

# ÜROPATOJENLERDE GÜNCEL DİRENÇ DURUMU

Aslı KARADENİZ

Maltepe Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL  
asli.karadeniz@maltepe.edu.tr

## ÖZET

Üriner sistem infeksiyonları dünya genelinde en sık infeksiyonlardandır ve *Escherichia coli* (% 50-95) en sık etkindir. Tedavide nitrofurantoin, fosfomisin, trimetoprim-sülfametoksazol, kinolonlar ve özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler olmak üzere beta-laktam antibiyotikler yaygın kullanılmaktadır. Üropatojenlerde antimikrobik direnç oranları gelişmekte olan ülkelerde olduğu kadar gelişmiş ülkelerde de artmaktadır. Direnç oranları coğrafi farklılıklar gösterir. Uygunsuz antibiyotik kullanımı antimikrobik direnç için başlıca risktir. Bölgesel antibiyotik duyarlılık verilerinin düzenli sürveyansı ve bu sonuçlara göre uygun antibiyotik seçimi direnç oranlarının artmasını önlemede önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** antimikrobiyal duyarlılık, direnç, üriner sistem infeksiyonları, üropatojenler

## SUMMARY

### Current Status of Resistance Among Uropathogens

Urinary tract infections remain the most common type of infection worldwide and *Escherichia coli* (50-95 %) is the most common pathogen. Nitrofurantoin, fosfomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, fluoroquinolones and beta-lactam antibiotics especially third generation cephalosporins are used widely in treatment. The antimicrobial resistance among uropathogens is increasing both in developing as well as developed countries. Resistance rates vary from region to region. Inappropriate use of antibiotics is one of the major risk factors for antimicrobial resistance. Regular surveillance of local antibiotic resistance and choosing the most appropriate drug for treatment according to this data is important to prevent antimicrobial susceptibility.

**Keywords:** antimicrobial susceptibility, resistance, urinary tract infections, uropathogens

Üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) toplumda en sık hekime başvuru ve antibiyotik reçeteleme nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir<sup>(22)</sup>. Dünya genelinde yılda 150 milyon ÜSİ (% 35'i nozokomiyal) rapor edilmektedir<sup>(24)</sup>. ÜSİ; asemptomatik bakteriüri, komplike olmayan ÜSİ (kadınlarda sistit, piyelonefrit gibi) ve komplike ÜSİ (yapısal veya fonksiyonel üriner sistem anomalisi, yakın zamanda antibiyotik kullanımı, yaşlılık, erkek cinsiyet, tekrarlayan ÜSİ, hamilelik, geçirilmiş ürolojik girişim, immünosupresyon gibi faktörler varlığında) olmak üzere üç grupta sınıflanır. Sınıflama antimikrobik tedavinin seçimi ve süresinde etkilidir<sup>(22)</sup>. Tedavi kararında lokal antibiyotik direnç oranları değerlendirilmelidir<sup>(22,23,32)</sup>.

ÜSİ'de *Escherichia coli* en sık (% 50-95) izole edilen bakteridir; *Klebsiella* spp. ve *Proteus* spp. gibi enterik Gram negatif veya *Staphylococcus*

*saprophyticus* (sıklıkla genç hastalarda) veya *Enterococcus faecalis* gibi Gram pozitif bakteriler diğer etkenlerdir. Özellikle hastanede hatta yoğun bakımda yatan, önceden antibiyotik kullanımı olan, yaşlı ve erkek hastalarda komplike ÜSİ'de *E.coli* en sık etken olarak kalsa da sıklığı azalır; *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. gibi daha dirençli patojenlerin sıklığı artar ve hatta mantarlar izole edilebilir<sup>(2,5-7,9,11-16,20,-24,29,30,32,34)</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)<sup>(16)</sup>, Kanada ve Avrupa organizasyonlarının rehberlerinde; ilgili bölgede üropatojenlerde lokal direnç oranı % 20'yi aşmadıkça veya etken duyarlı ise trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) komplike olmayan ÜSİ tedavisinde ilk tercih olarak önerilmektedir; alternatifleri arasında nitrofurantoin, amoksisilin-klavulanik asit

veya fosfomisin yer alır<sup>(22,23)</sup>. Beta-laktamlar (amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim gibi) komplike olmayan infeksiyonlarda en az yedi gün kullanım gerektirir ve kür oranları diğer ajanlara kıyasla suboptimaldir<sup>(20)</sup>. Komplike olmayan piyelonefritli hastalarda florokinolon direnç prevalansı toplumda % 10'u aşmıyorsa siprofloksasin ile yedi gün tedavi yeterlidir; komplike ÜSİ'de tedavide üçüncü kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidler, florokinolonlar veya karbapenemler önerilir<sup>(16,28)</sup>. Ciddi infeksiyonlarda, ampirik tedavi başlangıçta tüm etkenleri kapsadığında, mortalite oranı çok düşüktür; ÜSİ'de bakteri spektrumu ve antibiyotik duyarlılıklarını içeren sürveyans verileri rasyonel ampirik tedaviyi belirlemede çok önemlidir<sup>(34)</sup>.

