

Son dört yıl içerisinde idrar kültürlerinden izole edilen bakterilere karşı gelişen antibiyotik direncindeki değişim

Changing pattern of antibiotic resistance of bacterias isolated from urine cultures in the last four years

Mehmet Murat Rifaioğlu¹, Asif Yıldırım¹, Erem Kaan Başok¹, Sarp Korcan Keskin¹, Nail Özgüneş², Reşit Tokuç¹

¹Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, İstanbul

²Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) olan hastalarda izole edilen gram negatif çomaklara karşı gelişen yıllara göre antibiyotik dirençlerindeki değişimi belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Ocak 2005 ile Nisan 2008 arasında hastanemiz polikliniğine başvuran 2.850 (%75.3) ve yatan 924 (%24.7) toplam 3.739 hastanın idrar örnekleri retrospektif olarak incelendi. Amoksisilin-klavulanat, sefazolin, sefotaksim, sefoperazon-sulbaktam, seftazidim, aztreonam, amikasin, imipenem-silastatin, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, meropenem ve piperasilin-tazobaktamın gram negatif çomaklara karşı dirençlerine bakıldı. Gruplar arasında fark ki-kare testi kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: ÜSİ olan hastalarda, sırasıyla ayaktan ve yatan hasta grubunda olmak üzere, *E. coli* (n: 1892, %67.2; n: 458, %49.6), *P. mirabilis* (n: 212, %7.5; n: 40, %4.3), *K. pneumoniae* (n: 109, %3.9; n: 49, %5.3) ve *P. aeruginosa* (n: 90, %3.2; n: 97, %10.5) en fazla izole edilen organizmalardı. Poliklinik hastalarında *E. coli*'ye karşı amoksisilin-klavulanat, trimetoprim-sulfametoksazol direncinde anlamlı bir düşüş varken ($p<0.05$), siprofloksasin direncinde (ortalama, %15.4) anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Yatan hastalarda ise imipenem-silastatin (ortalama, %1.2) ve amikasin (ortalama, %3.6) en az dirence sahiptir. Yatan hastalarda siprofloksasin direnci ise dört yılda *E. coli*'ye karşı %40.2 oranı ile yüksektir. En fazla anti-psödomonal etkinlik ise %89.1 ve %87.6 oranları ile, sırasıyla, amikasin ve piperasilin-tazobaktama aittir.

Sonuç: Gram negatif çomaklara karşı antibiyotik direnci dinamik bir süreç içindedir. Antibiyotik direncindeki en büyük etken antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olabilir. Bölgesel ve ulusal düzeyde antibiyotik kullanımı ve direnç gelişiminin izlenmesi ve antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Antibiyotik; infeksiyon; üriner sistem.

Abstract

Objective: The aim of this study is to evaluate the changing pattern of antibiotic resistance of gram negative rods isolated from urine samples of patients with urinary tract infection (UTI) according to years.

Materials and methods: Between January 2005 and April 2008, we evaluated a total of 3.739 urine samples which bacterial isolates from outpatients (n: 2.850, 75.3%) and inpatient clinics (n: 924, 24.7%), retrospectively. Resistance of amoxicillin-clavulanate, cefazoline, cefotaxime, cefoperazone-sulbactam, ceftazidime, aztreonam, amikacin, imipenem-cilastatin, trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, meropenem and piperaciline-tazobactam to gram negative rods were analyzed by using the chi-square test.

Results: Our results indicate that *E. coli* (n: 1892, 67.2%; n: 458, 49.6%), *P. mirabilis* (n: 212, 7.5%; n: 40, 4.3%) *K. pneumoniae* (n: 109, 3.9%; n: 49, 5.3%) and *P. aeruginosa* (n: 90, 3.2%; n: 97, 10.5%) are the most common organisms causing UTI in outpatient and inpatient groups, respectively. Although, the resistance of *E. coli* to amoxicillin-clavulanic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole in outpatients is decreasing with respect to years ($p<0.05$), the resistance of *E. coli* to ciprofloxacin in inpatients is not significantly changed (mean, 15.4%). The lowest resistance was observed in imipenem-cilastatin and amikacin with 1.2% and 3.6% among inpatients, respectively. Ciprofloxacin resistance in inpatients was significantly high with a rate of 40.2% in four years. Amikacin and piperaciline-tazobactam have the most anti-pseudomonal efficiency with 89.1% and 87.6%, respectively.

Conclusion: The resistance of antibiotics to gram negative rods is a dynamic process. The major factor in the development of antibiotic resistance may be the extensive use of antibiotics. Antibiotic usage and resistance should be followed up and antibiotic usage policy should be determined nationally and locally for each hospital.

Key words: Antibiotic; infection; urinary tract.

