



Birinci Basamak Sağlık Merkezlerinde Toplum Kökenli Alt Üriner Sistem Enfeksiyonları: Etkenler ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları

Community Acquired Lower Urinary Tract Infections in Primary Care: Causative Agents and Antimicrobial Susceptibility

Dilek ARMAN¹, Canan AĞALAR², Murat DİZBAY¹, Özlem GÜZEL TUNÇCAN¹, Derya TOZLU KETEN¹, Gökhan AYGÜN³, Özlem TÜNGER⁴, Neşe DEMİRTÜRK⁵, Dilara İNAN⁶, Cüneyt ÖZAKIN⁷, Yaşar BAYINDIR⁸, Ayhan AKBULUT⁹, Mehmet BAKIR¹⁰, İftihar KÖKSAL¹¹, Mehmet Ali ÖZİNEL¹², Nefise ÖZTOPRAK¹³, Elif AKTAŞ¹³, Yeşim ALPAY¹⁴

- ¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- ¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey
- ² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
- ² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Kırıkkale, Kırıkkale, Turkey
- ³ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ³ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Cerrahpaşa Medicine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey
- ⁴ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
- ⁴ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Celal Bayar, Manisa, Turkey
- ⁵ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
- ⁵ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Afyon Kocatepe, Afyonkarahisar, Turkey
- ⁶ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
- ⁶ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Akdeniz, Antalya, Turkey
- ⁷ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
- ⁷ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Uludag, Bursa, Turkey
- ⁸ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
- ⁸ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Inonu, Malatya, Turkey
- ⁹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
- ⁹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Fırat, Elazig, Turkey
- ¹⁰ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye
- ¹⁰ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey

- ¹¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
¹¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Karadeniz Technical, Trabzon, Turkey
- ¹² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
¹² Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey
- ¹³ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
¹³ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Zonguldak Karaelmas, Zonguldak, Turkey
- ¹⁴ Gaziantep Av. Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye
¹⁴ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Gaziantep Av. Cengiz Gokcek State Hospital, Gaziantep, Turkey

ÖZET

Giriş: Bu çalışmanın amacı; toplum kökenli alt üriner sistem enfeksiyonu (TKA-ÜSE) semptomlarıyla birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastalardaki etken profilini saptamak ve üriner *Escherichia coli* izolatlarının oral antibiyotiklere duyarlılıklarını tespit ederek birinci basamak hekimlere tedavi seçiminde yardımcı olmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma Mayıs 2009-Temmuz 2009 tarihleri arasında Türkiye'de yedi coğrafik bölgeden 13 ildeki 55 birinci basamak sağlık merkezinde gerçekleştirilmiştir. Başvuru yakınmaları arasında ateş yer almayan ancak sık idrara çıkma, gece idrara çıkma, idrarda yanma, karında hassasiyet, idrarda bulanıklık ve idrarda koku belirtilerinden en az ikisinin yer aldığı ve idrar tetkikinde piyüri saptanan erişkin hastalar çalışmaya alınmıştır. İdrar örneklerinin alımı ve hasta bilgilerinin kaydı birinci basamak sağlık merkezlerinde yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 400 hasta alınmıştır. Hastaların 175 (%43.8)'inde etken patojen üretilmiştir. En sık izole edilen etken *E. coli* (%62.8) olmuştur. *E. coli* izolatları arasında en düşük direnç oranları nitrofurantoin (%0.9) ve fosfomisin (%3.6) için, en yüksek direnç oranları ise trimetoprim-sülfametoksazol (%43.6) ve amoksisilin-klavulanik asit (%41) için saptanmıştır. Kinolonlardan, siprofloksasin için %23.6, levofloksasin için %21 direnç saptanmıştır. *E. coli* suşlarında siprofloksasinin MIC_{50} ve MIC_{90} değerleri 0.015 ve 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, levofloksasinin ise 0.06 ve 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olarak saptanmıştır. Son üç ayda antibiyotik kullanımı öyküsü olan hastalarda kinolon direnci anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). İzole edilen 110 *E. coli* suşunun 15 (%13.6)'ı genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif. GSBL pozitif suşlarda saptanan kinolon direnci (%53.3), GSBL negatif (%15.8) suşlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p = 0.002$).