Diğer birçok infeksiyon hastalığında olduğu gibi, ÜSİ tedavisi de üropatojenlerde antibiyotiklere direncin artmasıyla komplike hale gelmektedir<sup>(16,22,24)</sup>. Uygunsuz (kontROLSÜZ, reçetesiz, geniş spektrumlu) antibiyotik kullanımı ile dirençli bakterilerin seçilmesi ve bu bakterilerle kolonizasyon ve infeksiyon gibi bakteriyel ekolojide saptanan istenmeyen etkiler "kollateral hasar" olarak tanımlanır; özellikle geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı ile vankomisine dirençli enterokoklar, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten Gram negatif çomaklar, dirençli *Acinetobacter* suşları ve florokinolonların kullanımı ile florokinolon dirençli metisiline dirençli stafilokoklar, *Pseudomonas* suşları gibi bakterilerin sıklığı artmaktadır.

**Tablo. ÜSİ'lerde E.coli sıklığı ve direnç oranları.**

Kaynak No	Suş (n)	E.coli (%)	AMP (%)	AMC (%)	CXM (%)	CRO (%)	GN (%)	CİP (%)	OFX (%)	SXT (%)	NF (%)	FS (%)
12	577	69	95	64	80		16	53	84	52	9	
24	996	20	71	82		60	79		73	67	37	
21	4956	32	80			53	60		41		27	
29	155	45					69	70		85	25	
17*	15-50 yaş	72	40					1		18	1	
(103223 suş)	>50 yaş	53	33			8		2		16	2	
5	333	75	46	9			24			38	5	
15	3000	74	84			65	25	23		45	24	
2**	137	36	7			35	20	0		0	80	
2**	(2.bölge)	28	73			15	66	47		83	66	
9	193	59	61	30		37	3	32	23	41	0	
26	252	51	95	95	3		55	32		99	79	2
20	1936	83	30	7				5		20	13	5
30	191	72						9		18	2	
13	367	51	35	16	25	16		6		22	0	
4			66	38			17			49	11	

AMP: ampisilin, AMC: amoksisilin-klavulanik asit, CXM: sefuroksim, CRO: seftriakson, GN: gentamisin, CİP: siprofloksasin, OFX: ofloksasin, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol, NF: nitrofurantoin, FS: fosfomisin

\*Aynı çalışmada, iki yaş grubunun (15-50 yaş ve >50 yaş üzeri dağılım) verileri

\*\*Çalışmadaki aynı ülkede 2 ayrı bölgenin verileri

dır<sup>(11,15,16)</sup>.

Antibiyotik direnci, coğrafik olarak anlamli değişiklikler göstermektedir. Dünya genelinde bakıldığında Latin Amerika ülkelerinde antimikrobik duyarlılık oranları en düşüktür, bunu Asya-Pasifik ve Avrupa ülkeleri izler<sup>(15)</sup>. Sadece farklı coğrafik alanlarda değil, belli alanlarda zaman içinde de antibiyotik dirençlerinde ciddi farklılıklar görülmektedir; hasta popülasyonu, hastaneler, önceden kullanılan antibiyotikler direnç profilini etkileyen diğer faktörlerdir. Komplike olmayan ÜSİ'lerin çoğu kültür olmadan tedavi edilip, geçmeyen veya tekrarlayan infeksiyon varlığında kültür alındığından ve antibiyotik direnç verileri başlıca hastane ve laboratuvarların (bazıları hasta bilgisi olmadan sadece rutin kültürlerin) sonuçlarına dayandığından; veriler toplum kaynaklı ÜSİ'lerdeki dirençli mikroorganizmaların insidansını tam olarak yansıtmayabilir<sup>(2,16,17,22,28,32)</sup>. Birinci basamaktaki direnci de saptamak için her birim, hastane, şehir ve ülkede sürekli sürveyans için ulusal ağlar gereklidir<sup>(5,16,22,30)</sup>.

ÜSİ'de en sık etken olan *E.coli* suşlarında çeşitli ülkelerden bildirilen antibiyotik duyarlılıkları Tablo'da özetlenmiştir. Amerika ve Avrupa verileri irdelendiğinde, Amerika'daki direnç oranları Kanada'daki merkezlerden; İspanya ve Portekiz'deki oranlar ise diğer Avrupa ülkelerinden yüksek saptanmıştır. Tüm bölgelerde ampisilin direnci % 30-40 oranındadır. Florokinolon direnci önceki yıllara kıyasla

artma eğiliminde olmakla birlikte çoğu Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde < % 10'dur. Bir ve ikinci kuşak oral sefalosporinler ve amoksisilin-klavulanik asit için direnç oranları bölgesel farklılık gösterse de genellikle < % 10'dur. Nitrofurantoin, fosfomisin ve mesilinam tüm ülkelerde düşük direnç oranları ile çoğu bölgede ampirik tedavide önerilmiştir; yıllardır kullanılan bu ajanlara in vitro duyarlılığın korunmuş olması bu antibiyotiklerin minor kollateral hasara yol açması ve belki de fekal flora etkisinin minimal olması ile ilişkilendirilmiştir<sup>(16)</sup>.