Giriş

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) ürolojik pratikte en sık rastlanan hastalık grubunu oluşturmaktadır. ÜSİ'nin çoğuna bağırsak florasından kaynaklanan gram negatif çomaklar neden olurken, bunlar içinde en sık *E. coli* izole edilmektedir. Klasik bilgilere göre ÜSİ'de ilk tercih olarak trimetoprim-sulfametoksazol, kinolonlar, sefalosporinler, aminoglikozidler, nitrofurantoin ve fosfomisin kullanılmaktadır.^[1] Bu antibiyotikler, bazı ülkelerde reçetesiz olmak üzere, tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde sağlığa ayrılan paranın büyük kısmı ilaçlara ve bunlar arasında da en çok antibiyotiklere harcanmaktadır. Ayrıca idrar kültürü yapılmadan antibiyotik kullanılması çok yaygındır. Bu durum ülkemizin ekonomik yükünü artırmakla birlikte, uygun olmayan antibiyotik kullanımı nedeni ile antibiyotiklere karşı direncin artmasına da yol açmaktadır.^[2] ÜSİ'de en sık olarak karşılaştığımız etkenlere karşı antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi özellikle tedavi edici hekimlik, komplikasyonların önlenmesi ve maliyet açısından yararlı sonuçlar verecektir.

Bu çalışmada hastanemize başvuran ÜSİ'de izole edilen gram negatif çomaklara karşı yıllar içinde oluşan antibiyotik dirençlerindeki değişiklikleri belirlemek amacıyla idrar kültürlerini retrospektif değerlendirdik.

Gereç ve yöntem

Ocak 2005-Nisan 2008 arasında başvuran hastalardan alınan 12,202 idrar kültürü tarandı. Bir ay içinde birden fazla kültür pozitifliği olanlar ve kültürde üç veya daha fazla koloni morfolojisi gösterenler çalışma dışı bırakıldı. *E. Coli*, *P. aeruginosa*, *K. Pneumoniae* ve *P. mirabilis* üreyen 3,739 idrar kültüründen 2,815'i (%75.3) polikliniğe ayaktan başvuran, 924'ü (%24.7) kliniğe yatan ve bunların 2,496'sı (%66.8) kadın, 1,243'ü (%33.2) erkek hastalara ait kültürlerdi. Mikrobiyoloji laboratuvarına kabul edilen idrar örneklerinde orta akım idrarı olması ve aseptik şartlarda alınması şartı arandı. Amoksisilin-klavulonat, sefazolin, sefotaksim, sefoperazon-sulbaktam, seftazidim, aztreonam, amikasin, imipenem-silastatin, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, meropenem ve piperasilin-tazobaktam için diskler kullanıldı. İdrar kültürlerinde 100,000 koloni/mL ve üzerinde koloni sayısına sahip suşların antibiyotik duyarlılıkları incelendi. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarını değerlendirmede 2006 yılı *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) kriterleri esas alındı.^[3] Gruplar arasındaki son dört yılın antimikrobiyal direnç değişik-

likleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 11.5 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Sırasıyla ayaktan ve yatan hasta grubunda *E. coli* (n=1892, %67.2; n=458, %49.6), *P. aeruginosa* (n=90, %3.2; n=97, %10.5), *K. pneumoniae* (n=109, %3.9; n=49, %5.3) ve *P. mirabilis* (n=212, %7.5; n=40, %4.3) en fazla izole edilen gram negatif çomaklardı.

Gram negatif çomaklar için yapılan duyarlılık deneylerinde ayaktan hasta örneklerinden izole edilen bakterilerin % 15.5'i (n=359), yatan hasta grubunda ise %9.5'i (n=61) denenen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Çoğul direnç ise ayaktan hasta grubundaki suşlarda %36.6, yatan hasta grubunda ise %38.2 olmuştur.

E. coli

Direnç oranlarında her yıl sefazolin, sefotaksim, seftazidim ve aztreonam için istatistiksel anlamlı artış, buna karşın amoksisilin-klavulonat, amikasin ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı istatistiksel anlamlı azalış gözlenmiştir ($p < 0.05$). Sefoperazon-sulbaktam, imipenem-silastatin, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve meropenemde ise yıllar içinde direnç oranlarında değişiklik oluşmamıştır ($p > 0.05$). Yatan ve ayaktan hastalar incelendiğinde amoksisilin-klavulonat ve siprofloksasin için yatan hastalarda yıllar içinde direnç oranlarında artan ve azalan değerler saptanmıştır. İmipenem-silastatin ve piperasilin-tazobaktam için toplam, ayaktan ve yatan hasta gruplarında direnç oranlarında farklılık saptanmadı (Tablo 1).

P. aeruginosa

Trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, sefotaksim, sefoperazon-sulbaktam, imipenem-silastatin ve piperasilin-tazobaktama karşı yıllar içinde azalan oranlarda direnç saptanırken, amoksisilin-klavulonata artan oranlarda direnç gözlemlendi. Ayaktan ve yatan hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde amoksisilin-klavulonat, sefazolin, seftazidim, aztreonam, amikasin, trimetoprim-sulfametoksazol ve meropenemde direnç oranlarında istatistiksel anlamlı farkın olmadığı saptandı. Yatan hasta grubunda sefotaksim, sefoperazon-sulbaktam, imipenem-silastatin, siprofloksasin ve piperasilin-tazobaktama için poliklinik hastalarında yıllar içinde dirençte belirgin bir azalma izlendi ($p < 0.05$). Siprofloksasin için her iki hasta grubunda dirençte yıllara göre istatistiksel anlamlı azalma bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 1. *E. coli* için 2005-2008 yılları arasında antibiyotik dirençlerindeki değişim