Sonuç: TKA-ÜSE'lerde en sık etken *E. coli* olup, en düşük duyarlılık oranları nitrofurantoin ve fosfomisin için saptanmıştır. Kinolonlara direnç $> \%20$ olarak saptanmıştır. Çalışmamız ülkemiz için TKA-ÜSE'lerin etken profili ve antibiyotik duyarlılıkları hakkında bilgi sağlamakta ve ÜSE'lerin birinci basamakta uygun tedavisi için ışık tutabilecek değerler veriler içermektedir.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, *Escherichia coli*, toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar, antimikrobiyal ilaç direnci

Geliş Tarihi: 29.05.2012 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 05.07.2012 • **Yayınlanma Tarihi:** 15.09.2012

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to determine the causative agents of community-acquired lower urinary tract infections (CALUTIs) in primary care. We also aimed to evaluate the antimicrobial susceptibility rates of urinary *Escherichia coli* isolates to various oral antibiotics and to assist primary care physicians with antibiotic selection.

Materials and Methods: The study was performed in 55 primary care centers in 13 cities between May and July 2009. Adult patients with at least two of dysuria, pollakiuria, nocturia, suprapubic tenderness, or blurred urine symptoms, but not fever, were included in the study. Urinary samples were obtained and patient data were recorded at the primary care centers.

Results: Totally, 400 patients were enrolled. In 175 (43.8%) patients, urine cultures yielded a urinary pathogen. The most frequently encountered pathogen was *E. coli* (62.8%). Among *E. coli* isolates, the lowest resistance rates were detected for nitrofurantoin (0.9%) and fosfomycin (3.6%) and the highest for trimethoprim/sulfamethoxazole (43.6%) and amoxicillin/clavulanate (41%). Resistance rates to quinolones were 23.6% for ciprofloxacin and 21% for levofloxacin. Minimum inhibitory concentration (MIC_{50} and MIC_{90} values for ciprofloxacin and levofloxacin were 0.015 and 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 0.06 and 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. Quinolone resistance was significantly higher in patients who received an antimicrobial treatment within the last three months ($p < 0.001$). Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) positivity was detected in 15 of 110 (13.6%) *E. coli* isolates. Quinolone resistance was significantly higher among ESBL positive than ESBL negative strains (53.3% vs. 15.8%, $p = 0.002$).

Conclusion: In conclusion, the most frequent causative agent in CALUTIs was *E. coli*. The lowest resistance rates among *E. coli* isolates were detected for nitrofurantoin and fosfomycin. Resistance rates to quinolones were over 20% in our study. Our

study provides important data about the causative agents and their antibiotic susceptibilities and also contains valuable data for rational antibiotic usage in the treatment of CALUTI in Turkey.

Key words: Urinary tract infections, *Escherichia coli*, community-acquired infections, antimicrobial drug resistance

Received: 29.05.2012 • **Accepted:** 05.07.2012 • **Published:** 15.09.2012

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) en sık görülen toplum kökenli enfeksiyonlardandır. Tedavisinde de sıklıkla birinci basamak sağlık kuruluşlarında, idrar kültürü istenmeden çeşitli oral antibiyotikler başlanmakta ve bu tedavi genellikle ampirik olarak yapılmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin ampirik tedavinin düzenlenebilmesi için, ülkelerin kendi bölgelerine göre etkenlerini belirlemeleri ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarını bilmeleri gerekmektedir.

Toplum kökenli alt üriner sistem enfeksiyonları (TKA-ÜSE)'nin ampirik tedavisinde sıklıkla oral antibiyotikler olarak kinolonlar, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), nitrofurantoin, fosfomisin, ikinci ve üçüncü kuşak oral sefalosporinler yer almaktadır. Ampisilin ve TMP-SMZ'de son yıllardaki direnç artışı nedeniyle özellikle ülkemizde kinolonlar en sık kullanılan antibiyotikler haline gelmişlerdir.

Günümüzde, dünyanın birçok yerinde olduğu gibi ülkemizde de antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımına bağlı olarak TKA-ÜSE etkenleri arasında oral antibiyotiklere direnç oranlarında artış gözlenmektedir. Ülkemizden yapılan çalışmalar kısıtlı sayıda olup daha çok bölgesel veri niteliğindedir ve bu konuda düzenli sürveyans verileri bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar ise sadece ikinci veya üçüncü basamak hastanelerde gerçekleştirilmiş olup birinci basamak sağlık hizmetlerinde karşılaşılan hasta grubunu yeterince kapsamaktadır^[1-4].

