

## TEKRARLAYAN ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN BAKTERİYEL ÜROPATOJENLERİN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Sümevra KAYALI<sup>1,2</sup>

S. Kayalı: 0000-0002-2211-0855

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

<sup>2</sup>Bayburt Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BAYBURT

### ÖZ

*Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları (TÜSE) tipik olarak altı ayda iki veya daha fazla ya da bir yılda üç veya daha fazla üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olması olarak tanımlanır. Bu çalışmada TÜSE’de izole edilen üropatojenler ve antibiyotik duyarlılıkları literatür eşliğinde incelenerek TÜSE’nin ampirik tedavisine rehberlik etmesi amaçlanmıştır.*

*Fırat Üniversitesi Merkez Laboratuvarı 2020 yılı erişkin yaş grubu poliklinik ve klinik hastalarında >100,000 cfu/ml bakteriyel üreme saptanan idrar kültürü sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastane otomasyon sistemi kullanılarak elde edilen veriler TÜSE ve diğer ÜSE olmak üzere iki gruba ayrılmış ve istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.*

*Çalışmaya toplam 1796 idrar kültürü dahil edilmiştir. TÜSE grubunda ve diğer ÜSE grubunda sırasıyla erkek hasta oranı %57 ve %38, yaş ortalaması 61.91±17.06 ve 59.83±19.03 bulunmuştur. Erkek cinsiyet ve ileri yaş grubu TÜSE için risk faktörü olarak saptanmıştır. Poliklinik hastalarının TÜSE grubunda %72, diğer ÜSE grubunda %64 olduğu (p<0.001) belirlenmiştir. Ayrıca TÜSE grubunda nozokomiyal kökenli olanların oranı yalnızca %15 olmasına karşın, diğer ÜSE grubuna göre (%10) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.006). Proteus spp. ve Streptococcus agalactiae türleri TÜSE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede az tanımlanmıştır. Escherichia coli ve Klebsiella spp. izolatlarında TÜSE grubunda diğer ÜSE grubuna kıyasla birçok antibiyotiğe duyarlılık oranları düşük bulunmuştur.*

*TÜSE, klinik yaklaşımlarda diğer ÜSE’lerden farklı ele alınmalı ve altta yatan risk faktörleri ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. İdrar kültürü ve antibiyogram sonuçlarına göre en uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir.*

**Anahtar kelimeler:** idrar kültürü, idrar yolu enfeksiyonu, üropatojen, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu

### ABSTRACT

#### Distribution and Antibiotic Susceptibility of Bacterial Uropathogens Causing Recurrent Urinary Tract Infections

*Recurrent urinary tract infections (rUTI) are typically defined as three or more urinary tract infections (UTIs) within one year, or two or more occurrences within six months. In this study, it was aimed to guide the empirical treatment of rUTI by examining the uropathogens and antibiotic susceptibility isolated in rUTI in the light of the literature.*

*Urine culture results of Fırat University Central Laboratory in 2020 adult age group outpatient and clinical patients with bacterial growth of >100,000 cfu/ml were retrospectively analyzed. Data obtained by using the hospital automation system were divided into two groups as rUTI and the other UTI and were statistically compared.*

*A total of 1796 urine cultures were included in the study. In the rUTI group and in the other UTI groups, the rate of male patients was 57% and 38%, mean age was 61.91±17.06 and 59.83±19.03, respectively. Male gender and advanced age were detected as risk factors for rUTI. Outpatient clinic patients were 72% in the rUTI group and 64% in the other UTI group (p<0.001). In addition, although the infections of nosocomial origin were only 15% in the rUTI group, they were significantly higher than the other UTI group (10%, p=0.006). Proteus spp. and Streptococcus agalactiae species were identified statistically significantly less in the rUTI group. In Escherichia coli and Klebsiella spp. isolates, lower susceptibility rates to many antibiotics were found in the rUTI group compared to the other UTI group.*

**İletişim adresi:** Sümevra Kayalı, Bayburt Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BAYBURT

Tel: (0458) 211 91 91 /1124

e-posta: s\_kayali@hotmail.com

Received/Geliş: 09.07.2022 Accepted/Kabul: 23.09.2022 Published Online/Online Yayın: 30.12.2022

**Atf/Cite as:** Kayalı S. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel üropatojenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2022;36(3):83-91.

