

ORIGINAL ARTICLE / ÖZGÜN MAKALE

Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonuyla Takip Edilen Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Patients Followed with Complicated Urinary Tract Infection: A Single Centre Experience

 Bahar Büşra ÖZKAN¹,  Özgür GÜNAL¹,  Mehmet Derya DEMİRAĞ²,  Selda SÖZEN³,
 Süleyman Sırrı KILIÇ⁴

¹Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

³Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komite Hemşiresi, Samsun, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

Geliş: 01.02.2024, Kabul: 28.06.2024

Öz

Giriş: Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) en sık karşılaşılan ve en çok antibiyotik kullanılan enfeksiyon hastalıklarından birisidir ve tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması antibiyotik direnç oranlarının hızla artmasına sebep olmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde yatarak tedavi edilen komplike ÜSE olan hastalarımızda saptanan etkenleri ve bu etkenlerin antibiyotik direnç profilini ortaya koymayı hedefledik.

Yöntem: Çalışmamızda bir yıllık süre içerisinde kliniğimizde komplike ÜSE tanısıyla yatarak tedavi edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 69'u (%44,8) erkek, 85'i (%55,2) kadın 154 hasta dahil edildi ve ortalama yaş $68,9 \pm 15,3$ yıl idi. Hastalarımızda ek hastalık olarak en sık; esansiyel hipertansiyon (n:87,%56,5), tip 2 diabetes mellitus (n:74,% 48,1), ve serebrovasküler hastalık/ koroner arter hastalığı (n:49,% 31,8) bulunmaktaydı. ÜSE etkeni olarak ise en sık; *Escherichia coli* (*E.coli*) (% 46,1), *Klebsiella spp* (% 14,9) ve *Candida spp* (%7,1) saptandı. *E.coli*'lerin %42,6'sı genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretirken, *Klebsiella spp*'lerin %13'ünün GSBL ürettiği belirlendi. Siprofloksasinin direnç sıklığının GSBL pozitiflerde GSBL negatif bakterilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu (%84,8/%35,9, $p<0,001$) saptandı. Özellikle alternatif tedavi seçeneği olabilecek trimetoprim/sülfametoksazol (%56,7 / %36,2), amikasin (%37 / %19) ve fosfomisine (%13,3 / %28,1) ait direnç oranları yüksek düzeylerde saptanmakla birlikte GSBL pozitif ve negatif olan bakterilerde benzer oldukları gözlemlendi.

Sonuç: Antibiyotik direnç oranları arttıkça enfeksiyonların hem tedavisi zorlaşmakta hem de maliyeti artmaktadır. Bu nedenle ÜSE tedavisi için lokal ve ulusal sürveyans verilerine dayanarak uygun antibiyotığın uygun doz ve sürede verilmesine özen gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İdrar Yolu Enfeksiyonları, Antibakteriyel İlaç Direnci, İlaç Direnci

Sorumlu Yazar: Bahar Büşra Özkan, Dr, Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye. E mail: bbaharozkan@yahoo.com.tr

Nasıl Atıf Yapılmalı: Özkan BB, Günel Ö, Demirdağ MD, Sözen S, Kılı. SS. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonuyla Takip Edilen Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Journal of Immunology and Clinical Microbiology* 2024;9(1):34-44

©Copyright 2024 by the "International medical Education Library" The QMEL.org
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)
Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the *Journal of Immunology and Clinical Microbiology* are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Abstract

Aim: Urinary tract infection (UTI) is one of the most common infectious diseases and broad-spectrum antibiotics are commonly used for its treatment. Increased use of these antibiotics is leading to a rapid increase in antibiotic resistance rates in the treatment of UTIs. In this study, we aimed to determine the causative agents and antibiotic resistance profile of these agents in patients with complicated urinary tract infections treated as inpatients in our clinic.

Methods: In the present study, we retrospectively evaluated the inpatients with complicated urinary tract infections in our clinic within a one-year period.

Results: The study included 154 patients (69 (44.8%) were male, 85 (55.2%) were female) with a mean age of 68.9 ± 15.3 years. The most common comorbidities were essential hypertension (n:87, 56.5%), type 2 diabetes mellitus (n:74, 48.1%), and cerebrovascular disease/coronary artery disease (n:49, 31.8%). The most common UTI agents were *E.coli* (46.1%), *Klebsiella spp* (14.9%), and *Candida spp* (7.1%). While 42.6% of these *E.coli* produced extended spectrum beta-lactamase (ESBL), 13% of *Klebsiella spp* produced ESBL. The frequency of ciprofloxacin resistance was statistically significantly higher in ESBL-positive bacteria compared to ESBL-negative bacteria (84.8%/35.9%, $p < 0.001$). Resistance rates to trimethoprim/sulfamethoxazole (56.7% / 36.2%), amikacin (37% / 19%), and fosfomycin (13.3% / 28.1%), which may be alternative treatment options, were found to be at high levels, yet they were similar in ESBL-positive and negative bacteria.