ABD'de üropatojenlerde ampisilin direncinin ( $\geq$  % 25) kabul edilemez sınırlarda olması<sup>(17,30)</sup> ve amoksisilin ve ampisilin tedavide düşük etkinlik ve yüksek direnç oranları göstermesi nedeniyle bu ajanlar ampirik tedavide önerilmemektedir<sup>(22)</sup>. Hindistan, İran, Uganda, Singapur gibi gelişmekte olan ülkelerde ampisilin direnci % 50-95 arasında değişmektedir<sup>(5,15,21,25,28)</sup>.

Tedavide yaygın kullanılan veya kontrolsüz ya da reçetesiz uygulanan ilaçlara direncin artması sık karşılaşılan bir durumdur<sup>(15)</sup>. ÜSİ tedavisinde başlıca ilaç olarak önerilen TMP-SMZ'nin 1990'lardan itibaren yaygın kullanımı dünya çapında direnç oranlarının artmasına neden olmuştur. ABD'de TMP-SMZ direncinin (bazı bölgelerde % 10 ve % 28 oranı arasında değişerek) % 15 civarında olduğu bilinmektedir<sup>(11,17)</sup>. Kanada'da *E.coli* suşlarında TMP-SMZ direnç oranı aynı zaman diliminde farklı çalışmalarda % 11-19, yakın zamanda bir çalışmada (üçüncü basamak merkezlerinde kadın ve erkek, ayaktan ve yatan hastalarda gelişen *E.coli* infeksiyonlarında) % 22.1 olarak bildirilmiştir<sup>(16)</sup>. TMP-SMZ için direnç oranları Rusya (% 21), İspanya (% 26)<sup>(27)</sup>, Almanya'da (% 17.5)<sup>(30)</sup> ve Yunanistan (% 20)<sup>(20)</sup> gibi gelişmiş ülkelerde daha düşükken; Etiyopya (% 28.8)<sup>(6)</sup>, Singapur (% 38)<sup>(5)</sup>, Uganda (% 73)<sup>(28)</sup>, Madagaskar, Senegal (% 70), Hindistan (% 80)<sup>(27)</sup> gibi gelişmekte olan ülkelerde % 70'lerdedir<sup>(27)</sup>. ABD dışında üropatojenlerdeki direnç artışı, TMP-SMZ'nin ilk seçenek olarak kullanımına yönelik öneriyi gözden geçirmeyi gerekli kılar; bununla birlikte yaygın kullanımı direnç artışına yol açsa da genellikle geniş spektrumlu sefalosporinler veya florokinolonlarda gözlenen kollateral hasar eğilimi

yoktur<sup>(16)</sup>. Direnç oranı % 30'ken bile % 80 bakteriyel eradikasyon ve % 85 klinik yanıt sağlaması nedeniyle, öncesinde TMP-SMZ ve/veya amoksisilin-klavulanik asit kullanmamış hastalarda; sınırda direnç oranı varlığında tedavide kullanılabilmesi belirtilmektedir<sup>(20)</sup>. TMP-SMZ için bölgesel direnç durumu ve son 3-6 ay içinde antibiyotik kullanımı (en önemli epidemiyolojik risk faktörü) tedavi seçiminde değerlendirilmelidir<sup>(16,20,22)</sup>. Zaman içinde üropatojenlerde TMP-SMZ direncindeki artış; hekimleri florokinolon ve geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik kullanımına yöneltmiş; ucuz ve geniş spektrumlu antibiyotiklere rahat ulaşılması birinci basamaktaki hekimlerin reçete alışkanlıklarını değiştirmiş ve florokinolonların, komplike olmayan ÜSİ'de ilk tercih olarak kullanımı artmıştır<sup>(5,16,20)</sup>.