*rUTI should be handled differently from other UTIs in clinical approaches and the underlying risk factors should be tried to be eliminated. It should be treated with the most appropriate antibiotic according to the results of urine culture and antibiogram.*

**Keywords:** urine culture, urinary tract infection, uropathogen, recurrent urinary tract infection

## GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE); böbrek, üreter, mesane ve üretra gibi ürogenital sistem organlarının enfekte olmasıyla ortaya çıkan klinik tablodur. Günümüz erişkin yaş grubunda en fazla görülen bakteriyel enfeksiyondur<sup>(13)</sup>. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları (TÜSE); idrar kültürleri ile doğrulanmış ÜSE'lerin son altı ayda iki veya daha fazla, son bir yılda üç veya daha fazla geçirilmesi olarak tanımlanmaktadır<sup>(3)</sup>.

ÜSE tanısında kültür testleri altın standarttır. Ancak, kültür ve duyarlılık testlerinin en az iki gün sürmesi ampirik tedavi uygulanmasını gerektirmektedir. ÜSE tedavisinde kullanılan başlıca antibiyotikler; penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozitler, fluorokinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazoldür. Ancak uygun olmayan antibiyotiğin uygun olmayan süre ve dozda kullanımı birçok antibiyotiğe karşı direnç gelişimine neden olmaktadır<sup>(5)</sup>.

Çalışmamızın amacı yöremizde görülen TÜSE'nin cinsiyete, yaşa göre dağılımının saptanması, ayakta/yatan hastada gelişme ve nozokomiyal/toplumsal kökenli olma durumunun belirlenmesi ve TÜSE tedavisinde yol gösterici olabilmesi için bakteriyel üropatojenlerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılıklarının tespit edilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'na kültür incelemesi için gönderilen idrar örnekleri, EMB ("eosin methylene blue") ve kanlı agar besiyerlerine ekim yapılarak etüvde inkübe edilmiştir. Besiyerinde üreyen mikroorganizmaların tanımlanması, antibiyotik duyarlılıkları ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi Phoenix tam otomatize bakteri tanımlama ve duyarlılık sistemi (Becton Dickinson and Company, ABD) ile değerlendirilmiştir. Duyarlılık verileri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre yorumlanmıştır<sup>(9)</sup>.

Hastane otomasyon sisteminden faydalanılarak 2020 yılı idrar kültürü sonuçları retrospektif olarak elde edilmiştir. Poliklinik ve klinik servislerden gelen, erişkin yaş grubu (>18 yaş) hastalardan alınmış,  $\geq 100.000$  cfu/ml bakteri üremesi tespit edilen kültürlerden enfeksiyon dönemine ait ilk sonuçlar incelenmiştir. Bu sonuçlardan elektronik hasta dosyaları ve laboratuvar verilerinden faydalanılarak altı ay içinde en az iki ya da bir yıl içinde en az üç defa üreme saptanan hasta sonuçları TÜSE grubu olarak sınıflandırılmıştır<sup>(3)</sup>. Bu sınıflamaya dahil olamayan sonuçlar diğer ÜSE grubu olarak adlandırılmıştır. Bu iki gruba göre yaş, cinsiyet, hasta yeri (poliklinik/klinik), enfeksiyon kaynağı (toplumsal/nozokomiyal), rapor edilen bakteri türü ve antibiyogram sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İdrar örneğinin kabul tarihi herhangi bir kliniğe yatışından 48 saat sonra veya taburcu edildikten sonraki 10 gün içindeyse nozokomiyal kökenli kabul edilmiştir. Diğer tarihlerde gelen örnekler toplum kökenli kabul edilmiştir<sup>(1)</sup>.

Çalışmaya dahil edilecek antibiyotikler Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu tarafından hazırlanan 'Kısıtlı Bildirim' tablolarından faydalanılarak seçilmiştir<sup>(19)</sup>. Verilerin analiz ve sunumunda Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD) tarafından hazırlanan 'Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu' isimli rehberi kullanılmıştır<sup>(15)</sup>. Etik izin Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan (01.09.2022 tarihli ve 2022/10-02 sayılı) alınmıştır.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 23 versiyon paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu veri seti örneklem sayısının büyük olması nedeniyle çarpıklık ve basıklık değerleri ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ( $ort \pm ss$ ) kullanılmıştır. Sınıflandırılmış veriler sıklık ve yüzde olarak verilmiştir. Bağımlı değişken ile (TÜSE olup olmama değişkeni) bağımsız değişkenler (yaş, cinsiyet, hasta yeri, enfeksiyon kaynağı, bakteri türü ve antibiyogram sonucu) arasındaki ilişkiyi incelemek için 't testi' ve örneklem büyüklüğüne göre uygun 'ki-kare testi' kullanılmıştır. İki değişkenli analizlerde anlamlı çıkan bağımsız değişkenlerle "binary" lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde kabul edilmiştir.