Antibiyotik	Hasta	2005-2006		2007-2008		Toplam		p değeri
		n	%	n	%	n	%	
Amoksisilin-klavulonat	Yatan	97	54.2	111	66.5	208	60.1	0.02
	Ayaktan	408	60.3	405	50.1	813	54.7	0.0009
	Toplam	505	59.0	516	52.9	1021	55.8	0.009
Sefazolin	Yatan	86	38.7	88	50.6	174	43.9	0.019
	Ayaktan	148	17.9	234	30.0	382	23.8	0.0001
	Toplam	234	22.3	322	33.8	556	27.8	0.0009
Sefotaksim	Yatan	55	23.2	80	36.4	135	29.5	0.002
	Ayaktan	82	9.3	175	17.5	257	13.7	0.0002
	Toplam	137	12.3	255	20.9	392	16.8	0.0002
Sefoperazon-sulbaktam	Yatan	26	11.4	21	9.5	47	10.5	0.521
	Ayaktan	25	2.9	49	4.9	74	4.0	0.027
	Toplam	51	4.7	70	5.7	121	5.2	0.250
Seftazidim	Yatan	43	18.8	73	33.2	116	25.8	0.00001
	Ayaktan	68	7.9	151	15.1	219	11.8	0.0001
	Toplam	111	10.2	224	18.4	335	14.5	0.0002
Aztreonam	Yatan	18	15.3	56	28.6	74	23.6	0.007
	Ayaktan	39	8.0	130	15.0	169	12.4	0.000001
	Toplam	57	9.4	186	17.5	243	14.5	0.0006
Amikasin	Yatan	12	5.4	1	0.7	13	3.6	0.020
	Ayaktan	14	1.7	6	0.9	20	1.3	0.209
	Toplam	26	2.5	7	0.9	33	1.8	0.011
İmipenem-silastatin	Yatan	2	1.1	3	1.4	5	1.2	0.816
	Ayaktan	1	0.1	6	0.6	7	0.4	0.133
	Toplam	3	0.3	9	0.7	12	0.6	0.211
Trimetoprim-sulfametoksazol	Yatan	70	52.2	88	53.3	158	52.8	0.850
	Ayaktan	338	60.7	346	46.5	684	52.6	0.0004
	Toplam	408	59.0	434	47.7	842	52.6	0.0007
Siprofloksasin	Yatan	71	34.5	64	49.2	135	40.2	0.007
	Ayaktan	114	14.6	104	16.5	218	15.4	0.331
	Toplam	185	18.7	168	22.0	353	20.2	0.086
Meropenem	Yatan	2	1.6	3	2.1	5	1.9	0.772
	Ayaktan	2	0.4	4	0.6	6	0.5	0.561
	Toplam	4	0.6	7	0.9	11	0.8	0.548
Piperasilin-tazobaktam	Yatan	24	10.9	14	6.5	38	8.8	0.108
	Ayaktan	28	3.5	46	4.8	74	4.2	0.161
	Toplam	52	5.0	60	5.1	112	5.1	0.943

K. pneumoniae

Genel toplamda direnç oranları karşılaştırıldığında siprofloksasin ($p=0.001$) dışında diğer antibiyotiklere karşı dirençte fark gözlenmedi. Amoksisilin-klavulonata karşı yatan hastaların idrar kültürlerindeki dirençte artış gözlenirken ($p=0.016$), siprof-

loksasine karşı yine yatan hastalarda azalan direnç saptandı ($p=0.012$) (Tablo 3).

P. mirabilis

İdrar kültürlerindeki yıllar içindeki direnç oranları karşılaştırıldığında amoksisilin-klavulonat,

Tablo 2. *P. aeruginosa* için 2005-2008 yılları arasında antibiyotik dirençlerindeki değişim

Antibiyotik	Hasta	2005-2006		2007-2008		Toplam		p değeri
		n	%	n	%	n	%	
Amoksisilin-klavulonat	Yatan	39	81.3	27	84.4	66	82.5	0.719
	Ayaktan	33	91.7	42	100.0	75	96.2	0.056
	Toplam	72	85.7	69	93.2	141	89.2	0.128
Sefazolin	Yatan	42	73.7	24	88.9	66	78.6	0.113
	Ayaktan	33	89.2	28	82.4	61	85.9	0.408
	Toplam	75	79.8	52	85.2	127	81.9	0.388
Sefotaksim	Yatan	42	75.0	15	38.5	57	60.0	0.000003
	Ayaktan	22	56.4	28	54.9	50	55.6	0.887
	Toplam	64	67.4	43	47.8	107	57.8	0.007
Sefoperazon-sulbaktam	Yatan	25	44.6	2	5.1	27	28.4	0.0002
	Ayaktan	7	18.4	6	11.8	13	14.6	0.379
	Toplam	32	34.0	8	8.9	40	21.7	0.0003
Seftazidim	Yatan	21	36.2	11	28.2	32	33.0	0.411
	Ayaktan	14	36.2	23	45.1	37	41.1	0.379
	Toplam	35	36.1	34	37.8	69	36.9	0.810
Aztreonam	Yatan	12	32.4	11	35.5	23	33.8	0.791
	Ayaktan	6	18.2	15	38.5	21	29.2	0.059
	Toplam	18	25.7	26	37.1	44	31.4	0.145
Amikasin	Yatan	8	14.0	2	7.7	10	12.0	0.410
	Ayaktan	4	10.3	2	8.0	6	9.4	0.763
	Toplam	12	12.5	4	7.8	16	10.9	0.388
İmipenem-silastatin	Yatan	19	38.8	4	10.3	23	26.4	0.006
	Ayaktan	5	14.3	5	9.8	10	11.6	0.524
	Toplam	24	28.6	9	10.0	33	19.1	0.004
Trimetoprim-sulfametoksazol	Yatan	36	97.3	23	88.5	59	93.7	0.219
	Ayaktan	27	77.1	23	67.6	50	72.5	0.061
	Toplam	63	87.5	46	76.7	109	82.6	0.012
Siprofloksasin	Yatan	22	42.3	7	22.6	29	34.9	0.000001
	Ayaktan	10	26.3	3	8.8	13	18.1	0.001
	Toplam	32	35.6	10	15.4	42	27.1	0.0001
Meropenem	Yatan	11	30.6	5	20.0	16	26.2	0.357
	Ayaktan	4	11.4	8	20.0	12	16.0	0.312
	Toplam	15	21.1	13	20.0	28	20.6	0.871
Piperasilin-tazobaktam	Yatan	15	27.3	0	0	15	16.5	0.001
	Ayaktan	5	12.8	2	4.3	7	8.1	0.148
	Toplam	20	21.3	2	2.4	22	12.4	0.000001