Florokinolon direnci multifaktöriyel olup sadece *E.coli* suşlarında değil birçok ajanda ortaya çıkmaktadır. Kronik olmayan ÜSİ'de siprofloksasin direnci Avrupa uluslararası direnç süveyansı verilerinde % 0-14.7, ABD'de % 2-5, Kanada'da % 1.2<sup>(21)</sup> saptanmakla birlikte bazı bölgelerde daha yüksek oranlar bildirilmektedir; Teksas'ta Afrika kökenli hasta popülasyonu olan bir hastanede, 1999-2004 arasındaki florokinolon direncinin % 6'dan % 25'e yükseldiği ve bu çalışmada verilerde birbirinin rasemik izomeri olan levofloksasin ve ofloksasin direnç oranının; siprofloksasin ve norfloksasindeki oranların yarısı kadar olduğu gösterilmiştir<sup>(8)</sup>. İngiltere'de direnç artışına dikkat çeken bir çalışmada; 1998-2010 arasında siprofloksasin dirençli *E.coli* suşlarının 10 kat arttığı bildirilmiştir<sup>(16)</sup>. Almanya'da sürekli süveyans verilerinde 1994-2004 arasında üroloji servisinde yatan hastalardan alınan kültürlerde siprofloksasin direnci % 4'den % 12'ye artmış<sup>(34)</sup>; 2012 yılında siprofloksasin direnci % 8.7 olarak saptanmıştır<sup>(30)</sup>. 2010 yılında İtalya'da direnç oranlarında azalma; direnç paterninin fark edilip tedavide ve endoürolojik girişim profilaksisinde amoksisilin-klavulanik asit, TMP-SMZ ve sefalosporinler gibi diğer sınıf antibiyotiklerin kullanımına yöneltilmesine bağlanmıştır<sup>(28)</sup>. Direnç prevalansı özellikle kısıtlı antibiyotik kullanım politikalarına uyulmaması ve yoğun antibiyotik kullanımı ile artmaktadır<sup>(21,28,29)</sup>. 1999 yılında Denver'da TMP-SMZ direncinin % 24 olması ile levofloksa-

sin ilk tercih olarak kullanılmaya başlanmış ve 2005 yılında levofloksasin için reçete oranı üç kat artarken dirençli *E.coli* oranı % 1'den % 9.4'e çıkmıştır<sup>(20)</sup>. Dünya çapında bazı hastanelerde *E.coli* suşlarında direnç oranlarının > % 25 olacak şekilde arttığı bildirilmektedir<sup>(28)</sup>. Bazı Avrupa ülkelerinin yanı sıra Singapur, İran gibi çeşitli ülkelerde yapılan diğer çalışmalarda bu yüksek direnç oranlarını destekleyen veriler bildirilmiştir<sup>(5,28)</sup>; Hindistan'da % 70-90'ı bulan oranlar saptanmıştır<sup>(21,28,29)</sup>.

Önceden (özellikle kinolon grubu) antibiyotik kullanımını florokinolon direnci için risk faktörüdür: Direncin yaşla anlamlı olarak arttığını gösteren bir çalışmada bu durum, hastaların tedavisinde tekrarlayan infeksiyonlar nedeniyle florokinolonların sık kullanımı ve erkeklerde komplike infeksiyonlarda daha uzun kullanım gereği ile açıklanmıştır<sup>(21)</sup>. ABD'deki başka bir çalışmada florokinolonlara duyarlılığın ileri yaşlarda azalıyor olması, yaşla birlikte enterokok prevalansının ve direncin artmasına bağlanmıştır<sup>(17)</sup>. Dünya genelindeki rehberler komplike olmayan infeksiyonlarda florokinolonların yaygın ve kontrolsüz kullanımına karşı uyarılmaktadır. Yaygın kullanım alışkanlığı direnç oranlarının artması yanı sıra ciddi infeksiyonlarda florokinolonların kullanımını tehlikeye atmaktadır<sup>(29,31)</sup>. Florokinolon direnci % 10 sınırı üzerinde ise piyelonefritte alternatif ajan seçme önerisi uzman görüşüne dayalı bir öneridir<sup>(16)</sup>. Florokinolonların komplike olmayan sistitte kullanımları diğer ajanların kullanılmadığı durumlara kısıtlanmalıdır<sup>(22,29)</sup>. Direnç oranlarında hızlı artış ile nitrofurantoin gibi florokinolon koruyucu rejimlere yönelmek önerilir<sup>(20)</sup>.

Nitrofurantoin düşük direnç veya kollateral hasar eğilimi ve TMP-SMZ tedavisine kıyaslanabilir etkinlik nedeniyle komplike olmayan infeksiyonda uygun bir seçenektir<sup>(17,20,27)</sup>. Avrupa<sup>(23,30)</sup>, Kanada ve ABD'de yapılan çalışmalarda duyarlılık oranları oldukça yüksek olan nitrofurantoinin (> % 95) ileri yaşla etkiliğinin azalması, bu yaş grubunda *Proteus* spp. ve *Klebsiella* spp. gibi bu ajana dirençli etkenlerin sıklığının artması ile açıklanabilir<sup>(16,17)</sup>; Singapur'da toplum kaynaklı ÜSİ'lerde en sık ikinci etken olan *Klebsiella* spp.'de nitrofurantoin direnci > % 20 olarak belirmiştir<sup>(5)</sup>. Gelişmekte olan ülkelerde

*E.coli* suşlarında nitrofurantoin direnç oranı % 27 civarında olup, diğer Gram negatif çomaklarda bu oran (% 50 civarı) daha yüksektir<sup>(6,21)</sup>.