**BULGULAR**

Çalışmaya dahil edilen 1796 idrar kültürünün 996'sının (%55) kadın, 800'ünün (%45) erkek hastalara ait olduğu görülmüş ve yaş ortalamaları  $60.52 \pm 18.42$  bulunmuştur. Hastalardaki idrar kültürü üreme verileri incelenerek enfeksiyonlar TÜSE (n=594) ve diğer ÜSE (n=1202) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplara göre yaş ortalaması, cinsiyet, hasta yeri, enfeksiyon kaynağı, idrar kültüründe üreyen bakteri türü dağılımı ve istatistiksel değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. İki grupta saptanan bakteri dağılımı yüzde olarak karşılaştırıldığında, TÜSE grubunda diğer ÜSE grubuna göre *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Staphylococcus aureus* daha fazla; *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Streptococcus agalactiae* ve *Citrobacter spp.* daha az saptanmıştır.

**Tablo 1.** TÜSE ve diğer ÜSE gruplarına göre yaş ortalaması, cinsiyet, hasta yeri, enfeksiyon kaynağı, idrar kültüründe üreyen bakteri türü dağılımı ve istatistiksel değerlendirme.

Bağımsız değişkenler		TÜSE <sup>1</sup> görülen grup	Diğer ÜSE <sup>2</sup> görülen grup	İstatistiksel değeri (p değeri)
<b>Yaş (ort±ss)</b>		61.91±17.06	59.83±19.03	<b>0.017*</b>
<b>Cinsiyet n (%)</b>	Kadın	253 (43)	743 (62)	<b>&lt;0.001**</b>
	Erkek	341 (57)	459 (38)	
<b>Enfeksiyon kaynağı n (%)</b>	Toplum kökenli	505 (85)	1076 (90)	<b>0.006**</b>
	Nozokomiyal kökenli	89 (15)	126 (10)	
<b>Hasta yeri n (%)</b>	Poliklinik	425 (72)	770 (64)	<b>&lt;0.001**</b>
	Klinik	169 (28)	432 (36)	
<b>Bakteri türü n (%)</b>	<i>Escherichia coli</i>	311 (52)	751 (62)	<b>&lt;0.001**</b>
	<i>Klebsiella spp.</i>	138 (23)	180 (15)	
	<i>Enterococcus spp.</i>	49 (8)	83 (7)	
	<i>Enterobacter spp.</i>	40 (7)	41 (3)	
	<i>Pseudomonas spp.</i>	31 (5)	36 (3)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (2)	18 (2)	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	5 (1)	21 (2)	
	<i>Citrobacter spp.</i>	2 (0.5)	17 (1)	
	<i>Proteus spp.</i>	1 (0.5)	24 (2)	
	Diğerleri***	6 (1)	31 (3)	

TÜSE<sup>1</sup>: Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu

ÜSE<sup>2</sup>: Üriner sistem enfeksiyonu

\* t testi kullanılmıştır.

\*\* Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

Diğerleri\*\*\*:

TÜSE grubunda 2 *Stenotrophomonas maltophilia*, 2 *Morganella morganii*, 1 *Acinetobacter spp.*, 1 *Ewingella americana*.

Diğer ÜSE grubunda 8 *Serratia spp.*, 7 *Acinetobacter spp.*, 4 *Cedecea spp.*, 3 *Staphylococcus saprophyticus*, 3 *Stenotrophomonas maltophilia*, 2 *Achromobacter spp.*, 1 *Chromobacterium violaceum*, 1 *Delftia acidovorans*, 1 *Morganella morganii*, 1 *Pantoea agglomerans*.

Bağımsız değişkenlerin hepsinde iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle tümü için "binary" lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Yaş artışı tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile risk faktörü olarak saptanırken, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile risk faktörü olarak saptanmamıştır. Her iki analiz ile de erkek cinsiyetin ve nozokomiyal kökenli enfeksiyonların TÜSE için risk faktörü olduğu, poliklinik başvurularında TÜSE olan hastalarla karşılaşma riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca *Proteus spp.* ve *S. agalactiae* türlerin TÜSE oluşturma riski her iki analiz ile de diğer türlere göre daha az bulunmuştur (Tablo 2).