trimetoprim-sulfametoksazol ve siprofloksasin hariç tüm antibiyotiklerde 2005-2008 yılları arasında direnç oranlarında değişim tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Direnç oranlarındaki en belirgin değişim poliklinik grubundaki amoksisilin-klavulonat, trimetoprim-sulfametoksazol için dirençteki azalmadır ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tartışma

Her ülkenin kendi epidemiyolojik verilerine sahip olması, hekimlerin bölgelerindeki antibiyotiklere direnç oranlarını bilmesi ve buna göre tedavi ile profilaksileri düzenlemeleri önemlidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çeşitli antibiyotiklere karşı

Tablo 3. *K. pneumoniae* için 2005–2008 yılları arasında antibiyotik dirençlerindeki değişim

Antibiyotik	Hasta	2005-2006		2007-2008		Toplam		p değeri
		n	%	n	%	n	%	
Amoksisilin-klavulonat	Yatan	13	65	13	100.0	26	78.8	0.016
	Ayaktan	31	73.8	29	67.4	60	70.6	0.519
	Toplam	44	71	42	75	86	72.9	0.623
Sefazolin	Yatan	17	63	8	50	25	58.1	0.405
	Ayaktan	27	47.4	20	46.5	47	47.0	0.932
	Toplam	44	52.4	28	47.5	72	50.3	0.562
Sefotaksim	Yatan	12	42.9	12	57.1	24	49.0	0.322
	Ayaktan	18	31.0	9	18.4	27	25.2	0.133
	Toplam	30	34.9	21	30	51	32.7	0.518
Sefoperazon-sulbaktam	Yatan	5	18.5	6	28.6	11	22.9	0.411
	Ayaktan	5	8.5	3	6.1	8	7.4	0.316
	Toplam	10	11.6	9	12.9	19	12.2	0.815
Seftazidim	Yatan	9	32.1	10	47.6	19	38.8	0.271
	Ayaktan	14	23.7	10	20.4	24	22.2	0.679
	Toplam	23	26.4	20	28.6	43	27.4	0.766
Aztreonam	Yatan	7	50	8	44.4	15	46.9	0.755
	Ayaktan	11	34.4	8	18.2	19	25.0	0.107
	Toplam	18	39.1	16	25.8	34	31.5	0.140
Amikasin	Yatan	1	3.7	2	15.4	3	7.5	0.189
	Ayaktan	5	8.6	2	5.3	7	7.3	0.536
	Toplam	6	7.1	4	7.8	10	7.4	0.865
İmipenem-silastatin	Yatan	0	0	1	4.8	1	2.3	0.300
	Ayaktan	0	0	0	0	0	0	-
	Toplam	0	0	1	1.4	1	0.7	0.296
Trimetoprim-sulfametoksazol	Yatan	11	73.3	8	50	19	63.3	0.323
	Ayaktan	21	61.8	23	52.3	44	57.1	0.518
	Toplam	32	65.3	31	51.7	63	57.8	0.201
Siprofloksasin	Yatan	11	44	5	31.3	16	44.4	0.012
	Ayaktan	9	16.1	7	16.3	16	17	0.31
	Toplam	20	24.7	12	20.3	32	24.6	0.001
Meropenem	Yatan	0	0	1	6.7	1	3.4	0.326
	Ayaktan	0	0	0	0	0	0	-
	Toplam	0	0	1	2.4	1	1.2	0.292
Piperasilin-tazobaktam	Yatan	8	29.6	6	30	14	29.8	0.978
	Ayaktan	5	10	3	6.3	8	8.2	0.498
	Toplam	13	16.9	9	13.2	22	15.2	0.541

oldukça farklı direnç oranları göze çarpmaktadır. Bu farklılıklar, yatan veya ayaktan hasta olmasına, yatan hastaların bulundukları servislere, enfeksiyon bölgelerine, çalışmaların yapıldığı zamanlarına ve farklı coğrafi bölgelere bağlıdır.^[4] ÜSİ tedavisinde klinik olarak etkinlik göstermesi beklenen antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımları sonucu, gittikçe artan

oranlarda direnç gelişmekte ve bu direnç çoğu kez türler arasında aktarılmaktadır.^[5]