Conclusion: Increasing rates of antibiotic resistance make the treatment of infections more difficult and costly. Therefore, appropriate antibiotics should be administered at the optimum dose and duration based on local and national surveillance data for the treatment of UTIs.

Keywords: Urinary Tract Infections, Antibacterial Drug Resistance, Drug Resistance

GİRİŞ

ÜSE dünya genelinde en sık karşılaşılan ve en çok antibiyotik kullanılan enfeksiyon hastalığıdır. Hem komplike hem de komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının en sık saptanan etkeni *E.coli*'dir (1-4).

Genel olarak ÜSE tedavisinde kaynak ayırt etmeksizin geniş spektrumlu antibiyotik başlama alışkanlığı mevcuttur, fakat bu durum antibiyotik direnç oranlarının hızla artmasına sebep olmaktadır (2). Yapılan çalışmalar ÜSE etkenlerinin tedavi amacıyla sıklıkla reçete edilen kotrimaksazol ve siprofloksasin gibi antibiyotiklere karşı yüksek direnç oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (5). Etken olan patojenlerin antibiyotik direnç ve nüks oranlarının artmasıyla birlikte tedavi maaliyeti de

artmaktadır (1).

Bu çalışmada kliniğimizde yatarak tedavi edilen komplike üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarımızda saptanan etkenleri ve bu etkenlerin antibiyotik direnç profilini ortaya koymayı hedefledik. Bu sayede güncel rehberleri de baz alarak ampirik tedavideki yaklaşımımızı şekillendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 1 Haziran 2021 - 1 Haziran 2022 tarihleri arasında Samsun **Üniversitesi** Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 18 yaş **üzerinde** komplike ÜSE tanısıyla yatış verilen hastalar retrospektif olarak dahil edildi. Veriler hastane bilgi sistemi **üzerinden** elde edildi. Hastaların demografik verileri, risk faktörleri,

yatışı sırasında alınan idrar kültürlerindeki üremeler ve antibiyogramları, ampirik olarak başlanan antibiyotikler ve bunlara olan tedavi yanıtları değerlendirildi. İdrar yolu enfeksiyonu tanısıyla yatırılan tüm hastaların idrar örnekleri hastane mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi ve oradan elde edilen sonuçlar kullanıldı.

Tanımlama ve duyarlılık testleri merkezlerdeki otomatik sistemler tarafından gerçekleştirilmiştir [VITEC 2 ID-AST Compact System (Bionastieux, Fransa). Minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) ve zon çapı kırılma noktası kriterleri, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi'nin (EUCAST) MİK ve zon çapı dağılımlarına göre belirlenmiştir(6).

GSBL kriterleri, EUCAST kılavuzlarının direnç mekanizmalarını belirlediği şekilde tanımlanmıştır (seftazidim veya sefotaksim klavulanik asid ile kombinasyonu için MİK tespiti)(7).

Çalışmanın istatistik analizleri, istatistik yazılımı program kullanılarak yapıldı (IBM SPSS statistics version 22). Kategorik veriler n (%) olarak sunuldu. Sürekli değişkenler, normal dağılıma uyuyor ise mean \pm SD, normal dağılıma uymuyor ise median (min - max) olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmalı analizinde Chi-Square testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırmalı

analizlerinde ise Student t testi kullanıldı.

Çalışma öncesi Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için etik komite onayı (SÜKAEK-2023 3/10) alındı.

BULGULAR

Bir yıllık süreçte servisimizde yatarak tedavi alan 154 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 69'u (%44,8) erkek, 85'i (%55,2) kadın ve ortalama yaş $68,9 \pm 15,3$ yıl idi. Erkek hastalarda ortalama yaş $70,5 \pm 14,9$ yıl iken kadın hastalarda ortalama yaş $67,7 \pm 15,6$ yıl olarak saptandı. Her iki cins arasında yaş açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farka rastlanmadı ($p = 0,255$).