**Tablo 2.** TÜSE ve diğer ÜSE gruplarında bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizi.

Bağımsız Değişkenler		Tek değişkenli lojistik regresyon Odd's değeri (Güven aralığı)	p değeri	Çok değişkenli lojistik regresyon Odd's değeri (Güven aralığı)	p değeri
Yaş		1.01 (1.00-1.01)	<b>0.025</b>	1.00 (1.00-1.01)	0.438
Cinsiyet (ref=kadın)		2.20 (1.79-2.69)	<b>&lt;0.001</b>	2.08 (1.67-2.59)	<b>&lt;0.001</b>
Enfeksiyon kökeni (ref= toplum)		1.52 (1.13-2.03)	<b>0.005</b>	1.63 (1.19-2.27)	<b>0.002</b>
Hasta yeri (ref= klinik)		1.51 (1.21-1.86)	<b>&lt;0.001</b>	1.67 (1.32-2.12)	<b>&lt;0.001</b>
Bakteri türü (ref=	Escherichia coli	0.69 (0.47-1.01)	0.054	0.74 (0.50-1.10)	0.131
	Klebsiella spp.	1.27 (0.83-1.93)	0.268	1.23 (0.80-1.90)	0.347
Enterococcus spp.)	Enterobacter spp.	1.69 (0.96-2.96)	0.068	1.52 (0.85-2.71)	0.158
	Pseudomonas spp.	1.49 (0.82-2.70)	0.192	1.24 (0.67-2.29)	0.497
	Citrobacter spp.	0.51 (0.18- 1.47)	0.211	0.48 (0.16-1.41)	0.184
	Proteus spp.	0.14 (0.03-0.64)	<b>0.011</b>	0.16 (0.04-0.70)	<b>0.016</b>
	Staphylococcus aureus	1.06 (0.46-2.42)	0.896	0.93 (0.40-2.18)	0.872
Streptococcus agalactiae		0.08 (0.01-0.63)	<b>0.016</b>	0.08 (0.01-0.60)	<b>0.015</b>

İki grupta elde edilen antibiyogram sonuçlarının istatistiksel karşılaştırması, bakteri sayısının uygunluğu nedeniyle *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. ve *Pseudomonas* spp. izolatları için yapılmıştır. *Enterobacteriaceae* ailesinden *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarının antibiyogram sonuçlarının karşılaştırılması ve istatistiksel değeri Tablo 3'te sunulmuştur. *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarında GSBL pozitifliği sırasıyla TÜSE grubunda %51, %61 ve %55; diğer ÜSE grubunda ise %35, %42 ve %44 olarak saptanmıştır. *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'de iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ( $p < 0.001$  ve  $p = 0.001$ ) *Enterobacter* spp.'de anlamlı değildir ( $p = 0.0311$ , Pearson ki-kare testi).

*Enterococcus* spp. izolatlarında TÜSE ve diğer ÜSE gruplarında saptanan ampisilin (%51, %66;  $p = 0.165$ ), nitrofurantoin (%80, %91;  $p = 0.567$ ), fosfomisin (%0, %18;  $p = 0.515$ ), siprofloksasin (%67, %52;  $p = 0.694$ ), vankomisin (%96, %99;  $p = 0.286$ ) ve linezolid (%96, %100;  $p = 0.132$ ) duyarlılık farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ampisilin için Pearson ki-kare, diğerleri için "Fisher's exact" ki-kare testi kullanılmıştır).

*Pseudomonas* spp. izolatlarında TÜSE ve diğer ÜSE gruplarında saptanan seftazidim (%77, %71;  $p = 0.632$ ), piperasilin-tazobaktam (%70, %83;  $p = 0.198$ ), gentamisin (%70, %86;  $p = 0.111$ ) amikasin (%57, %77;  $p = 0.273$ ), imipenem (%55, %68;  $p = 0.380$ ), meropenem (%76, %61  $p = 0.276$ ) ve siprofloksasin (%47, %50;  $p = 0.790$ ) duyarlılık farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir (Ampisilin için "Fisher's exact" ki-kare, diğerleri için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır).

*S. aureus* izolatlarının metisilin duyarlılığı TÜSE grubunda %40 diğer ÜSE grubunda %61 olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.283$ , "Fisher's exact" ki-kare testi). Her iki grup *S. agalactiae* izolatlarının tamamı penisiline karşı duyarlı bulunmuştur.

**Tablo 3.** *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık oranlarının sonuçlarının karşılaştırılması ve istatistiksel değerlendirmesi.