Bu çalışmanın amacı; Türkiye'nin çeşitli coğrafi bölge ve şehirlerinde birinci basamak sağlık kuruluşlarına ÜSE semptomlarıyla başvuran hastalardaki etken profilini ve antimikrobiyal direnç durumunu saptamak, TKA-ÜSE'nin ampirik tedavi seçiminde hekimlere yardımcı olmaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Mayıs 2009-Temmuz 2009 tarihleri arasında 13 farklı ildeki çalışma merkezi ile 55 birinci basamak sağlık merkezinde gerçekleştirilmiştir.

Birinci basamak sağlık merkezine başvuran > 16 yaş, 400 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Başvuru yakınmaları arasında ateş yer almayan ancak sık idrara çıkma, gece idrara çıkma, idrarda yanma, karında hassasiyet, idrarda bulanıklık ve idrarda koku belirtilerinden en az ikisinin yer aldığı ve idrar tetkikinde piyüri saptanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların alta yatan hastalıkları (diabetes mellitus, inkontinans, böbrek yetmezliği, immünyetmezlik), risk faktörü olarak son altı ayda geçirilmiş ÜSE öyküsü ve sayısı, son üç ayda antibiyotik kullanımı ve hangi antibiyotiği kullandığı, gebelik veya emzirme öyküsü, son bir yılda hastanede yatış öyküsü sorgulandı. Bu bilgilerle birlikte hekimin hastaya reçetelediği antibiyotik her hasta için ayrı formlara kaydedilmiştir. Komplike üriner enfeksiyon tanımı için diabetes mellitus, immünyetmezlik, gebelik, > 65 yaş, üriner sistemde yapısal anomali veya obstrüksiyonu, antibiyotik kullanım öyküsü, böbrek fonksiyon bozukluğu ve sık rastlanmayan patojen izolasyonu kriterleri uygulanmıştır^[5,6].

ÜSE semptomları ile birinci basamak sağlık merkezine başvuran hastalardan alınan steril orta akım idrar örneklerinden Dip Slide® (Oxoid, UK) kullanılarak mikrobiyolojik örnekleme yapılmıştır. Ayrıca, tam idrar tetkiki (strip ile) yapılmıştır. Aynı merkezde doldurulan formlarla birlikte ekimi gerçekleştirilmiş olan Dip Slide örnekleri iki saat içinde merkezin bağlı olduğu il merkezindeki ikinci basamak çalışma merkezi olan üniversite veya araştırma hastanesi laboratuvarlarına ulaştırılmıştır.

İkinci basamak çalışma merkezinde Dip Slide örneklerinin 24-48 saatlik inkübasyonu sonunda enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları tarafından üreme yoğunluğu semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Kit içeriğinde yer alan üreme yoğunluğu değerlendirme kılavuzuna göre saptanan yoğunluklar hasta formlarına kaydedilmiştir. İzole edilen bakteriler Microbank® tüplerine pasajlanarak toplu olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarına ulaştırılmıştır. Burada tüm mikroorganizmaların identifikasyonu

nu konvansiyonel biyokimyasal yöntemlerin yanı sıra BBL Crystal Enteric-Nonfermentatif ID Kit sistemi (Beckton-Dickinson, USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Koagülaz negatif stafilkoklar (KNS)'da novobiyosin duyarlılığı bakılarak dirençli olanlar *Staphylococcus saprophyticus* olarak değerlendirilmiştir. Üreme yoğunluğu açısından gram-pozitif etkenlerde $> 10^4$ kob/mL, gram-negatif etkenlerde ise $\geq 10^3$ kob/mL anlamlı olarak kabul edilmiştir^[6,7]. Antibiyotik duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" standartlarına göre disk difüzyon yöntemiyle; levofloksasin ve siprofloksasin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) düzeyleri M.I.C. Evaluator (Oxoid) stripleri kullanılarak belirlenmiştir. Kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25923 kullanılmıştır. Enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığını göstermek için çift disk sinerji testi yapılmıştır^[8].

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Fisher's ki-kare testinden yararlanılmıştır. $p < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada yer alan 400 hastanın yaş ortalaması 39.40 ± 16.26 (16-82 yaş) yıl olup, 333 (%83.25)'ü kadın, 67 (%16.75)'si erkekti. Çalışmaya alınan hastaların illere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 386 (%96.5)'si evde, ikisi yurtda, 12'si diğer (huzurevi, misafirhane, otel) yerlerde yaşamaktaydı.