Fosfomisin trometamol dirençli enterokok ve stafilokoklar ve ESBL üreten Gram negatif çomaklara karşı etkin olduğu bilinen bir ajandır. Toplum kaynaklı etkenlerde antimikrobik ajanlara artan direnç oranları, fosfomisini daha kullanışlı kılmaktadır. Çoğu laboratuvarında duyarlılık testleri rutin yapılmamaktadır<sup>(16,20)</sup>. Dünya genelinde *E.coli* suşlarında direnç oranı % 1'in altında olup, ESBL üreten suşlarda dahi bu oran % 3-16 arasındadır<sup>(36)</sup>.

Diğer ajanlara direnç oranlarının yüksek olduğu durumlarda duyarlılık oranları yüksekse amoksisilin-klavulanik asit gibi beta-laktam antibiyotiklerin ilk tercih olarak kullanılmasını öneren yayınlar<sup>(5)</sup> olsa da, geniş spektrumlu beta-laktamlar, (en önemlisi ESBL direnci olan) kollateral hasar ile ilişkilidir. Dar spektrumlular da bu oran daha azdır ancak bu ajanların spesifik öneri haline gelmesi için yeterince güçlü çalışmalar yoktur. Mevcut verilerle (birçok ülkede piyasada bulunmayan) pivmesilinam dışındaki beta-laktamların, diğerleri uygun olduğu sürece, komplike olmayan ÜSİ'nin ampirik tedavisinde kullanımından kaçınılması önerilir. Bununla birlikte rölatif olarak güvenilir olmaları nedeniyle gebelerde ÜSİ tedavisinde yeri vardır<sup>(16)</sup>.

Hindistan'da bir çalışmada üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç oranları *E.coli* ve *Klebsiella* spp.'de (seftriakson için % 60); ve *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp.'de (seftazidim için % 60 ve % 44.5) yüksek saptanmıştır<sup>(21)</sup>; tüm üropatojenlerde üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç artışının (seftazidim için % 72 ve sefotaksimde % 68) dikkat çektiği başka bir çalışmada; direnç yüksekliği bu antibiyotiklerin uzun süredir kullanılıyor olması ve patojenlerdeki ESBL üretimine bağlanmıştır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı çoklu ilaca dirençli infeksiyonlar için risk oluşturmaktadır<sup>(29)</sup>. Öte yandan gebelerde ÜSİ'leri inceleyen bir çalışmada; sefalosporinlerde duyarlılık oranlarının yüksek olduğu (sefpodoksim % 87 ve seftriakson % 67) ve gebelikte uygun kullanıldıklarında maliyet etkin ve güvenli oldukları vurgulanmış, çoğu sefalosporin hem parenteral hem oral formu ile

piyelonefrit için ilk basamak ajan olarak hastanelerde semptomatik ÜSİ tedavisinde en sık kullanılan antibiyotik haline gelmiştir<sup>(26)</sup>. Kamerun'da; tüm etkenlerin değerlendirildiği, ampisilin ve nitrofurantoin direnç oranlarının yüksek (> % 50) ve TMP-SMZ'nin (yaklaşık % 93 direnç ile) en etkisiz ilaç olarak saptandığı bir çalışmada *E.coli* suşlarında en etkili ilaç % 65 duyarlılıkla seftriakson olarak kaydedilmiştir<sup>(2)</sup>. Etiyopya'da ÜSİ etkenlerini inceleyen çalışmada *E.coli* ve *Klebsiella* spp.'de ampisilin ve amoksisilin-klavulanik asite direncin (% 100) yüksek olduğu dikkat çekerken; genel olarak seftriakson ve gentamisin direnç oranlarının Etiyopya'da diğer çalışmalar ve Kosova ve Hırvatistan'da da yapılan çalışmalarla benzer şekilde düşük bulunması bu ülkelerde diğer ajanlara kıyasla bu antibiyotiklerin pahalı ve ulaşılmasının zor olmasına bağlanmıştır<sup>(6)</sup>.

Üropatojenler arasında, ESBL üreten Gram negatif bakterilerin ortaya çıkması endişe vericidir<sup>(22)</sup>. Prostat biyopsisi yapılan hastalarda dirençli bakteriyemiye bağlı sepsis ve bu hastalarda ESBL üreten *E.coli* infeksiyonları nedeniyle hastanede yatış ihtiyacında artış olduğu gösterilmiştir<sup>(28)</sup>. Bu ajanlar sadece tüm sefalosporin kuşaklarına değil, florokinolon ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına da dirençli olma eğilimindedir. Çoğunun toplum kaynaklı suşlarda olduğunu bildiren yayınlar vardır<sup>(22)</sup>. ABD'de *Enterobacteriaceae* ailesinde ESBL üretimi için ulusal değer % 3 iken; diğer ülkelerde farklı oranlar (Hollanda < % 1, Japonya < % 1 Hong Kong % 12 gibi) bildirilmektedir<sup>(28)</sup>. 2004 yılında dünya genelindeki bir çalışmada *E.coli* suşlarında % 10 oranında ESBL pozitifliği saptanırken, 2002-2009 arasında Avrupa sürveyans sistemi yıllık raporuna göre *E.coli* suşlarında beta-laktam antibiyotiklere (özellikle üçüncü kuşak sefalosporin) direnç oranı % 1.7'den % 8'e yükselmiştir<sup>(1,28)</sup>. İtalya'da 2006 yılında yayında, tüm ÜSİ tiplerinde etken olan 650 *Enterobacteriaceae* suşunda % 7.4 oranında ESBL saptanmış ve bu çalışmada imipenem (% 94) en duyarlı ajan olarak belirirken izolatların siprofloksasin direncinin (% 38) yüksek olması ESBL üretimi ile florokinolon direnci arasında ilişkiye bağlanmıştır<sup>(10)</sup>. Güney İtalya'da 2008-2010 verilerinin incelendiği bir çalışmada