E. coli için amoksisilin-klavulanata karşı direnç oranları çalışmamızda yıllar içinde azalma gösterse de *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* için, sırasıyla, ortalama %55.8, %89.2, %72.9

Tablo 4. *P. mirabilis* için 2005-2008 yılları arasında antibiyotik dirençlerindeki değişim

Antibiyotik	Hasta	2005-2006		2007-2008		Toplam		p değeri
		n	%	n	%	n	%	
Amoksisilin-klavulonat	Yatan	5	38.5	2	13.3	7	25.0	0.126
	Ayaktan	31	42.5	22	25.9	53	33.5	0.028
	Toplam	36	41.9	24	24	60	32.3	0.009
Sefazolin	Yatan	7	30.4	2	16.7	9	25.7	0.503
	Ayaktan	20	21.3	19	25.7	39	23.2	0.376
	Toplam	27	23.1	21	24.4	48	23.6	0.824
Sefotaksim	Yatan	4	17.4	1	5.9	5	12.5	0.277
	Ayaktan	1	1	1	0.9	2	1.0	0.946
	Toplam	5	4.1	2	1.6	7	2.8	0.233
Sefoperazon-sulbaktam	Yatan	0	0	1	5.9	1	2.6	0.249
	Ayaktan	0	0	0	0	0	0	-
	Toplam	0	0	1	0.8	1	0.4	0.328
Seftazidim	Yatan	2	8.7	2	11.8	4	10.0	0.749
	Ayaktan	0	0	1	0.9	1	0.5	0.347
	Toplam	2	1.7	3	2.4	5	2.0	0.698
Aztreonam	Yatan	4	36.4	2	12.5	6	22.2	0.143
	Ayaktan	0	0	0	0	0	0	-
	Toplam	4	6.5	2	2.1	6	3.8	0.161
Amikasin	Yatan	3	13	1	9.1	4	11.8	0.738
	Ayaktan	0	0	0	0	0	0	-
	Toplam	3	2.5	1	1.4	4	2.1	0.624
İmipenem-silastatin	Yatan	1	6.3	0	0	1	3.0	0.295
	Ayaktan	0	0	1	0.9	1	0.5	0.390
	Toplam	1	1	1	0.8	2	0.9	0.848
Trimetoprim-sulfametoksazol	Yatan	7	63.6	3	25	10	45.5	0.142
	Ayaktan	46	80.7	20	27	66	52.0	0.0006
	Toplam	53	77.9	23	26.7	76	51.0	0.0001
Siprofloksasin	Yatan	2	10	1	6.7	3	9.7	0.049
	Ayaktan	2	2.3	4	5.6	6	4.2	0.0007
	Toplam	4	3.8	5	5.8	9	5.1	0.0006
Meropenem	Yatan	0	0	1	8.3	1	4.5	0.350
	Ayaktan	0	0	0	0	0	0	-
	Toplam	0	0	1	1.1	1	0.6	0.385
Piperasilin-tazobaktam	Yatan	0	0	1	5.9	1	2.6	0.249
	Ayaktan	0	0	0	0	0	0	-
	Toplam	0	0	1	0.8	1	0.4	0.335

ve %32.3 olan direnç oranları yine de yüksektir. Bu sonuca göre ve toplum kökenli infeksiyonlarda en sık rastlanılan bakterinin *E. coli* olduğu gerçeği de göz önüne alındığında amoksisilin-klavulanatın toplum kaynaklı ÜSİ'de bölgemiz için iyi bir seçenek olmadığı kabul edilmelidir. Öztürk ve ark.'nın çalışmasında amoksisilin-klavulanata karşı yatan ve ayaktan

hastalarda *E. coli* için, sırasıyla, %38 ve %21 direnç tespit edilmiştir.^[2]

Birinci kuşak sefalosporinler gram pozitif koklara oldukça etkilidir. *M. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis*'e orta etkilidir. Bunların dışında bulunan diğer gram negatif aerobik mikroorganiz-

malara ise etkisizdir. Bu antibiyotiklerin oral formu, toplum kaynaklı gram pozitif infeksiyonların tedavisinde başta stafilokok ve streptokok infeksiyonları olmak üzere güvenle kullanılabilirler. Sefazolinin parenteral formu uzun yarılanma ömrü nedeniyle cerrahi profilakside yaygın olarak kullanılmaktadır.^[6] Öztürk ve ark.'nın çalışmasında sefazoline karşı yatan ve ayakta hastalarda *E. coli* için, sırasıyla, %54 ve %26 direnç tespit edilmiştir.^[2] Çalışmamızda *E. coli*'ye sefazolin direnci ortalama %27.8 olup yıllar geçtikçe direnç % 22.3'ten % 33.8'e yükselmiştir ($p=0.0009$). *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* için, sırasıyla, ortalama %81.9, %50.3 ve %23.6 direnç oranları ile ÜSİ tedavisi ile gram negatif çomaklarda cerrahi profilaksisi için kullanılmasının uygunluğu tartışmalıdır.