Altta yatan hastalıklar irdelendiğinde hastalar arasında immünyetmezliği olan olgu yoktu; 38 (%9.5) hastada diabetes mellitus, 44 (%11) hastada inkontinans, 25 (%6.25) hastada böbrek yetmezliği mevcuttu. Yedi hastada ise gebelik veya emzirme söz konusu idi. Buna göre olguların 96 (%24)'sı komplike, 304 (%76)'ü komplike olmayan alt ÜSE olarak değerlendirildi. Yirmi üç (%10.5) hastanın son bir yılda hastanede yatış öyküsü mevcuttu. Hastaların 161 (%40.2)'inde ≥ 1 ÜSE atağı geçirme öyküsü bulunmaktaydı. Dört yüz hastanın 76 (%19)'sında ise son altı ay içinde ÜSE geçirme öyküsü vardı. Hastaların 121 (%30.25)'i son üç ayda antibiyotik kullanımı tanımlamaktaydı. En sık kullanılan antibiyotikler ise kinolonlar (%31.4) olup bunu sırasıyla sefalosporinler (%19) ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar (%15.7) takip etmiştir.

Başvuru sırasında en sık saptanan semptomlar sırasıyla sık idrara çıkma ve idrar yaparken yanma idi

(Tablo 2). Otuz yedi (%9.25) hastada sorgulanan tüm yakınmalar mevcuttu. Dört yüz olgunun 262'sinde idrar kültüründe üreme saptanmıştır, ancak kontaminasyon ve kolonizasyon olarak değerlendirilenler çıkarıldığında bunların sadece 175 (%43.75)'i etken olarak kabul edilmiştir (Tablo 3).

Çalışmada izole edilen *E. coli* suşları arasında kullanılan antibiyotiklere direnç durumları Tablo 4'te gösterilmiştir. *E. coli* suşlarında siprofloksasinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri 0.015 ve 32 µg/mL, levofloksasin ise 0.06 ve 16 µg/mL olarak saptanmıştır. Siprofloksasine

Tablo 1. Üriner enfeksiyon semptomlarıyla başvuran hastaların illere ve bölgelere göre dağılımı*

Bölgeler (hasta sayısı)	İllere göre hasta sayısı (%)
İç Anadolu Bölgesi (n= 98)	Afyon: 33 (%8.25)
	Ankara: 39 (%9.75)
	Sivas: 26 (%6.5)
Akdeniz Bölgesi (n= 33)	Antalya: 33 (%8.25)
	Marmara Bölgesi (n= 75)
Doğu Anadolu Bölgesi (n= 65)	İstanbul: 42 (%10.5)
	Elazığ: 32 (%8)
Güneydoğu Anadolu Bölgesi (n= 20)	Malatya: 33 (%8.25)
	Gaziantep: 20 (%5)
Ege Bölgesi (n= 60)	İzmir: 25 (%6.25)
	Manisa: 35 (%8.75)
Karadeniz Bölgesi (n= 49)	Trabzon: 25 (%6.25)
	Zonguldak: 24 (%6)

* Toplam hasta sayısı 400.

Tablo 2. Üriner sistem enfeksiyonu olgularında başvuru sırasında saptanan şikayetler

Şikayetler	Sayı (%)
Sık idrara çıkma	313 (%78.2)
Gece idrara çıkma	209 (%52.2)
Dizüri	263 (%65.7)
Karında hassasiyet	211 (%52.75)
İdrarda bulanıklık	187 (%46.7)
İdrarda koku	145 (%36.25)

Tablo 3. Ürener sistem enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen 175 mikroorganizmanın dağılımı

Ürener etkenler	Sayı (%)
<i>Escherichia coli</i>	110 (%62.8)
Koagülaz-negatif staflokok	43 (%24.5)
<i>Enterococcus spp.</i>	6 (%3.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (%3.4)
<i>Candida spp.</i>	3 (%1.7)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (%1.14)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (%1.14)
<i>Streptococcus spp.</i>	2 (%1.14)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (%0.5)

Tablo 4. İzole edilen *Escherichia coli* suşlarının çalışılan antibiyotiklere direnç durumları (n= 110)

Antibiyotik	Direnç (%)
Trimetoprim-sülfametoksazol	%43.6
Amoksisilin-klavulanik asit	%41
Sefksim	%31
Siprofloksasin	%23.6
Levofloksasin	%21
Fosfomisin	%3.6
Nitrofurantoin	%0.9

dirençli olan 23 *E. coli* izolatının 20'si levofloksasine de dirençli, üçü ise orta duyarlı olarak saptanmıştır. Geri kalan 87 suşun hepsi her iki antibiyotiğe de duyarlı bulunmuştur. Antibiyotik kullanımı öyküsü olan hastalarda kinolon direnci anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Komplike ve komplike olmayan ÜSE etkenleri arasında kinolon direnci açısından fark saptanmamıştır ($p = 0.257$).