yıllar içinde ESBL üretiminin ayaktan (% 3-6) ve yatan hasta grubunda (% 20 civarında) pek değişmediği; aynı çalışmada kinolon direncinin ayaktan (% 3.5'dan % 34'e) ve yatan hasta grubunda (% 20.5'den % 46'ya olacak şekilde) nispeten artış gösterdiği belirtilmiştir<sup>(28)</sup>. Libya'da edinsel immün yetmezliği olan hastaları içeren bir çalışmada *E.coli* suşlarında ESBL oranı % 21 ve karbapenem duyarlılıkları % 100<sup>(9)</sup> saptanmış; Brezilya'da (916 üropatojende) ESBL pozitifliği % 7.6 ve *E.coli* dışındaki suşlarda florokinolon, nitrofurantoin, gentamisin, TMP-SMZ ve piperasilin-tazobaktama yüksek direnç oranları saptanmıştır. Karbapenemler ve amikasin bu dirençli suşlarda en etkin ajanlar olarak vurgulanmaktadır<sup>(1)</sup>. Hindistan'da 2014 yılında yayınlanan, diyabetik hastalarda komplike infeksiyonların daha sık olduğunu gösteren çalışmada; ESBL üreten *E.coli* oranının diyabeti olan grupta daha yüksek olduğu (% 48'e % 45); antibiyotik duyarlılıkları iki grupta benzer olmakla birlikte ESBL üreten suşlarda TMP-SMZ, siprofloksasin dirençlerinin yüksek olduğu, meropenem duyarlılığının (% 94 civarında) en yüksek olduğu belirtilmiştir<sup>(3)</sup>. Hindistan'da ESBL oranının % 28-65 arasında değişmektedir<sup>(27,29)</sup>. Bu direnç profili ÜSİ'lerin tedavisinde karbapenemleri tek geçerli alternatif olarak bırakmaktadır. Çoğu çalışmada karbapenem duyarlılıkları % 100 iken yakın zamandaki çalışmalarda karbapenem direncinin % 1-4.5 saptanmakta olduğu bildirilmektedir. Karbapenemler pahalı, parenteral kullanım gerektiren, metallo-beta-laktamazların ortaya çıkması ile direnç riski olan ajanlardır<sup>(3,27,29)</sup>.

Ülkemizdeki duruma bakıldığında, TMP-SMZ ve kinolonların yaygın kullanımı ile direnç oranlarının arttığı; TMP-SMZ kullanımının azalmasına bağlı olarak 1990-2000 yılları arası direnç oranlarının (% 50-70'lerden % 30-44'e) azaldığı gösterilmiş. Bununla birlikte ampirik tedavide kinolonların ilk tercih olması ve aşırı kullanımları hem ofloksasin hem de siprofloksasin direncinde artışa neden olmuştur. Çalışmalar Türkiye'de kinolonlar için 1990'larda %10'un altında olan direnç oranlarının yaygın kullanıma bağlı olarak 2000'lerde % 37'ye yükseldiğini göstermektedir<sup>(19)</sup>. 1996-2012 yılları arasında yayınlanan çalışmaların meta-analizinde, yıllar içinde



TMP-SMZ (% 26'dan % 52'ye) siprofloksasin (% 12'den % 30'a), sefepim (% 3'den % 18'e) direncinin arttığı gösterilmiş; nitrofurantoin direnç oranı (% 24'den % 9'a) ise yıllar içinde azalmıştır. Coğrafik bölgeler arası oranların homojen olmadığı vurgulanan meta-analizde; ülkemizde ampisilin (% 66), amoksisilin-klavulanik asit (% 38), TMP-SMZ (% 49) için direncin yüksek olması yoğun kullanıma ve sefazolin (% 31), sefuroksim (% 25) gibi ajanlarda yüksek direnç ise ESBL üretimine bağlanmıştır. Yatan hastalarda ampirik tedavide sık kullanılan seftriakson için direnç artışını vurgulayan yayınlarda değişik oranlar bildirilmektedir; seftriakson için direnç oranları (yedi coğrafik bölge dağılımları incelendiğinde) % 12-46 arasında değişir ve en düşük Karadeniz, en yüksek oranlar Güneydoğu Anadolu bölgesinde saptanmıştır; siprofloksasin direnci de % 16 ve 45 ile benzer profili sergiler. TMP-SMZ'de tüm bölgeler arasında yakın oranlarda (% 49-55) direnç oranı saptanmıştır. Ülkemizde, idrar izolatlarından elde edilen *E.coli* suşlarında son 10 yıl içerisinde ESBL oranları % 8'den % 28'e çıkmıştır<sup>(4)</sup>.