Çalışmaya dahil edilen hastalardaki altta yatan hastalık sıklıkları sırasıyla; esansiyel hipertansiyon (n:87,%56,5), tip 2 diabetes mellitus (n:74,% 48,1), serebrovasküler hastalık/ koroner arter hastalığı (n:49,% 31,8), solid organ tümörleri (n:25,% 16,2) [mesane kanseri n:6,% 3,9), prostat kanseri (n:3,%1,9), diğer solid organ tümörleri (n:16,%10,4)], kronik obstrüktif akciğer hastalığı/ astım (n:19,% 12,3), alzheimer / parkinson hastalığı (n:15,% 9,7), benign prostat hiperplazisi (n:12,% 7,8), kronik böbrek yetmezliği (n:10,% 6,5) ve nefrolitiazis (n:6,% 3,9) olarak saptandı. Altta yatan hastalıklara göre üreyen etkenlerin dağılımı verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Alta yatan hastalıklara göre üreyen etkenlerin dağılımı

n (%)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
HT (n: 87)	13 (14,9)	42 (48,3)	6 (6,9)	12 (13,8)	4 (4,6)	2 (2,3)	1 (1,1)	2 (2,3)	1 (1,1)	2 (2,3)	2 (2,3)
DM (n: 74)	15 (20,3)	28 (37,9)	8 (10,8)	13 (17,6)	3 (4,1)	0 (0)	0 (0)	4 (5,5)	1 (1,4)	0 (0)	2 (2,7)
SVH/KAH (n: 49)	8 (16,3)	24 (48,9)	5 (10,2)	5 (10,2)	2 (4,1)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	2 (4)	0 (0)
SOT* (n: 24)	2 (8,3)	12 (38,7)	0 (0)	3 (12,5)	1 (4,2)	4 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	1 (4,2)
Mesane kan- seri (n:6)	1 (16,7)	4 (66,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prostat kan- seri (n: 3)	0 (0)	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DSOT (n: 16)	1 (6,3)	7 (43,8)	0 (0)	3 (18,8)	0 (0)	3 (18,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	1 (6,3)
KOAH/Astım (n: 19)	3 (15,8)	8 (42,1)	3 (15,8)	3 (15,8)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)
AH/PH (n: 15)	0 (0)	6 (40)	1 (6,7)	2 (13,3)	2 (13,3)	3 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)
BPH (n: 12)	0 (0)	7 (58,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	0 (0)	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KBY (n: 10)	0 (0)	7 (70)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nefrolitiazis (n: 6)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)

1: Üreme yok, 2:*E. Coli*, 3:*Candida spp*, 4: *Klebsiella pneumoniae*;, 5:*Enterococcus faecalis*, 6:*Pseudomonas aeruginosa* 7:*Staphylococcus aureus*, 8:*Acinetobacter baumannii*, 9: koagülaz negatif stafilokok, 10: *Proteus mirabilis*, 11:*Enterobacter cloacae complex*

HT: Esansiyel hipertansiyon, **DM:** Tip 2 Diabetes mellitus, **SVH/KAH:** Serebrovasküler hastalık / Koroner arter hastalığı, **SOT:** Solid organ tümörü, **DSOT:** Diğer solid organ tümörleri, **KOAH/Astım:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı / Astım, **AH/PH:** Alzheimer hastalığı / Parkinson hastalığı, **BPH:** Benign prostat hiperplazisi, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği

* Bir hastada hem mesane kanseri hem de diğer solid organ tümörü birlikteliği mevcuttur.

Çalışmaya alınan 154 hastadan gönderilen idrar kültürlerinin 130'unda (%84,3) üreme olduğu görüldü. Bu 130 kültür sonucu analiz edildiğinde en sık izole edilen üç patojen sıklık sırasıyla *E.coli*, *Klebsiella spp* ve *Candida spp* olarak saptandı. Üreyen etkenlerin sıklık sırasına göre dağılımı ise; 71 hastada (% 46,1) *E. Coli* (Bunların da 26'sı (% 42,6) GSBL üreten *E. Coli*, 23 hastada (% 14,9) *Klebsiella pneumoniae* (Bunların 3'ü (%13) GSBL üreten *K. pneumoniae*), 11

hastada (% 7,1) *Candida spp*, 8 hastada (% 5,1) *Pseudomonas aeruginosa*, 5 hastada (% 3,2) *Enterococcus faecalis*, 4 hastada (%2,5) *Acinetobacter baumannii*, 4 hastada (% 1,9) *Proteus mirabilis* (Bunlardan 1'i (% 25) GSBL üreten *P. mirabilis*), 2 hastada (% 1,2) *Enterobacter cloacae complex*, 1 hastada (% 0,6) *Staphylococcus aureus*, 1 hastada (% 0,6) koagülaz negatif stafilokokolarak saptandı. 24 hastanın (% 15,5) kültürde ise herhangi bir üreme olmadı.

Gram negatif fermentatif bakteriler içinde (n: 112) GSBL pozitiflik sıklığı % 26,7 (30 hasta) olarak saptanırken, *E.coli* türlerinde GSBL oranı ise %42,6 olarak saptandı.