Üçüncü kuşak sefalosporinler etki spektrumlarının uygunluğu ve nispeten yan etkilerinin az olması nedeni ile ÜSİ'de sık kullanılan antibiyotik gruplarından birisidir. Kaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim için direnç oranı 2000 yılında izole edilen üropatojen *E. coli* suşlarında %0.1 düzeyindeyken, bu oran her yıl artış göstermiş ve 2003 yılında %27.5 düzeyine ulaşmıştır.^[7] Çalışmamızda sefotaksimin *E. coli*'ye karşı ortalama direnç oranı (%16.8) düşük olmasına rağmen %12.3'ten %20.9'a çıkan direnç oranı görülmektedir ($p=0.0002$). *P. aeruginosa*'da ortalama %57.8 ve yıllar içinde azalan bir direnç oranı, *K. pneumoniae*'da ortalama %32.7 ve *P. mirabilis*'de ortalama %2.8 ve yıllar içinde sabit kalan direnç oranları bulunmuştur.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefoperazona bir β -laktam antibiyotik olan sulbaktam eklenecek spektrumu genişletilen sefoperazon-sulbaktam direncine bakıldığında, *E. coli* %5.2, *P. aeruginosa* %21.7, *K. pneumoniae* %12.2 ve *P. mirabilis*'te %0.4 ortalama direnç bulunmuştur. Yıllara göre *P. aeruginosa* dışındaki bakterilere karşı olan dirençte anlamlı bir değişim olmaması da sefoperazon-sulbaktamın tedavide kullanılabilir bir antibiyotik olduğunu göstermektedir. Güncel bir çalışmada sefoperazon-sulbaktama karşı yatan ve ayakta hastalarda *E. coli* ile *P. aeruginosa* için, sırasıyla, %24, %8 ve %44, %15 direnç tespit edilmiştir.^[2] Kaya ve ark. 457 *E. coli* suşunda yaptıkları çalışmada dört yılda %7.5'ten %17.4'e anlamlı bir direnç artışı bildirmiş ve bu da bizim çalışmamızla uyumsuz olarak saptanmıştır.^[6]

Bir başka üçüncü kuşak sefalosporin olan seftazidim'e bakıldığında, çalışmalarda *E. coli* suşu için dört yılda %0.1'den %24.6'ya anlamlı bir direnç

artışı bildirilmiştir.^[6] Öztürk ve ark.'nın çalışmasında ise yine yatan ve ayakta hastalarda *E. coli* ile *P. aeruginosa* için, sırasıyla, %52, %22 ve %79, %29'luk yüksek direnç oranları bildirilmiştir.^[2] Çalışmamızda *E. coli* için %14.5 ortalama direnç ve %10.2'den %18.4'e anlamlı bir direnç artışı ($p<0.05$), *P. aeruginosa* için %36.9, *K. pneumoniae* için %27.4 ortalama ile yüksek direnç bulunmuştur.

Aztreonam gram negatif bakterilere etkili, ancak diğer bakterilere karşı etkisiz olan bir monobaktam türü antibiyotiktir. Aztroenama karşı bakterilerde gözlenen en önemli direnç mekanizması beta-laktamaz aktivitesine bağlı enzimatik inaktivasyondur. Aztroenama karşı gelişen direnç, bunun dışında penisilin bağlayan protein 3'teki modifikasyon ve bazı *P. aeruginosa* suşlarında ortaya çıkan dış membran geçirgenliğinin azalması şeklinde de görülebilir. Bununla birlikte, gram pozitif bakterilere ve bazı gram negatif bakterilere etkinliği kısıtlı olduğundan, etkeni izole edilemeyen bakteriyel infeksiyonların ampirik tedavilerinde tek başına kullanımı önerilmemektedir.^[5] Kaya ve ark. çalışmalarında *E. coli* için dört yılda %0'dan %35.7'ye anlamlı bir direnç artışı saptamışlardır.^[6] Çalışmamızda özellikle *E. coli* (ortalama, %14.5) ve *P. aeruginosa*'ya (ortalama, %31.4) baktığımızda yıllara göre *E. coli*'de anlamlı artış gözlenirken ($p=0.0006$), *P. aeruginosa*'da değişim gözlenmemiştir ($p=0.145$). Bu nedenle ampirik tedavide kullanılmaması gerekmektedir.

Aminoglikozidlerden amikasin için *E. coli* suşundaki direnç çalışmamızda %1.8 oranında bulunmuştur. Yıllara göre karşılaştırıldığı zaman amikasine karşı dirençteki yıllık değişim istatistiksel olarak sadece *E. coli*'de anlamlı çıkmıştır ($p=0.011$). Toplum kaynaklı infeksiyonlarda amikasinin ampirik tedavide sık kullanılmaması, ancak hasta hastaneye yattığı zaman ve kültür sonucuna göre başlanması direncin az olmasına sebep olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda amikasine karşı direnç oranları *E. coli* için %3-18, *P. aeruginosa* için %0-9 arasında değişmektedir.^[1,2,8-12] Amikasin gram negatif bakterilere karşı hala etkinliğini korumaktadır ve yıllar geçtikçe bu etkinlik çok değişmemiştir; bu yüzden tedavide tercih edilebilir.