İzole edilen 110 *E. coli* suşunun 15 (%13.6)'i GSBL pozitif. GSBL pozitif ve negatif *E. coli* suşları arasında önceden antibiyotik kullanımı veya hastaneye yatış öyküsü açısından fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). GSBL

pozitif suşlarda [8/15 (%53.3)] saptanan kinolon direnci, GSBL negatif suşlardan [15/95 (%15.8)] anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p = 0.002$). GSBL pozitif olanlarda TMP-SMZ direnci negatif olan suşlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p = 0.026$). Fosfomisin ve nitrofurantoin direnç durumları açısından GSBL pozitif ve negatif suşlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.177$).

Çalışmada *Klebsiella* izolatları arasında kinolonlara, fosfomisine ve nitrofurantoin direnç saptanmamıştır. *Klebsiella pneumoniae*'de GSBL pozitifliği saptanmamıştır.

Çalışmada 43 hastada KNS'ler etken olarak izole edilmişlerdir. Bu suşların dokuzu *S. saprophyticus* olarak tanımlanmıştır. *S. saprophyticus* ile diğer KNS'ler arasında cinsiyet, komplike olma durumu, ileri yaş, altta yatan hastalık varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Birinci basamak hekimleri tarafından başvuran 400 hastanın 198 (%49.5)'ine ampirik olarak tedavi başlandığı bildirilmiştir. Etken izole edilen 175 hastanın 87 (%49.7)'sine, üremesi olmayan 225 hastanın ise 111 (%49.3)'üne ampirik tedavi başlanmıştır. Bu hastalarda reçetelenen antibiyotikler levofloksasin 124 (%31), siprofloksasin 34 (%8.5), sefalosporin 16 (%4), fosfomisin 16 (%4), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü 4 (%1), aminoglikozid 3 (%0.75), nitrofurantoin 2, TMP-SMZ ve metanamin birer hasta olarak saptanmıştır. Etken izole edilen ve ampirik tedavi başlanan 87 hastanın tedavileri duyarlılık test sonuçlarına göre değerlendirildiğinde 19 (%21.8)'u uygunsuz tedavi olarak belirlenmiştir. *E. coli* izole edilen 110 hastanın 61 (%55.4)'ine ampirik tedavi başlanmış olup bu tedavilerin 12 (%19.7)'si uygunsuz olarak belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de TKA-ÜSE'lerin tedavileri genellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında ampirik olarak yapılmaktadır. Ampirik tedavinin planlanmasında etkenler ve direnç durumlarına yönelik epidemiyolojik verilerin bilinmesi gereklidir. Çalışmamızda yedi coğrafik bölgeden 13 ilde ve 55 birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastaların verileri incelenmiş ve ülkemizde TKA-ÜSE'lerin etkenleri ve direnç profilleri hakkında veriler elde edilmiştir. Çalışmamızın en önemli özelliği birinci basamak sağlık merkezlerinde gerçekleştirilmiş olması ve toplumun

çeşitli sosyokültürel kısımlarından hastaları içermesidir. Ülkemizde TKA-ÜSE'lerle ilgili yapılan çalışmalar genellikle ikinci ya da üçüncü basamak sağlık kuruluşlarının polikliniklerine başvuran hastalarda gerçekleştirilmiş olup, birinci basamak sağlık hizmetlerinde karşılaşılan hasta grubunu yeterince kapsamamaktadır. Tahmin edileceği gibi *E. coli* TKA-ÜSE'lerin en sık nedenidir ve çalışmamızda olguların %62.8'inden etken olarak izole edilmiştir. Benzer sonuçlar ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçlarında da gözlenmektedir. Türkiye'de de yapılan farklı çalışmalarda, TKA-ÜSE'lerde beklenildiği üzere en sık etken olarak *E. coli* (%48.8-90) saptanmıştır^[4,9,10]. Dünyada yapılan çeşitli çalışmalarda da benzer şekilde TKA-ÜSE etkeni olarak *E. coli* en sık izole edilen etken (%48.4-68.8) olmaya devam etmektedir^[11-13]. Sonuç olarak ister sağlık ocaklarında ister hastanelerde gerçekleştirilmiş olsun *E. coli* en sık TKA-ÜSE etkeni olarak görünmektedir ve ampirik tedavi planlanırken ilk akla gelmesi gereken etkindir.