E. coli ve GSBL üreten *E. coli* için antibiyotik duyarlılık sonuçları sırası ile verilmiştir. (Tablo 2 ve 3) Organizmaların duyarlılıkları; duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak sınıflandırıldı.

Tablo 2. *E.coli* için antibiyotik duyarlılık sonuçları (n: 45)

n (%)	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Ampisilin	18 (42,9)	0	24 (57,1)
Amoksisilin	23 (54,8)	0	19 (45,2)
Ertapenem	43 (100)	0	0
İmipenem	44 (100)	0	0
Meropenem	44 (100)	0	0
Piperasilin/ Tazobaktam	40 (91)	1 (2,2)	3 (6,8)
Sefazolin	4 (44,4)	2 (22,2)	3 (33,3)
Sefoksitin	20 (83,3)	1 (4,1)	3 (12,5)
Sefuroksim	7 (18,4)	18 (47,3)	13 (34,2)
Sefuroksim aksetil	30 (69,7)	0	13 (30,2)
Sefiksım	32 (74,4)	0	11 (25,5)
Seftriakson	32 (76,1)	0	10 (23,8)
Seftazidim	33 (75)	2 (4,5)	9 (20,4)
Sefepim	31 (94)	1 (3)	1 (3)
Trimetoprim/ sülfametoksazol	30 (68,1)	0	14 (31,8)
Amikasin	17 (89,4)	1 (5,2)	1 (5,2)
Gentamisin	39 (95,1)	0	2 (4,8)
Siprofloksasin	31 (68,9)	1 (2,2)	13 (28,9)
Levofloksasin	31 (91,1)	1 (2,9)	2 (5,8)
Fosfomisin	7 (100)	0	0
Nitrofurantoin	37 (100)	0	0
Aztreonam	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Tigesiklin	1 (100)	0	0
Kolistin	1 (100)	0	0

Tablo 3. GSBL (+) *E. coli* için antibiyotik duyarlılık sonuçları (n: 26)

n (%)	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Ampisilin	0	0	25(100)
Amoksisilin	0	0	24 (100)
Ertapenem	23 (100)	0	0
İmipenem	25 (100)	0	0
Meropenem	25 (100)	0	0
Piperasilin/ Tazobaktam	16 (64)	0	9 (36)
Sefazolin	0	0	12 (100)
Sefoksitin	14 (73,6)	0	5 (26,3)
Sefuroksim	0	0	26 (100)
Sefuroksim aksetil	0	0	25 (100)
Sefiksım	0	0	25 (100)
Seftriakson	0	0	65 (100)
Seftazidim	0	1 (4)	24 (100)
Sefepim	1 (20)	0	4 (80)
Trimetoprim/ sülfametoksazol	9 (37,5)	0	15 (62,5)
Amikasin	13 (59)	1 (4,5)	8 (36,3)
Gentamisin	16 (72,7)	0	6 (27,2)
Siprofloksasin	2 (7,7)	2 (7,7)	22 (84,6)
Levofloksasin	2 (66,6)	0	1 (33,3)
Fosfomisin	11 (91,6)	0	1 (8,3)
Nitrofurantoin	23 (100)	0	0
Tigesiklin	1 (100)	0	0
Kolistin	1 (100)	0	0

GSBL pozitif ve negatif olan etkenlerin antibiyotik direnç sıklıkları sıralanmıştır (tablo 4). Siprofloksasinin direnç sıklığının GSBL pozitiflerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu (%84,8) saptandı. Özellikle alternatif tedavi seçeneği olabilecek antibiyotiklere (Trimetoprim/sülfametoksazol, amikasin, fosfomisin) ait direnç oranları yüksek düzeylerde saptanmakla birlikte GSBL pozitif ve negatif olanlarda benzer oldukları gözlemlendi.