Antibiyotik	Duyarlılık (%)								
	Escherichia coli			Klebsiella spp.			Enterobacter spp.		
	TÜSE grubu	Diğer ÜSE grubu	p değeri	TÜSE grubu	Diğer ÜSE grubu	p değeri	TÜSE grubu	Diğer ÜSE grubu	p değeri
<b>A</b> Ampisilin	13	31	<0.001	**	**	**	0	5	0.494*
Gentamisin	72	82	<0.001	64	78	0.006	87	90	0.737*
Trimetoprim-sülfametoksazol	40	57	<0.001	39	61	<0.001	77	78	0.904
Nitrofurantoin	89	97	<0.001	-	-	-	-	-	-
Fosfomisin	94	96	0.153	57	81	<0.001	58	71	0.184
<b>B</b> Siprofloksasin	35	57	<0.001	35	58	<0.001	38	78	<0.001
Levofloksasin	39	61	<0.001	39	62	<0.001	36	78	<0.001
Amoksisilin-klavulanat	26	41	<0.001	32	50	0.002	0	5	0.494*
Ertapenem	85	93	<0.001	64	81	<0.001	67	81	0.160
Sefksim	64	75	<0.001	70	82	0.006	65	63	0.882
Amikasin	99	99	0.102*	80	92	0.001	98	100	0.494*
<b>C</b> İmipenem	97	99	0.087	72	88	<0.001	95	95	1.000*
Meropenem	96	98	0.025	69	87	<0.001	98	98	1.000*

\* Fisher's exact ki-kare testi kullanılmıştır. Tablodaki işaretli olmayan diğer p değerleri Pearson ki-kare testi kullanılarak elde edilmiştir.

\*\*Doğal direnç

Antibiyotik grupları (A, B ve C) Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu'nun önerilerine göre oluşturulmuştur<sup>(19)</sup>.

## TARTIŞMA

TÜSE, tüm yaş gruplarında karşımıza çıkabilen ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen klinik bir durumdur. Sistosel, pelvik organ prolapsusu, gebelik, üriner sistem taş hastalığı, prostat hiperplazisi, diyabetik nöropati gibi obstrüktif ve fonksiyonel yapı değişiklikleri ÜSE için risk faktörleridir ve TÜSE için zemin oluştururlar<sup>(12)</sup>. Klinik yaklaşımlarda TÜSE diğer ÜSE'lerden farklı ele alınmalı ve altta yatan risk faktörleri belirlenmelidir<sup>(23)</sup>. Çalışmamızda TÜSE gelişen hastaların toplam ÜSE saptananların yaklaşık üçte birini oluşturması, bu enfeksiyonların erişkin yaş grubunda önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

ÜSE anatomik özelliklerden dolayı kadınlarda daha fazla görülse de bu durum TÜSE’de yaşa göre değişkenlik göstermektedir. TÜSE; genç yaş grubunda kadınlarda, ileri yaş grubunda ise erkeklerde daha sık görülmektedir. Bu dağılımda kadınlarda cinsel ilişki ve kontraseptif (özellikle spermid, diyafram vb.) kullanımının, erkeklerde ise prostat patolojileri ve mesaneye ait girişimlerin TÜSE için risk oluşturması rol oynamaktadır<sup>(23)</sup>. Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak diğer ÜSE grubunda kadın hakimiyeti, daha ileri yaştan oluşan TÜSE grubunda ise erkek hakimiyeti saptanmıştır. Yöremizde yaşayan kadınların TÜSE için daha az risk faktörü taşımasının bu durumun sebebi olabileceği düşünülmüştür.

Nozokomiyal enfeksiyonlar hastanede bulunma veya alınan sağlık hizmeti ile ilişkili olarak gelişen enfeksiyonlardır. Hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra hastanede ya da taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır<sup>(1)</sup>. Hastanede kalış süresinin uzamasına, maliyet artışına, yaşam kalitesinde bozulmaya, iş gücü ve verimlilik kaybına neden olan önemli bir sorundur<sup>(2)</sup>. Duran ve ark.’nın<sup>(6)</sup> yaptığı çalışmada ÜSE’lerde en fazla tespit ettikleri iki bakteri türünü ele almış ve hastaların %69 oranında ayaktan başvurduğu saptanmıştır. Çalışmamızda her iki grupta da toplum kökenli enfeksiyonlar ve poliklinik başvurusu daha sık belirlenmiştir. TÜSE grubunda diğer ÜSE grubuna kıyasla ayaktan başvuru oranı fazla olsa da nozokomiyal kökenli enfeksiyonlar daha fazla görülmüştür.