Çalışmamızda *E. coli*'den sonra ikinci sıklıkta izole edilen etken %24.5 ile KNS'lerdir. Toplum kökenli ÜSE'lerde KNS'ler genellikle ikinci ve üçüncü sırada yer almakla birlikte çalışmamızdaki oranlar beklenenden yüksek olarak saptanmıştır. KNS oranları çeşitli yayınlarda komplike olmayan ÜSE'lerde %1.1-10 arasında bildirilmektedir^[5,10,13]. 2003 yılında yayınlanan bir derlemede TKA-ÜSE'de en sık etkenin *E. coli* olduğu, ikinci en sık etkenin de %10-15 oranında *S. saprophyticus* olduğu belirtilmiştir^[5]. Bizim çalışmamızda ise KNS izolatlarının ancak 9 (%21)'u *S. saprophyticus* olarak tanımlanmıştır. *S. saprophyticus* ile diğer KNS'ler arasında cinsiyet, komplike olma durumu, ileri yaş ve altta yatan hastalık varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. *S. saprophyticus* dışında diğer KNS'lerin de toplum kökenli ÜSE'lerde rol oynayabileceği akıldaki tutulmalıdır.

TKA-ÜSE etkenlerinde antimikrobiyal direnç oranları son yıllarda artış göstermektedir. Türkiye'de yapılan TKA-ÜSE çalışmalarında *E. coli*'nin direnç durumu kinolonlar için %7-39, TMP-SMZ için %26-43, amoksisilin-klavulanik asit için %11-26, nitrofurantoin için %0-5 olarak saptanmıştır^[1,2,9,14]. Direnç oranları çalışılan yıla ve bölgeye göre farklılık göstermektedir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalardan yüksek saptanan direnç oranları, direnç artışına işaret etmektedir.

Genel olarak, çalışmalarda kinolon direnci %20'lerin altında iken, Taşbakan ve arkadaşlarının yaptıkları TKA-ÜSE çalışmasında 72 *E. coli* suşunda siprofloksasin direnci %39 olarak saptanmıştır^[2]. Aynı çalışmada TMP-SMZ direnci ise %43 olarak bulunurken, fosfomisine direnç saptanmamıştır. Dünyada yapılan çalışmalarda da ülkemizdekine benzer şekilde çok değişik rakamlar bulunmaktadır. Kanada ve 16 Avrupa ülkesinde 252 toplum sağlığı merkezinde gerçekleştirilen komplike olmayan ÜSE'lerin irdelendiği çalışmada, 2478 *E. coli* izolatı arasında ampisilin direnci %29.8, TMP-SMZ direnci %14.8, siprofloksasin direnci %2.3, nitrofurantoin direnci %1.2 ve fosfomisin direnci %0.7 olarak saptanmıştır^[15]. 2003-2006 yıllarında dokuz Avrupa ülkesi ve Brezilya'da 63 merkezde gerçekleştirilen ve komplike olmayan ÜSE etkenlerindeki direnç durumunu inceleyen ARESC çalışmasında ise nitrofurantoin ve fosfomisin dışındaki antibiyotiklerde direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu çalışmada izole edilen 2315 *E. coli* izolatında direnç oranları ampisilin için %48.3, TMP-SMZ için %29.4, siprofloksasin için %8.1, nitrofurantoin için %1.6 ve fosfomisin için %0.6 olarak bulunmuştur^[16]. Direnç oranlarının çok yüksek olduğu Hindistan'da toplum kökenli ÜSE etkeni *E. coli* izolatları arasında ampisilin, TMP-SMZ, siprofloksasin ve nitrofurantoin direnci sırasıyla %76, %75, %69 ve %80 olarak saptanmıştır^[11]. Bizim çalışmamızda izole edilen *E. coli* suşlarında antibiyotiklere direnç oranları amoksisilin-klavulanik asit için %41, TMP-SMZ için %43.6, sefiksim için %31 olarak saptanmıştır. Kinolonlar için saptanan direnç oranları %20'ler civarında olup, siprofloksasin için %23.6, levofloksasin için %21 olarak bulunmuştur. En düşük direnç oranları ise nitrofurantoin (%0.9) ve fosfomisin (%3.6) için saptanmıştır.