Tablo 4. GSBL pozitiflik durumuna göre antibiyotik direnç sıklıkları

n/n (%)	GSBL (+)	GSBL (-)	p
Ampisilin	30/30 (100)	43/62 (69,4)	0,001
Amoksisilin	26/29 (89,7)	28/63 (44,4)	< 0,001
Seftazidim/ Avibaktam	Bakılmamış	2/7 (28,6)	-
Ertapenem	2/27 (7,4)	5/64 (7,8)	0,999
İmipenem	0/31 (0)	5/75 (6,7)	0,318
Meropenem	1/32 (3,1)	7/75 (9,3)	0,264
Piperasilin/Tazobaktam	14/32 (43,8)	20/76 (26,3)	0,075
Sefazolin	14/14 (100)	3/10 (30)	<0,001
Sefoksitin	7/22 (31,8)	11/40 (27,5)	0,720
Sefuroksim	32/32 (100)	22/56 (39,3)	< 0,001
Sefuroksim aksetil	31/31 (100)	22/64 (34,4)	<0,001
Sefiksim	29/31 (93,5)	23/66 (34,8)	< 0,001
Seftriakson	31/32 (96,9)	20/63 (31,7)	<0,001
Seftazidim	28/32 (87,5)	25/78 (32,1)	< 0,001
Sefepim	5/7 (71,4)	3/50 (6)	<0,001
Trimetoprim/sülfametoksazol	17/30 (56,7)	25/69 (36,2)	0,059
Amikasin	10/27 (37)	8/42 (19)	0,097
Gentamisin	9/29 (31)	12/69 (17,4)	0,133
Siprofloksasin	28/33 (84,8)	28/78 (35,9)	< 0,001
Levofloksasin	2/5 (40)	5/53 (9,4)	0,106
Fosfomisin	2/15 (13,3)	9/32 (28,1)	0,264
Nitrofurantoin	3/27 (11,1)	10/60 (16,7)	0,501
Aztreonam	1/2 (50)	1/6 (16,7)	0,464
Tigesiklin	0/3 (0)	1/3 (33,3)	0,999
Kolistin	0/3 (0)	0/8 (0)	-

Komplike ÜSE olan hastaların tedavisinde ampirik olarak sıklıkla 3. kuşak sefalosporin (seftriakson) kullanılmaktadır. Bu hastalarda seftriaksona dirençli bir etken görülme ihtimali (GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* türleri, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*) %30 olarak saptanmıştır. GSBL pozitif etkenler içerisinde piperasilin-tazobaktam direnci ise %43,8 olarak saptanmıştır. Ortaya çıkan bu sonuç, komplike ÜSE hastalarının ampirik tedavisinde bu antibiyotiklerin kullanımını azaltmaktadır.

GSBL üreten ve üretmeyen etkenler yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5). Ayrıca bu iki grup altta yatan hastalıklar açısından karşılaştırıldığında, mesane kanseri sıklığının GSBL pozitif etkenlerde istatistiksel açıdan daha fazla olduğu, diğer altta yatan hastalık sıklıklarının ise iki grup arasında benzer olduğu saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. GSBL (+) ve GSBL(-) bireylerde yaş, cinsiyet ve altta yatan hastalık sıklıkları

	GSBL (+) (n: 33)	GSBL (-) (n:79)	p
Yaş (mean ± SD)	69,42 ± 14,6	67,51 ± 14,93	0,534
Cinsiyet(Kadın),n (%)	15 (45,5)	47 (58,5)	0,173
HT	14 (42,4)	48 (60,8)	0,075
DM	11 (33,3)	36 (45,6)	0,232
SVH/KAH, n(%)	9 (27,3)	23 (29,1)	0,844
SOT, n (%)	9 (27,3)	12 (15,2)	0,135
Mesane kanseri,n (%)	4 (12,1)	1 (1,3)	0,026
Prostat kanseri, n (%)	2 (6,1)	0 (0)	0,085
DSOT, n (%)	4 (12,1)	11 (13,9)	0,798
KOAH/Astım, n (%)	6 (18,2)	6 (7,6)	0,099
AH/PH, n (%)	2 (6,1)	10 (12,7)	0,303
BPH, n (%)	3 (9,4)	7 (8,9)	0,932
KBY, n (%)	2 (6,1)	7 (8,9)	0,619
Nefrolitiazis, n (%)	1 (3)	3 (3,8)	0,999

HT: Esansiyel hipertansiyon, DM: Tip 2 Diabetes mellitus, SVH/KAH: Serebrovasküler hastalık / Koroner arter hastalığı, SOT: Solid organ tümörü, DSOT: Diğer solid organ tümörleri, KOAH/Astım: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı / Astım, AH/PH: Alzheimer hastalığı / Parkinson hastalığı, BPH: Benign prostat hiperplazisi, KBY: Kronik böbrek yetmezliği

* Bir hastada hem mesane kanseri hem de diğer solid organ tümörü birlikteliği mevcuttur.

TARTIŞMA

ÜSE, üriner sistemin herhangi bir yerinde (üretra, mesane, ureterler veya böbrekler) oluşan enfeksiyonu tanımlayan spesifik olmayan bir tanımdır (8). Üretranın daha kısa olması ve rektuma yakınlığı, vajinal bakterilerin cinsel temasla üretraya girişi, menapoz ve gebelik dönemlerinin varlığı kadınlarda daha sık ÜSE gelişimine neden olmaktadır (9). ÜSE'ler kadınlarda daha çok görülse de her iki cinsiyette de sıklıkla karşılaşılan enfeksiyonlardır (10).