Altı farklı merkezde yürütülen Hitit çalışmasında hastane kaynaklı ÜSİ'de imipenem-silastatin için en yüksek direnç %27 ile *P. aeruginosa*'ya aitken *E. coli*'ye %0.2 ve *K. pneumoniae*'ye %0.5 direnç bildirilmiştir.^[13] Yine ülkemizdeki *E. coli* için direnç profilini veren farklı yayınlar incelendiğinde %0 ile %8 arasında değişen oranlar gözlenmektedir.^[2,8,11,12,14]

Bizim çalışmamızda yatan hastalarda *E. coli* %0.6, *P. aeruginosa* %19.1, *K. pneumoniae* %0.7 ve *P. mirabilis* için %0.9 olarak gözlenen direnç Türkiye ortalamasına yakındır. İmipenem-silastatin en düşük duyarlılık oranı ve yıllara göre direncinde bir değişim olmaması ile gram negatif çomaklarda halen son seçenek silahlarımız arasındadır.

Türkiye’de yapılan birçok çalışmada *E. coli*’ye karşı trimetoprim-sulfametoksazol direnci genellikle %11.7-64.8 arasında bildirilmiştir.^[1,2,8,10,15-20] Çalışmamızda ise bu çalışmalarla paralel biçimde yıllar geçtikçe %59’dan %47.7’ye anlamlı bir azalma olsa da direnç oranı ortalama %52.6 olarak bulunmuştur (p=0.0007). Bu anlamlı azalma, son yıllarda hem uzman hekimlerin, hem de birinci basamak hekimlerinin ÜSİ tedavisinde trimetoprim-sulfametoksazolün başarısız olduğu olgularda bu ilaç yerine başta kinolonlar olmak üzere diğer antibiyotikleri reçete etmelerinden olabilir.^[1] Buna bağlı olarak, trimetoprim-sulfametoksazole karşı direnç oranının düşük olmasının altında yatan neden “birinci basamak tedavi antibiyotik” standardını kaybetmesi sonucu kullanımının giderek azalması olabilir; ama hâlâ diğer gram negatif çomaklardaki yüksek direnç oranlarından dolayı da ampirik tedavi için uygun bir antibiyotik değildir.

Kinolonlar gerek komplike, gerekse komplike olmayan üriner sistem infeksiyonları tedavisinde sık tercih edilen antibiyotiklerdir. İzole edilen üropatojenlerin antibiyotik duyarlılık oranları yıllara ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Direnç özelliklerine göre de tedavi sonrası klinik şifa, rekürrens ve persistans oranı değişmektedir. *E. coli* için yıllar içinde kinolonlardaki direnci karşılaştıran Karlowsky ve ark. çalışmalarında 1995-2002 arasındaki 7 yıllık dönemde duyarlılık oranlarında azalma saptamışlardır.^[21] Kaya ve ark. dört yıl süre sonunda siprofloksasin direncinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde %10’dan %35’e çıktığını göstermiştir.^[7] Ülkemizden siprofloksasinin direncinin %5.7-26 arasında olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır.^[1,8,9,22] Yücel ve ark. ise kinolon grubu antibiyotiklerin duyarlılığını %100 olarak saptamışlardır.^[23] İlhan ve ark. *E. coli* şuşlarında 1997 yılında siprofloksasin direncini %15.1, 2000 yılında %29.5 olarak belirlemişlerdir.^[24] Siprofloksasine karşı en yüksek direncin tespit edildiği Öztürk ve ark.’nın çalışmasında *E. coli* ve *P. aeruginosa* için yatan ve ayakta hastalarda, sırasıyla, direnç oranları %73, %44 ve %79, %39 gibi kabul edilemez oranlardadır.^[2] Avrupa’da 16 farklı ülkede yapılan çok merkezli çalışmada üropatojen *E. coli*’lerde kinolon direncinin %0.7-2.5 olduğu,

Portekiz ve İspanya’da en yüksek kinolon tüketiminin ve direncin gözlemlendiği, direnç artışı ile tüketim artışı arasında anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir.^[25] Son yıllarda siprofloksasindeki dirençte anlamlı bir değişim olmaması bu antibiyotiğe alternatif başka kinolonların ve oral sefalosporinlerin piyasaya çıkması olabilir. Ülkemizde hastane kökenli gram negatif çomaklarla ilgili olarak 2003-2004 yıllarında yapılmış merkezli çalışmalardan biri olan Mystic çalışmasında siprofloksasin direnç oranları *E. coli* için %52.3, *P. aeruginosa* için %48.7, *K. pneumoniae* için %25.7 ve *P. mirabilis* için %14.8 olarak bildirilmiştir.^[13] Çalışmamızda yatan hastalarda *P. aeruginosa* için %34.9, *K. pneumoniae* için %44.4 ve *P. mirabilis* için %9.7 ile yıllara göre azalan direnç oranları bulundu (p<0.05). Sadece *E. coli*’de yatan hasta grubunda siprofloksasin direnci anlamlı artış göstermiştir (p=0.007). Poliklinik hastalarına bakıldığında *E. coli* için ortalama direnç %15.4 olup yıllara göre anlamlı bir değişim yoktur. Bu da göstermiştir ki siprofloksasin ayakta başvuran hastalarda ampirik tedavide verilebilir, fakat idrar kültürü ile bu tedavi doğrulanmalıdır.