Daha önceden maliyet etkinlik açısından toplum kökenli ÜSE'lerde kültür ve antibiyotik duyarlılık testi önerilmemekteydi^[17]. Ancak çalışmamızda TKA-ÜSE etkenleri arasında hem KNS gibi mikroorganizmaların daha sık izole edilmesi nedeniyle hem de izole edilen *E. coli* izolatları arasında TMP-SMZ, ampisilin ve kinolon direncinin %20'lerin üzerinde olması nedeniyle kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Üropatojen *E. coli* izolatları arasında GSBL varlığı, oral olarak kullanılan penisilinlere ve sefalosporinlere

direnç oluşturmalarının yanı sıra bu izolatlar arasında diğer grup antibiyotiklere de direnç oranlarının yüksek olması nedeniyle klinik uygulamada sorun oluşturmaktadır. Çalışmamızda izole edilen *E. coli* suşunun %13.6'sı GSBL pozitif olarak saptanmıştır. GSBL pozitif suşlarda saptanan kinolon ve TMP-SMZ direnci GSBL negatif olanlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.026$). Fosfomisin ve nitrofurantoin direnç açısından GSBL pozitif ve negatif suşlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.177$). Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda üriner enfeksiyon etkeni *E. coli* izolatları arasında GSBL pozitiflik oranları %5-26 arasında saptanmıştır^[1,3,9]. Azap ve arkadaşları toplum kökenli ÜSE etkeni üropatojenik *E. coli* izolatları arasında GSBL pozitifliğini komplike olmayan olgularda %6.3, komplike olgularda %17.4 olarak saptamışlardır^[18].

ÜSE tedavisinde klinik olarak etkinlik göstermesi beklenen antibiyotiklerin idrarda yeterli konsantrasyona erişmesi beklenir. Florokinolonlar, aminoglikozidler, beta-laktamlar ve TMP-SMZ hem farmakokinetik özellikleri hem de gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri içeren geniş bir spektruma sahip olmaları nedeniyle ÜSE'lerin tedavisinde tercih edilen antibakteriyel ajanlardır^[19]. Florokinolonlar içinde levofloksasin diğer kinolonlara göre gram-pozitiflere daha etkili olup daha az direnç seleksiyonuna neden olmaktadır^[20]. Subinhibitör konsantrasyonlarda dahi *E. coli*'nin üroepitelial hücrelere yapışma kapasitesini azaltmaktadır^[21]. Levofloksasinin üriner konsantrasyonu siprofloksasin, moksifloksasin ve diğer kinolonlardan daha yüksektir^[22]. Çalışmamızda istatistiksel fark olmamakla birlikte levofloksasin direnci (%21), siprofloksasinden (%23.6) daha düşük saptanmıştır. Gram-pozitiflere etkinliği ve üriner konsantrasyonu göz önüne alındığında levofloksasinin de siprofloksasin gibi üriner enfeksiyonların tedavisinde uygun bir seçenek olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda fosfomisin (%0.9) ve nitrofurantoin (%3.6) direnç oranları en düşük iki antibiyotik olarak belirlenmiştir. Fosfomisin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin çoğuna bakterisidal etki gösterir. İdrarda yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmesi, toksisitesinin ve diğer antibiyotiklerle çapraz direncinin düşük olması nedeniyle komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir ajandır^[23]. Çalışmamızda bu iki ajana direncin düşük

olması nedeniyle toplum kökenli ÜSE'lerin ampirik tedavisinde güvenle kullanılacakları düşünülmüştür.

Bu çalışmada ÜSE şikayetleriyle başvuran hastaların yaklaşık %50'sine birinci basamak hekimleri tarafından ampirik olarak tedavi başlandığı belirlenmiştir. Kültür sonucuna göre hem üremesi olan hem de olmayan hastaların yaklaşık %50'sine ampirik tedavi başlandığı saptanmıştır. Hekimler tarafından reçete edilen antibiyotiklerin %22'sinin kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre uygunsuz olduğu görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 225 (%56)'inde idrar kültüründe üreme olmamıştır veya kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Bu durum birinci basamak kuruluşlarda ÜSE tanısı imkanlarının yeterli olmaması nedeniyle en ufak bir semptom varlığında yanlışlıkla ÜSE tanısı konulduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bu hastaların bir kısmında önceden antibiyotik kullanılmış olması da kültür negatifliği ile ilişkili olarak düşünülmüştür.