ÜSE etkeni olarak en fazla Gram negatif bakteriler görülmekte ve ilk sırayı *E. coli* almaktadır. Duran ve ark.<sup>(6)</sup> tarafından yapılan 2016-2019 yıllarını kapsayan dört yıllık analiz çalışmasında erişkin yaş grubuna ait idrar kültürlerinin %74’ünde *Enterobacterales* türleri tespit edilmiş ve en sık *E. coli*, ikinci sırada *Klebsiella* spp. saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerden ilk sırada genellikle *Enterococcus* spp. olmak üzere *S. agalactiae* ve *S. aureus* ÜSE etkeni olarak bildirilmiştir<sup>(14)</sup>. Yurdakul-Mesutoğlu ve ark.<sup>(21)</sup> tarafından yapılan, beş yıllık ayaktan ve yatan hastaların değerlendirildiği çalışmada Gram pozitif bakterilerde ilk sırayı *Enterococcus* spp. almıştır. Bizim çalışmamızda; her iki grupta da en sık *E. coli* izole edilmiş ve bunu sırasıyla *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. izlemiştir. Bu bakteriler ülkemizde yapılan birçok çalışmada sıklık sıralamaları değişse de ÜSE’nin en sık izole edilen etkenlerindedir<sup>(21)</sup>.

ÜSE’ye neden olan üropatojenler için bağırsak, vajen ve çevre dokular en önemli rezervuarı oluşturmaktadır<sup>(16)</sup>. Üropatojenler enfeksiyon gelişiminin ilk basamağı olan adezyonda etkili adhezin (pili veya fimbria), biyofilm (slime), siderofor ve toksin üretimi gibi virülans faktörlerine sahiptir<sup>(4)</sup>. Başta laktobasiller olmak üzere vajen florası elemanları üretral orifisi sararak üropatojenlere karşı direnç oluşturduğundan floradaki değişiklikler üropatojen kolonizasyonunu artırır ve TÜSE için risk oluşturur<sup>(12)</sup>. Özellikle TÜSE ve tekrarlayan bakteriüri gelişiminde bağırsak floradaki üropatojen yoğunluğunun risk faktörü olarak tanımlandığı çalışmalar mevcuttur. Flores-Mireles ve ark.<sup>(10)</sup> tarafından yapılan çalışmada *Escherichia*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinsleri için bağırsak florası yoğunluğu ile bakteriüri ve TÜSE arasındaki ilişki araştırılmış ve TÜSE’de *Escherichia* spp., bakteriürde ise *Enterococcus* spp. bağırsak florasında yüksek yoğunlukta bulunmuştur. Çalışmamızda TÜSE grubunda diğer ÜSE grubuna göre *Proteus* spp. ve *S. agalactiae* görülme riski düşük iken, diğer bakteri türlerinin dağılımında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Teker ve ark.<sup>(18)</sup> tarafından yapılan çalışmada idrar kültüründe saptanan *E. coli* izolatlarında en düşük duyarlılık ampisilin (%31) ve amoksisilin-klavulanata (%53); en yüksek duyarlılık ise amikasin (%98), fosfomisin (%98), nitrofurantoin (%98) ve karbapenemlere (>%99) karşı saptanmıştır. Trimetoprim-sülfametoksazol, sefuroksim, sefiksim, siprofloksasin, levofloksasin ve gentamisine karşı sırasıyla %69, %74, %74, %77, %78 ve %88 duyarlılık görülmüştür. Keskin ve ark.’nın<sup>(14)</sup> yaptığı çalışmada *Enterobacterales* türlerinde sırasıyla ampisilin (%30), sefuroksim (%60), sefiksim (%64), amoksisilin-klavulanat (%65), trimetoprim-sülfametoksazol (%65), siprofloksasin (%75), levofloksasin (%76), gentamisin (%86), ertapenem (%94) amikasin (%96), imipenem (%97) ve meropeneme (%97) karşı artan yüzdeyle duyarlılık gözlenmiştir. Çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalara benzer olarak *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarında antibiyotik duyarlılığı oral kullanılabilen ampisilin, amoksisilin-klavulanat, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasine karşı düşük oranlarda; amikasin, imipenem ve meropeneme karşı yüksek oranlarda saptanmıştır. Gruplara göre kıyaslandığında TÜSE grubu diğer ÜSE grubuna göre *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarında bir çok antibiyotiğe karşı daha düşük duyarlılık oranları saptanmıştır. *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.’de ÜSE tedavisinde en çok tercih edilen kinolon grubu antibiyotiklerinden siprofloksasine karşı TÜSE grubunda diğer ÜSE grubuna göre daha yüksek direnç gözlenmiştir<sup>(17)</sup>.