Çalışmamızdaki hastaların 69'u (%44,8) erkek, 85'i (%55,2) kadın ve ortalama yaş 68,9 ± 15,3 yıl olarak saptandı. İleri yaş (>65) döneminde komplike edici faktörlerin artmasıyla birlikte enfeksiyon her iki cinsiyette de benzer sıklıkla görülebilmektedir. Kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada da benzer olarak hastaların yaş ortalaması 68,8 olup,

%73,82'inin erkek olduğu görülmüştür (11).

E.coli ÜSE'ye en sık neden olan etkidir (% 80-90). Diğer neden olan etkenler arasında *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, diğer gram negatif bakteriler, *Staphylococcus saprophyticus* ve enterokoklar bulunmaktadır. Ampirik antibiyotik seçiminde sık görülen etkenler göz önünde bulundurulmalıdır (1,2,12). Hasta grubumuzda en sık izole edilen üç patojen sıklık sırasıyla *E.coli* (% 46,1), *Klebsiella spp* (% 14,9) ve *Candida spp* (%7,1) olarak saptandı. En sık saptanan gram pozitif bakteri ise *Enterococcus faecalis* olarak belirlenmiştir (%3,2). Bu *E.coli*'lerin %42,6'sı GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella spp*'nin %13'ü GSBL üreten *Klebsiella spp.* olarak saptanmıştır. Baran ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, hastanede yatarak tedavi edilen ÜSE olgularında en sık izole edilen etkenlerin *E.coli* (%42,5)

ve *K.pneumoniae* (%50) olduğunu ve bu etkenlerin GSBL oranlarının ise sırasıyla %75 ve %41 oranında saptandığını bildirmişlerdir (13). Ayhan ve arkadaşları geriatrik hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada en sık ÜSE etkenleri olarak sırası ile *E. coli* (%58,4) ve *K. pneumoniae* (%17,0) saptadıklarını ve bu etkenlerde GSBL sıklığının ise *E. coli*'de %56,0, *K. pneumoniae*'da %40,0 olduğunu bildirmişlerdir (14). Duran ve ark. tarafından yapılan bir **çalışmada** erişkin yaş grubuna ait idrar kültürlerinin %74'ünde *Enterobacteriaceae spp.* tespit edilmiş ve en sık *E. coli*, ikinci sırada *Klebsiella spp.* saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerden ise en sık *Enterococcus spp.* saptandığı bildirilmiştir (15). Kalyoncu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada komplike ÜSE nedeniyle yatan hastalarda en sık saptanan etkenlerin *E.coli* %39 ve *K.pneumoniae* %17 olduğunu bildirmişlerdir. Bu etkenlerin 3.kuşak sefalosporinlere direnç oranlarının ortalama olarak sırasıyla %54,6 ve %66,5 olarak saptandığını ve bu direnç oranlarının da yıllar içerisinde yükseldiğini bildirmişlerdir (16). Çilburunoğlu ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, ÜSE tanısıyla takip edilen hastalarda etken olarak saptanan *Enterobacteriaceae* türlerinde seftriakson direncinin %49,2 olduğu bildirilmiştir (17).

GSBL negatif bakterilerde direnç oranları göreceli olarak daha düşük görünmekle birlikte, bu direnç oranları alternatif tedavi seçeneklerini sınırlandırmakta ve hastaların parenteral tedavi amacıyla hastaneye yatış oranlarını da arttırmaktadır. Salm ve arkadaşlarının çoğunluğu ÜSE nedeniyle yatarak tedavi gören hastaları (102,736 erkek hasta) dahil ettikleri (yaş ortalaması; 69,3) bir çalışmada en sık rastlanan etkenin