Ülkemizde toplum kökenli ÜSE'lerin tedavisi konusunda özellikle birinci basamak hekimlerine yardımcı olabilecek bir kılavuz bulunmamaktadır. Gerek kullanılan antibiyotik uygunsuzluğu, gerekse saptanan direnç oranları böyle bir kılavuzun oluşturulması için hem ulusal hem de bölgesel düzeyde toplum kökenli ÜSE'lerin etken profilinin ve antibiyotik duyarlılık durumlarının bilinmesi açısından gereklidir. Çalışmamız kılavuz oluşturulurken ışık tutabilecek etken profili ve direnç oranları açısından değerli veriler içermektedir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı her ne kadar yedi farklı bölgeden 13 merkezi kapsamakla birlikte ülkeyi temsil etme potansiyelinin sınırlı olmasıdır. Bu nedenle bu tür çok merkezli surveyans çalışmalarının daha geniş kapsamlı olarak ve düzenli aralıklarla yapılması uygun olacaktır.

Sonuç olarak; toplum kökenli ÜSE'lerde en sık etken *E. coli* olup, en düşük duyarlılık oranları nitrofurantoin ve fosfomisin için saptanmıştır. Kinolonlara direnç > %20 olarak saptanmıştır. Uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesi açısından hem ulusal hem de bölgesel düzeyde toplum kökenli ÜSE'lerin etken profilinin ve antibiyotik duyarlılık durumlarının bilinmesi önemlidir. Çalışmamız ülkemiz için toplum kökenli ÜSE'lerin etken profili ve antibiyotik duyarlılıkları hakkında bilgi sağlamak ve ÜSE'lerin birinci basamakta uygun tedavisi için ışık tutabilecek değerli veriler içermektedir.

KAYNAKLAR

1. Ertuğrul B, Çolak N. İdrardan izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM* 2004; 18: 161-5.
2. Taşbakan M, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *ANKEM* 2004; 18: 216-9.
3. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *ANKEM* 2009; 23: 172-6.
4. Savaş L, Güvel S, Turunç T, Savaş N, Arslan H. Toplum kökenli ve nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 2003; 29: 95-100.
5. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 303-32.
6. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259-66.
7. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982; 307: 463-8.
8. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th ed. Informational Supplement, M100-S15. Wayne (PA): CLSI, 2005.
9. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 914-8.
10. Yıldırım M, Şahin İ, Gülcan A, Özdemir D ve ark. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu olan çocuk ve yetişkin hastalardan izole edilen üropatojenler ve antimikrobik duyarlılıkları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2010; 30: 533-8.
11. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in JNMC Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007; 23: 4.
12. Bours PH, Polak R, Hoepelman AI, Delgado E, Jarquin A, Matute AJ. Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e770-4.
13. Kashaf N, Djavaid GE, Shahbazi S. Antimicrobial susceptibility patterns of community-acquired uropathogens in Tehran, Iran. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4: 202-6.
14. Alım A, Oğuzkaya-Artan M. Sağlık ocaklarına başvuran üriner sistem enfeksiyonu ön tanılı hastalardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Enfeksiyon Derg* 2008; 22: 83-5.
15. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69-76.
16. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 407-13.
17. Falagas ME, Polemis M, Alexiou VG, Marini-Mastrogiannaki A, Kremastinou J, Vatopoulos AC. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* urinary isolates from primary care patients in Greece. *Med Sci Monit* 2008; 14: CR75-79.
18. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, Senger SS. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 147-51.
19. Erdem H, Avcı A, Pahsa A. Toplum kaynaklı üropatojenik *Escherichia coli* suşlarında antibakteriyel direnç. *ANKEM* 2004; 18: 40-4.
20. Evans ME, Tittlow WB. Levofloxacin selects fluoroquinolone-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* less frequently than ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 285-8.
21. Drago L, De Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 37-45.
22. Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 331-41.
23. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1069-77.

Yazışma Adresi /Address for Correspondence

Doç. Dr. Murat DİZBAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Beşevler, Ankara-Türkiye

E-posta: muratdizbay@gazi.edu.tr