Üropatojenleri inceleyen çalışmalarda etken Gram pozitif bakterilerin duyarlılık oranları nispeten daha az sayıda çalışmada kısıtlı sayıda suş üzerinden değerlendirilmiştir. Enterokoklarda ampisilin direnci birçok ülkede % 7-66 arasında bildirilmekte olduğu gibi<sup>(17,21,24,30)</sup> ülkemizde de yüksektir; çeşitli çalışmalarda enterokoklarda ampisilin direnci % 40-85, yüksek düzey gentamisin direnci % 50 civarında, siprofloksasin direnci % 25-70, levofloksasin direnci % 29 saptanmıştır; üropatojenlerdeki duyarlılıkların değerlendirildiği çalışmalarda bildirilen oranlarla paraleldir<sup>(18,33,35)</sup>.

Hastalar arasında reçetesiz ve düzensiz kullanımı kadar özellikle enfeksiyonu kontrol etmek için en etkili ve en geniş antibiyotığı seçen hekimler tarafından tetiklenen kontrolsüz antibiyotik kullanımı ile direnç oranları artmaktadır<sup>(24)</sup>. Gerekmeyen durumlarda (gebelere ve GÜS girişimi planlanan hastalar gibi özel durumlar dışında asemptomatik bakteriüride) antibiyotik kullanmamak<sup>(31)</sup>, tedavi gereken durumlarda bölgesel direnç verilerini göz önünde bulundurmak direnç gelişimini önlemek adına önemlidir. Zaman içinde duyarlılık/

direnç oranlarının anlamlı olup olmadığını, güncel antimikrobik rehberlerde değişikliği belirlemeye yönelik antibiyogram çalışmalarının ne sıklıkla tekrarlanacağına yönelik net öneri olmakla birlikte devamlı sürveyans ve antimikrobik direnç oranlarının belirlenmesi ileri tedavi önerilerini belirlemede kritik rol oynar<sup>(5,22)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Abreu AG, Marques SG, Monteiro-Neto V, Gonçalves AG. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil, *Braz J Microbiol* 2013;44(2):469-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822013005000038>
2. Akoachere JF, Yvonne S, Akum NH, Seraphine EN. Etiologic profile and antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection in two Cameroonian towns, *BMC Res Notes* 2012; 5:219. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-5-219>
3. Aswani SM, Chandrashekar U, Shivashankara K, Pruthvi B. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics, *Australas Med J* 2014;7(1):29-34. <http://dx.doi.org/10.4066/AMJ.2014.1906>
4. Aykan SB, Ciftci IH. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis, *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):603-18. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.6383>
5. Bahadin J, Teo SS, Mathew S. Aetiology of community-acquired urinary tract infection and antimicrobial susceptibility patterns of uropathogens isolated, *Singapore Med J* 2011;52(6):415-20.
6. Beyene G, Tsegaye W. Bacterial uropathogens in urinary tract infection and antibiotic susceptibility pattern in jimma university specialized hospital, southwest Ethiopia, *Ethiop J Health Sci* 2011;21(2): 141-6.
7. Bissong ME, Fon PN, Tabe-Besong FO, Akenji TN. Asymptomatic bacteriuria in diabetes mellitus patients in southwest Cameroon, *Afr Health Sci* 2013;13(3):661-6.
8. Boyd LB, Atmar RL, Randall GL, Hamill RJ, Steffen D, Zechiedrich L. Increased fluoroquinolone resistance with time in *Escherichia coli* from >17,000 patients at a large county hospital as a function of culture site, age, sex, and location, *BMC Infect Dis* 2008;8:4.