E.coli olduğunu (%38,4), bu etkende sefuroksim direncinin; %12,5, siprofloksasin direncinin; %19,8 ve trimetoprim/sulfametaksazol direncinin ise %26,6 olarak saptandığını bildirmişlerdir (18). Hastalarımızda etken olarak saptanan *E.coli* izolatlarında alternatif tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde siprofloksasin direnci %28,9, trimetoprim/sulfametoksazol direnci ise %31,9 olarak saptanmıştır. Bu oranlar GSBL **üreten *E.coli*** liler için bakıldığında sırasıyla %62,5 ve %84,6'ya ulaşmaktadır. Genel olarak GSBL üreten ve üretmeyen gram negatiflerde bu antibiyotiklerin direnç oranları sırasıyla siprofloksasin için %35,9 / %84,8 ve trimetoprim/sulfametoksazol için ise %36,2 / %57,7 olarak saptanmıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada tekrarlayan ÜSE tanısıyla takip edilen hastalardan izole edilen *E.coli* izolatlarında siprofloksasin direnci %65, trimetoprim/sulfametoksazol direnci ise %60 olarak saptanırken, *K.pneumoniae* izolatlarında ise bu oranlar sırasıyla %60 ve %61 olarak bulunmuştur (19). Ülkemizde 2004 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada komplike olmayan ÜSE lere siprofloksasin direnci %17 iken komplike ÜSE de %38 olarak saptanmıştır (20). Yine 2023 yılına ait çok merkezli başka bir çalışmada ise *E.coli*'lerde siprofloksasin direnci %20,4 iken *Klebsiella spp.* %21.3 olarak bulunmuştur (21).

Dirençli bakterilerin varlığı antibiyotik seçimini etkilemektedir. Antimikrobiyal direnç sıklığı ve komplike ÜSE tanısındaki artışla beraber karbapenemlerin kullanımı da artmıştır (22). Bu durum hem hastaneye yatış oranlarında artışa hem de ek direnç ve maliyet artışlarına sebep olabilmektedir. Hastaneye yatış yapılmadan ayaktan tedavi seçenekleri az olmakla birlikte bu

konuda günü birlik tedavi ünitelerinde ayaktan parenteral antibiyotik tedavi (APAT) şansının kullanılması bir seçenek olabilmektedir. Ülkemizde yapılan APAT ve yatan hasta paranteral antibiyotik tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ertapenem tedavisinin APAT programı şeklinde uygulanmasının maliyet açısından daha uygun olduğu bulunmuştur (23).

Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması $68,9 \pm 15,3$ olması nedeniyle pek çoğunda eşlik eden hastalıklar bulunmaktaydı. Bunlar arasında en sık esansiyel hipertansiyon (% 56,5), tip 2 diabetes mellitus (% 48,1) ve serebrovasküler hastalık/ koroner arter hastalığı (% 31,8) saptanmıştır. Ayhan ve arkadaşlarının geriatrik hasta grubunda yaptıkları çalışmalarında yaş ortalaması $74,65 \pm 7,4$ olarak bulunmuş olup en sık komorbid hastalıklar hipertansiyon (%41,5), diyabet (%30,0) ve demans (%18,6) olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların %5'inde bakımevinde kalma öyküsü belirlenmiştir (17). Hastalarımızda eşlik eden hastalık ve antibiyotik direnç ilişkisi değerlendirildiğinde, mesane kanseri sıklığının GSBL pozitif *E.coli* üremesi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Diğer altta yatan hastalıklar ise etken dağılımı açısından bir fark oluşturmamıştır. İspanya'da yapılan retrospektif bir çalışmada diyabetes mellitusu olan, renal transplant alıcılarında ve eşlik eden renal yetmezliği olan hastalarda GSBL üreten *K pneumoniae*'nin daha sık ÜSE etkeni olduğu saptanmıştır (24).

Çalışmamızın tek merkezli olması, çalışma periyodunun kısa süreli olması, retrospektif tasarlanmış olması, geçmiş antibiyotik öyküsünün bilinmemesi, yakın zamanda

hospitalizasyon öyküsünün bilinmemesi bu çalışmanın kısıtlayıcı yanlarıdır.

SONUÇ

Antibiyotik direnç genleri hem doğada hem insanlarda bulunmakta ve bu genler yayılmaktadır. Bununla birlikte antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı virülen bakteriyel genlerin yayılmasını kolaylaştırmaktadır. İlaç dirençleri geliştikçe hem tedavi güçleşmekte hem de maliyet artmaktadır. Bu nedenle ÜSE tedavisi için lokal ve ulusal sürveyans verilerine dayanarak uygun antibiyotiğin uygun doz ve sürede verilmesine özen gösterilmelidir.

BİLDİRİMLER

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar olarak şunları kabul ve beyan ederim; Bu yazıda tartışılan konu veya materyallerde herhangi bir finansal çıkarı olan veya finansal olmayan çıkarı olan herhangi bir kuruluş veya kuruluşla hiçbir bağlantımız veya katılımımız yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma sırasında yazarlar tarafından herhangi bir finansal destek kullanılmamıştır.

Etik Onay: Bu çalışma için 10/3/2023 tarih ve SÜKAEK-2023 3/10 numarası ile Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik izin alınmış ve bu çalışmanın yapılabilmesi için Helsinki Bildirgesi kurallarına uyulmuştur.