GSBL enzimi beta-laktam antibiyotiklerinin yaygın kullanılmasına bağı olarak görülmekte ve Gram negatif bakterilerin tedavisinde sorun oluşturmaktadır<sup>(11)</sup>. Karbapenemler ve sefamisinler haricindeki tüm beta-laktam antibiyotiklerine karşı dirence neden olmaktadır. GSBL enzimini kodlayan genler plazmidler aracılığıyla aktararak antibiyotik direncinin yayılmasına neden olmaktadır<sup>(5)</sup>. İdrar kültüründe üreyen *E. coli* izolatlarında GSBL üretimi Teker ve ark.<sup>(18)</sup> tarafından %16, Uslu ve ark.<sup>(20)</sup> tarafından %22, Alpay ve ark.<sup>(1)</sup> tarafından %27 oranında saptanmıştır. *Klebsiella* spp. izolatlarında ise %18 oranında saptanmıştır<sup>(20)</sup>. Çalışmamızda GSBL üretimi bu çalışmalara kıyasla daha yüksek oranlarda saptanmıştır. TÜSE grubunda *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatlarının yarısından fazlasında GSBL üretimi görülmüştür.

Poliklinik ve servis hastalarına ait idrar kültürlerinde üreyen enterokok türlerinde ampisilin %55, siprofloksasin %13, vankomisin %80 ve linezolid %100 oranında duyarlılık saptanmıştır<sup>(22)</sup>. Etiz ve ark.<sup>(8)</sup> tarafından servis ve yoğun bakım hastalarında ise ampisilin %16, siprofloksasin %33, vankomisin %85 ve linezolid %95 oranında etkili bulunmuştur. Er ve ark.<sup>(7)</sup>, yatan hastalarda *Pseudomonas aeruginosa* türlerinde seftazidime %15, piperasilin-tazobaktam %13, gentamisine %67, amikasine %85, imipeneme %80, meropeneme %77 ve siprofloksasine %68 duyarlılık bildirmişlerdir. Keskin ve ark.<sup>(14)</sup> tarafından *Staphylococcus* spp. izolatlarında %56 metisilin duyarlılığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. ve *S. aureus* izolatlarında TÜSE ve diğer ÜSE gruplarına göre antibiyotik direnç farkı saptanmamıştır.

TÜSE geçiren hastaların uzun vadeli antibiyotik tedavisi almaları nedeniyle bağırsak, vajen ve çevre doku florasındaki elemanların antibiyotik direnci geliştirmesine veya genellikle yatarak tedavi aldığı için antibiyotik dirençli bakterilerin bağırsak, vajen ve çevre doku florasına yerleşmesine bağı olarak antibiyotiklere dirençli etkenler ile enfeksiyonlar meydana gelebilmektedir<sup>(10)</sup>. Çalışmamızda *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarında TÜSE grubunda yüksek GSBL pozitifliğine bağı yüksek antibiyotik direnci gözlenmiştir. Ayrıca GSBL üretiminden bağımsız olarak birçok antibiyotiğe (karbapenem, aminoglikozid ve kinolon grubu antibiyotikler, trimetoprim-sülfametoksazol, nitrofurantoin, fosfomisin vb.) karşı yüksek direnç oranları belirlenmiştir. *Enterobacter* spp. izolatlarında ise TÜSE grubunda kinolon grubu antibiyotiklerine karşı yüksek direnç bulunmuştur. Çalışmamızda dahil edilen diğer bakteri türlerinde (*Enterococcus* spp, *Pseudomonas* spp ve *S. aureus*) TÜSE grubunda yüksek direnç saptanmamıştır. Bu durumun bakterilerin antibiyotik direnci geliştirme kapasiteleri ve flora yerleşme oranlarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünölmüştür.

Sonuç olarak; ÜSE semptomları olan hastaların öyküleri değerlendirilmeli, dosyaları incelenmeli ve TÜSE açısından sorgulanmalıdır. TÜSE olan hastaların klinik takiplerinde alta yatan risk faktörleri belirlenerek ortadan kaldırılmaya çalışılmalı ve davranışsal önlemler açısından mutlaka eğitilmelidir. Bakteriye TÜSE'nin nozokomiyal kökenli olma oranı daha düşük olmasına rağmen, antibiyotiklere oldukça dirençli bakteriler ile enfeksiyon görülmesi oldukça dikkat çekicidir. Bu sebeple TÜSE'de tedavi öncesinde idrar kültürü yapılarak etkenin tanımlaması ve antibiyogram sonucuna göre en uygun antibiyotiğin seçimi önemini korumaktadır.

