁶⁾. Çuha ve ark.⁽²⁷⁾, Gülcan ve ark.⁽¹⁾, Mert ve ark.⁽⁵⁾ çalışmaları ile uyumlu olarak çalışmamızda da örneklerin %5'inde nonfermenter Gram negatif bakteri üremesi saptanmış olup, en sık etkenler *Pseudomonas* spp. ve *A. baumannii* idi. *Pseudomonas* spp. daha yüksek oranda izole edilirken, antibiyotik direnç oranları *A. baumannii* suşlarında daha yüksek olarak bulunmuştur.

Çuha ve ark.'nın⁽²⁷⁾ yaptığı çalışmada, *A. baumannii* suşlarında test edilen tüm antibiyotiklerde %60'ın üzerinde direnç görülmüş olup, direnç oranları karbapenemlere %77.2, piperasilin/tazobaktam %78.1, siprofloksasine %78.6 olarak saptanmıştır. *P. aeruginosa* suşlarında ise aminoglikozid, karbapenem, piperasilin/tazobaktam ve antipsödomonal sefalosporinlere karşı direnç oranları %20'nin altında olup, siprofloksasin direnci %25.8 oranında saptanmıştır. Çuha ve ark.'nın⁽²⁷⁾ yaptığı çalışmadaki *P. aeruginosa* suşları ile çalışmamızdaki *Pseudomonas* suşları karşılaştırıldığında direnç oranları çalışmamızda daha yüksek, çalışmamızdaki *Acinetobacter* suşlarının direnç oranları Çuha ve ark.'nın⁽²⁷⁾ çalışmasındaki *A. baumannii* suşları ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durum her merkezin kendi antibiyotik direnç oranlarını düzenli aralıklarla değerlendirmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda oral kullanımı olan, ampirik tedavide sıklıkla tercih edilen antibiyotiklere

karşı görülen artmış direncin yanında, yatan hastalarda sıklıkla tercih edilen piperasilin-tazobaktam, karbapenem ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı da önemsenmesi gereken direnç oranları görülmüştür. Bu durum tedavi seyrini kültür sonucuna göre şekillendirmenin önemini göstermektedir. Ayrıca hem enterik hem Gram pozitif bakterilerde hem de nonfermenterlerde hastane enfeksiyonu etkenlerinde kinolon direnci toplum kaynaklı etkenlerle karşılaştırıldığında oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durum kinolonların pnömoni, gastroenterit, üriner sistem enfeksiyonları gibi birçok nedenle kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Antibiyotik direncinde zamanla meydana gelen değişimi ortaya koymak, özellikle ampirik tedavi başlarken çok önemlidir. Hastanemizde bu konuyla ilgili yakın zamanda çalışma yapılmamış olmasından dolayı çalışmamız merkezimizde başlanacak tedaviler açısından da önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Düzce Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.12.2020 tarih ve 2020/252 numarası ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Duzce University, Medical Faculty, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (12.07.2020-2020/252).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılık durumları. *Abant Tıp Dergisi*. 2012;1(3):129-35. <https://doi.org/10.5505/abantmedj.2012.36035>
2. Şenol A, Yakupoğulları Y, Şenol FF. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında genişlemiş spektrumlu β-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. ve antimikrobiyal dirençleri. *Klimik Derg*. 2020;33(2):163-8. <https://doi.org/10.5152/kd.2020.34>
3. Temoçin F, Köse H. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretim oranları ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Ankem Derg*. 2018;32(3):79-86. <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.1811>
4. Kuru C, Kal Çakmaklıoğulları E. Karabük ili ve çevresinde idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;5(1):17-24. <https://doi.org/10.26453/otjhs.530372>
5. Mert D, Çeken S, Ertek M. İdrar yolu enfeksiyonlarında kültürden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2020;77(1):25-32. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.57984>
6. Karamanlıoğlu D, Aysert-Yıldız P, Kaya M, Sarı N. İdrar kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu β-laktamaz oluşturma sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Derg*. 2019;32(3):233-9. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.68>
7. Guidelines on Urological infections. European Association of Urology 2020 [<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf>]. (Erişim tarihi: 25/01/2021).
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi. Ankara 2017. [<https://denizliism.saglik.gov.tr/Eklenti/15719/0/ulusal-saglik-hizmeti-iliskili-enf-surveyansi-rehberipdf.pdf>] (Erişim tarihi: 27/12/2020).
9. Çelikkbilek N, Gözalan A, Özdem B, Kırca F, Açıköz ZC. Ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinde üretilen *Enterobacteriaceae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi: Yedi yıllık izlem sonuçları. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(2):259-65. <https://doi.org/10.5578/mb.9031>
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf]. (Erişim tarihi: 10/10/2020).
11. Çağan SA, Genç S, Batirel A, Haciseyitoğlu D, Özer S. CLSI ve EUCAST önerilerine göre genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* idrar izolatlarında fosfomisin duyarlılığı. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(4):545-55. <https://doi.org/10.5578/mb.8327>
12. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>

13. Çalgın M, Çetinkol Y, Erdil A. Ordu ilinde çocukların idrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. *Bozok Tıp Derg.* 2017;7(1):64-9.
14. Budak S, Sarı U, Aksoy E, ve ark. Üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan bakterilerin dağılımı ve *E. coli* için antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi. *Yeni Üroloji Dergisi.* 2015;10(1):23-6.
15. Duran H, Çeken N, Kula Atik T. İdrar kültüründen izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. *Ankem Derg.* 2020;34(2):41-7.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2020.041>
16. Mancini A, Pucciarelli S, Lombardi FE, Barocci S, Pauri P, Lodolini S. Differences between community-and hospital-acquired urinary tract infections in a tertiary care hospital. *New Microbiol.* 2020;43(1):17-21.
17. Özçetin M, Saz EU, Karapınar B, Özen S, Aydemir Ş, Vardar F. Hastane enfeksiyonları; sıklığı ve risk faktörleri. *Çocuk Enf Derg.* 2009;3(2):49-53.
18. Karahocagil MK, Yaman G, Göktaş U. ve ark. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi. *Van Tıp Derg* 2011;18(1):27-32.
19. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-20.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
20. Avcıoğlu F, Behçet M. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2020;50(3):172-7.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.172>
21. Doğan M, Aydemir Ö, Feyzioğlu B, Baykan M. Çocukların idrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2013;27(4):206-12.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2013.206>
22. Şimşek M. İdrar kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının tür dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2019;20(1):177-82.
<https://doi.org/10.18229/kocatepetip.529275>
23. Ergin ÖY, Bayram ED, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültürlerinden izole edilen *Enterococcus* türleri ve antibiyotik dirençleri. *Ankem Derg.* 2013;27(4):173-8.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2013.173>
24. Ece Terek G, Tuncel Başoğlu M. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Ege Tıp Dergisi.* 2013;52(3):136-40.
25. Geçit İ, Yücel M, Kebeci F, Özyaydın Ç, Öksüz Ş, Yavuz T. Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik dirençleri. *Konuralp Med J.* 2013;5(3):34-7.
26. Gajdacs M, Burian K, Terhes G. Resistance levels and epidemiology of non-fermenting gram-negative bacteria in urinary tract infections of inpatients and outpatients (RENFUTI): A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(3):143-55.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics8030143>
27. Demir Çuha M, Hazirolan G. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılım özelliklerinin ve antibiyotik direncinin analizi. *Ankem Derg.* 2020;34(2):48-56.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2020.048>