Yazar Katkıları: Fikir: ÖG , Tasarım: ÖG,MDD, Gözetim: SSK, Araç gereç: SS,SSK, Veri toplama ve işleme: BBÖ,MDD, Analiz ve yorumlama: ÖG,MDD, Literatür tarama: BBÖ, Yazma: BBÖ,ÖG, Eleştirel inceleme: SSK

KAYNAKLAR

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
2. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(4):211-226.
3. Kitagawa K, Shigemura K, Yamamichi F, Alimsardjono L, Rahardjo D, Kuntaman K, et al. International Comparison of Causative Bacteria and Antimicrobial Susceptibilities of Urinary Tract Infections between Kobe, Japan, and Surabaya, Indonesia. *Jpn J Infect Dis.* 2018;71(1):8-13.
4. Kornfält Isberg H, Melander E, Hedin K, Mölsted S, Beckman A. Uncomplicated urinary tract infections in Swedish primary care; etiology, resistance and treatment. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):155.
5. Ho HJ, Tan MX, Chen MI, Tan TY, Koo SH, Koong AYL, et al. Interaction between Antibiotic Resistance, Resistance Genes, and Treatment Response for Urinary Tract Infections in Primary Care. *J Clin Microbiol.* 2019;57(9):e00143-19.
6. 6.MİK'lerin ve zon çaplarının yorumlanması için kırılma noktası tabloları. Son erişim tarihi: 19 Temmuz 2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf
7. Klinik ve/veya epidemiyolojik öneme sahip spesifik dirençlerin ve direnç mekanizmalarının tespiti için EUCAST kılavuzları. Son erişim tarihi: 19 Temmuz 2019. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf
8. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71(3):447-461.
9. Jalil MB, Al Atbee MYN. The prevalence of multiple drug resistance Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolated from patients with urinary tract infections. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(9):e24619.
10. Litwin MS, Saigal CS, Yano EM, Avila C, Geschwind SA, Hanley JM, et al. Urologic Diseases in America Project. Urologic diseases in America Project: analytical methods and principal findings. *J Urol.* 2005;173(3):933-7.
11. Alkan-Çeviker S, Günel Ö, Kılıç SS. Investigation of risk factors in recurrent urinary tract infections in adults. *Klinik Derg.* 2019; 32(3): 303-9.
12. Pullukçu H. Komplike üriner sistem enfeksiyonları ve rehberler . *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):163-168.
13. Baran C, Küçükcan A. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from urine cultures in Southern Turkey. *Curr Urol.* 2022;16(3):180-184.
14. Ayhan M, Kaya Kalem A, Hasanoğlu İ, Kayaaslan B, Güner R. Geriatrik hastalarda idrar yolu enfeksiyonları ve etkenlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg,* 2022; 79(1): 115 - 122).
15. Duran H, Çeken N, Kula Atik T. İdrar kültüründen izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. *ANKEM Derg.* 2020;34(2):417.
16. Kalyoncu BN, Koçoğlu ME, Özekinci T, Biçer RT, Aydın G, Önder N, ve ark. İstanbul'da bir şehir hastanesinde izole edilen üriner sistem patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2023;37(1):18-27.
17. Çilburunoğlu M, Kirişçi Ö, Yerlikaya H, Uğurlu H, Aral M, Muratdağı G. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Sakarya Tıp Derg.* 2020;10(4):677-83.

18. Salm J, Salm F, Arendarski P, Kramer TS. High antimicrobial resistance in urinary tract infections in male outpatients in routine laboratory data, Germany, 2015 to 2020. *Euro Surveill.* 2022;27(30):2101012.
19. Kayalı S. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel üropatojenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2022;36(3):83-91.
20. 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(5):914-918.
21. Şencan İ, Karabay O, Altay FA, Yıldız SS, Şimşek H, Gözükara MG, ve ark. Multidrug resistance in pathogens of community-acquired urinary tract infections in Turkey: a multicentre prospective observational study. *Turk J Med Sci.* 2023;53(3):780-790.
22. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Shorr AF. Antimicrobial Susceptibility and Cross-Resistance Patterns among Common Complicated Urinary Tract Infections in U.S. Hospitals, 2013 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Jul 22;64(8):e00346-20.
23. Örmen B, Türker N, Sezak N, Kara Z, Kaptan Z, Demirdal T, ve ark. Cost Analysis of Ertapenem Therapy for Urinary Tract Infections and Assessment of Its Suitability for Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy Programme in Turkey. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2017; 6 :7.
24. Sendra E, López Montesinos I, Rodriguez-Alarcón A, Du J, Siverio-Parés A, Arenas-Miras M, et al. Comparative Analysis of Complicated Urinary Tract Infections Caused by Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(11):1511.