Mystic çalışmasında meropenem direnç oranları *E. coli* için %0.5, *P. aeruginosa* için %39.6, *K. pneumoniae* için %1.2 ve *P. mirabilis* için %0 olarak bildirilmiştir.^[13] Öztürk ve ark.’nın çalışmasında ise *E. coli* ve *P. aeruginosa* için yatan ve ayakta hastaların hepsinde %0 direnç saptanmıştır.^[2] Çalışmamızda yatan hastalarda *E. coli* için %1.9, *P. aeruginosa* için %26.2, *K. pneumoniae* için %3.4 ve *P. mirabilis* için %4.5 direnç oranları bulunmuştur. Meropenem de hastanede yatan hastalarda üreyen çoklu ilaç dirençli gram negatif şuşlar için son silahlardan biri olma özelliğini korumaktadır.

Piperasilin-tazobaktam için Mystic çalışmasına baktığımızda *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* için, sırasıyla, %22.5, %40.5, %29.1 ve %3.7 direnç oranları bildirilmiştir.^[13] Çalışmamızda son iki senede yatan hastalarda *P. aeruginosa*’ya karşı gözlenen anlamlı direnç azalması ve *P. mirabilis*’e karşı düşük direnç oranları bu antibiyotiğin yerini kuvvetlendirmektedir.

Gram negatif bakterilerde bazı antibiyotiklere karşı direnç oranlarının azımsanmayacak düzeylere eriştiği gözlenmektedir. Direnç oranları artan antibiyotiklerin kullanımı ile ilgili uygun stratejiler belirlenmelidir. Yaygın direnç özelliklerinin ve prevalansının bilinmesi direnç gelişimine karşı ortak prensiplerle hareket edilmesi açısından önemlidir. Tüm bunların yapılabilmesi için benzer klinik surveyans

çalışmalarının diğer hastanelerde de yapılmasına ihtiyaç vardır. Belirli aralıklarla her merkezin kendi üropatojenlerinin tespitinin ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesinin ülke ekonomisi ve uygun tedavi için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- Eroğlu M, Koçoğlu E, Karabay O, Semerciöz A. Toplum kaynaklı erişkin üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen Enterobacteriaceae türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları: geriye dönük çalışma. Türk Üroloji Dergisi 2007;33:100-3.
- 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.
- Sader HS, Ferraro MJ, Reller LB, Schreckenberger PC, Swenson JM, Jones RN. Reevaluation of Clinical and Laboratory Standards Institute disk diffusion breakpoints for tetracyclines for testing Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2007;45:1640-3.
- Aydın MD, Büyükbaba Ö, Anđ Ö. İdrar yolu enfeksiyonu etkeni Enterobacteriaceae suşlarında kinolon duyarlılığı. ANKEM Dergisi 1996;10:19-23.
- Altıparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Dergisi 2002;32:167-73.
- Öncül O. Antibiyotikler I. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 2002;1:23-8.
- Kaya O, Akçam FZ, Uyar C, Demir C, Yaylı G. 2000–2004 yılları arasında izole edilen üropatojen Escherichia coli suşlarında artan antibiyotik direnci. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 2006;13:22-6.
- Ateş F. Alt üriner sistem enfeksiyonlu hastalarda idrar kültürü sonuçlarımızın analizi. Türk Üroloji Dergisi 2007;33:223-7.
- Kılıç H, Karahan M. İdrar yolu enfeksiyonlarında izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Mikrobiyol Bül. 1991;25: 28-35.
- Özhan M, Aksoy MA, Karaarslan A. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen Escherichia Coli suşlarının çeşitli in vitro duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Dergisi 1993;23:142-4.
- Otağ F, Yıldız Ç, Delialioğlu N. İdrardan soyutlanan Escherichia coli suşlarında antibiyotik direnci. Ankem Dergisi 2003;17:384-7.
- Altındış M, Tanır H. İdrar yolu enfeksiyonu belirtileri olan kadınların idrar örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirilmesi ve izole edilen Gram negatif çomakların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Dergisi 2001;31:192.
- Gülay G. Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci: 2003–2004 Türkiye haritası. ANKEM Dergisi 2005;19:66-77.
- Erdemoğlu A, Kocabeyoğlu Ö, Birinci I. Sefepim, meropenem ve imipenem ile diğer bazı sefalosporinlerin idrardan izole edilen *E. coli* ve *Enterobacter* suşlarına etkinliğinin araştırılması. Ankem Dergisi 1997;11:124.
- Tosun SY, Demirel MM, Ertan P, Aksu S. Çocuklara ait idrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. T Klinik J Pediatr 2004;13:59-62.
- Savaş L, Güvel S, Turunç T, Savaş N, Arslan H. Toplum kökenli ve nazokomiyal üriner sistem enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi 2003;29:95-100.
- Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberrry C, Jones ME, Sham DF. Trends in resistance of Escherichia coli from female outpatients in the United States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2002;46:2540-5.
- Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Değerli K, Özbilgin A, Özbakkaloğlu B. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. İnfeks Derg 1998;12:371-4.
- Yücel E, Özgenç O, Sivriyel A. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *E. coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bazı kinolonlara duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1996;26:222.
- İlhan F, Palabıyıkoglu İ, Bengisun JS. Escherichia coli suşlarında direnç profillerinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Dergisi 2001;31:33.
- Kahlmeter G. The ECO. SENS Project. A prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. J Antimicrobial Chemother 2000;46:15-22.

Yazışma (Correspondence): Uzm.Dr. Asif Yıldırım. Fahrettin Kerim Gökay Cad. 34722, Göztepe, Kadıköy, İstanbul, Türkiye
Tel: +90216-566 40 00 e-posta: asifkad@superonline.com