## Teşekkür

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD) tarafından hazırlanan 'Kısıtlı Bildirim' ve 'Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu' rehberlerin yayınlanmasında emeği geçenlere teşekkürlerimizi sunarız.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma protokolü Etik izin Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 01.09.2022, karar sayısı: 2022/10-02).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** The study protocol was approved by Fırat University Non-interventional Clinical Researches Ethics Board (Date: 01.09.2022, decision number: 2022/10-02).

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

**Financial support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Alpay Y, Yavuz MT, Aslan T, Büyükzengin B. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *Escherichia coli* ile oluşan komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde oral antibiyotikler karbapenemlere alternatif olabilir mi? ANKEM Derg. 2017;31(3):85-91. <https://doi.org/10.5222/ankem.2017.085>
2. Aşçıoğlu S. Hastane enfeksiyonları. Türk Hij Den Biyol Derg. 2007;64(1):1-3.
3. Aydın A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. Int Urogynecol J. 2015;26(6):795-804. <https://doi.org/10.1007/s00192-014-2569-5>
4. Chahales P, Thanassi DG. Structure, function, and assembly of adhesive organelles by uropathogenic bacteria. Microbiol Spectr. 2015;3(5):1-68.
5. Çelikkbilek N, Gözalan A, Özdem B, Kırcı F, Açıkgöz ZC. Ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinde üretilen Enterobacteriaceae izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi: Yedi yıllık izlem sonuçları. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):259-65.
6. Duran H, Çeken N, Kula Atik T. İdrar kültüründen izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. ANKEM Derg. 2020;34(2):41-7. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.041>
7. Er H, Şen M, Antındış M. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*'larda antibiyotik direnci. Turk J Clin Lab. 2015;6(3):80-4.
8. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. İdrar kültüründen izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2014;44(3):107-13. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.107>
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 10.0, Valid From 2020-01-01. Basel: EUCAST, (2020). [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
10. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13(5):269-84. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
11. Gözel MG, Elaldı N, Korgalı E ve ark. Toplum ve hastane kökenli enfeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. FLORA. 2012;17(2):75-81.
12. Günaydin T, Coşkun B. Kadınlarda rekürren idrar yolu enfeksiyonlarının yönetimi. Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni. 2019;6(1):42-7.
13. İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları, 'Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 4. Baskı' kitabında s1651-63, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2017).
14. Keskin BH, Çalışkan E, Kaya S, Köse E, Şahin İ. Üriner sistem enfeksiyonlarında etken bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2021;51(3):254-62.
15. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği (KLİMUD). Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi. <http://bitly.ws/ty2D>
16. Magruder M, Sholi AN, Gong C, et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. Nat Commun. 2019;10(1):5521. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13467-w>
17. Şahin K, Altan G. Kinolon dirençli *Escherichia coli* izolatlarında diğer antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):197-202 <https://doi.org/10.34084/bshr.611956>
18. Teker B, Sever N, Garashova D. Yaş ve cinsiyetin üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* kökenlerindeki antibiyotik direncine etkisi. Online Türk Sağlık Bilimleri Derg. 2021;6(2):300-9. <https://doi.org/10.26453/otjhs.936270>
19. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Kısıtlı Bildirim. <https://bit.ly/3dLZlZp>
20. Uslu M, Bağcıoğlu M, Tekdoğan ÜY, Kocaaslan R, Çeçen K. Kars Bölgesindeki İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Antibiyotik Dirençleri. Kafkas J Med Sci. 2019;9(2):90-6. <https://doi.org/10.5505/kjms.2019.26937>
21. Yurdakul-Mesutoğlu P, Yavuzdemir Ş, Ardıçoğlu-Akışın Y, et al. Urinary tract infections and affecting factors detected in TOBB University of Economics and Technology Faculty of Medicine Hospital: A 5-year retrospective study. Klimik Derg. 2019;32(3):298-302.



22. Yüksel Ergin Ö, Bayram ED, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültürlerinden izole edilen Enterococcus türleri ve antibiyotik dirençleri. ANKEM Derg. 2013;27(4):173-8. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.173>
23. Zor M, Savaşçı Ü. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında güncel tedavi yaklaşımları. TAF Prev Med Bull. 2014;13(2):161-8.