- <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-8-4>
9. Buzayan MM, El-Garbulli FR. Detection of ESBL and AmpC-lactamases producing in uropathogen *Escherichia coli* isolates at Benghazi Center of Infectious Diseases and Immunity, *Int J Curr Microbiol App Sci* 2014;3(2):145-53.
  10. Caccamo M, Perilli M, Celenza G, Bonfiglio G, Tempera G, Amicosante G. Occurrence of extended spectrum beta-lactamases among isolates of Enterobacteriaceae from urinary tract infections in southern Italy, *Microb Drug Resist* 2006;12(4):257-64.  
<http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2006.12.257>
  11. Cek M, Tandođdu Z, Wagenlehner F et al. Health-care-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients-a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010, *World J Urol* 2014;23.  
<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8229.108180>
  12. Dash M, Padhi S, Mohanty I, Panda P, Parida B. Antimicrobial resistance in pathogens causing urinary tract infections in a rural community of Odisha, India, *J Family Community Med* 2013; 20(1):20-6.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060497>
  13. Den Heijer CD, Penders J, Donker GA, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The importance of gender-stratified antibiotic resistance surveillance of unselected uropathogens: a Dutch Nationwide Extramural Surveillance study, *PLoS One* 2013; 8(3):e60497.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060497>
  14. Ghadage DP, Nale SS, Kamble DS et al. Study of Aetiology and Anti-biogram of uropathogens in children-a retrospective analysis, *J Clin Diagn Res* 2014;8(1):20-2.
  15. Ghorbani A, Ehsanpour A, Roshanzamir N, Omidvar B. Alterations in antibiotic susceptibility of urinary tract infection pathogens, *J Nephropathol* 2012;1(1):43-8.  
<http://dx.doi.org/10.5812/jnp.8>
  16. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq257>
  17. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis, *Clin Infect Dis* 2001;33(1):89-94.  
<http://dx.doi.org/10.1086/320880>
  18. Kalaycı O, Yurtsever SG, Gungor S, Uzun B, Kurultay N. İdrar örneklerinden izole edilen enterokokların in vitro antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi, *Klinik Derg* 2011;24(2):105-7.  
<http://dx.doi.org/10.5152/kd.2011.25>
  19. Karaca Y, Coplu N, Gozalan A, Oncul O, Citil BE, Esen B. Co-trimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 10 years, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(1):75-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.03.012>
  20. Katsarolis I, Poulakou G, Athanasia S et al. Acute uncomplicated cystitis: from surveillance data to a rationale for empirical treatment, *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(1):62-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.08.018>
  21. Mandal J, Acharya NS, Buddhapriya D, Parija SC. Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*, *Indian J Med Res* 2012;136(5):842-9.
  22. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs), *Can J Urol* 2012;19(Suppl 1):42-8.
  23. McQuiston Haslund J, Rosborg Dinesen M, Sternhagen Nielsen AB, Llor C, Bjerrum L. Different recommendations for empiric first-choice antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections in Europe, *Scand J Prim Health Care* 2013;31(4):235-40.  
<http://dx.doi.org/10.3109/02813432.2013.844410>
  24. Mishra MP, Debata NK, Padhy RN, Rosenthal VD. Surveillance of multidrug resistant uropathogenic bacteria in hospitalized patients in Indian, *Asian Pac J Trop Biomed* 2013;3(4):315-24.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60071-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60071-4)
  25. Odongo CO, Anywar DA, Luryamamoi K, Odongo P. Antibigrams from community-acquired uropathogens in Gulu, northern Uganda--a cross-sectional study, *BMC Infect Dis* 2013;13:193.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-193>
  26. Onoh R, Umeora O, Egwuatu V, Ezeonu P, Onoh T. Antibiotic sensitivity pattern of uropathogens from pregnant women with urinary tract infection in Abakaliki, Nigeria, *Infect Drug Resist* 2013;6:225-33.  
<http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S46002>
  27. Pai KB, Rai R, Sanjeev H, Karnaker VK, Prasad K. Nitrofurantoin: an alternative therapy for uncomplicated cystitis in the era of antimicrobial resistance, *J Clin Diagn Res* 2011;5(5):964-6.
  28. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M et al. Do we really

- know the prevalence of multi-drug resistant *Escherichia coli* in the territorial and nosocomial population? *Urol Ann* 2013;5(1):25-9.  
<http://dx.doi.org/10.4103/0974-7796.106962>
29. Prakash D, Saxena RS. Distribution and antimicrobial susceptibility pattern of bacterial pathogens causing urinary tract infection in urban community of Meerut city, India, *ISRN Microbiol* 2013: 749629.
30. Schmiemann G, Gágyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice--an observational study, *BMC Urol* 2012;12:33.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2490-12-33>
31. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review, *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(21):361-7.
32. Shaifali I, Gupta U, Mahmood SE, Ahmed J. Antibiotic susceptibility patterns of urinary pathogens in female outpatients, *N Am J Med Sci* 2012;4(4):163-9.  
<http://dx.doi.org/10.4103/1947-2714.94940>
33. Terek GE, Başoğlu T. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobik duyarlılık profilinin incelenmesi, *Ege Journal of Medicine* 2013;52(3):136-40.
34. Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 3):67-80.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01398.x>
35. Yavuz TM, Şahin İ, Öztürk E, Behçet M, Kaya M. Hastane kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Enterococcus* türlerinin insidansı ve antibiyotik direnç profilleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006;36(4):195-9.
36. Zheng B Qiao, Chen S et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study, *BMJ Open* 2013;3(12):e004157.