

Sahibi / Owner
Antibiyotik ve Kemoterapi
Derneği adına Dernek Başkanı
Prof. Dr. Bülent GÜRLER (On
behalf of the Society of
Antimicrobial Chemotherapy)

Yazı İşleri Müdürü
Editör / Editor
Prof. Dr. Derya AYDIN

Yardımcı Editörler /
Associate Editors
Doç. Dr.
Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
Uzm. Dr.
D. Bahar AKGÜN KARAPINAR

Yazışma Adresi /
Correspondence Address
Prof. Dr. Derya AYDIN
ANKEM Derneği
Topkapı Mahallesi Turgut Özal
Millet Caddesi No: 176 Daire
16 Kat: 5 Fatih / İSTANBUL
Tel: (0212) 219 93 39 / 40
Faks: (0212) 219 93 41
e-posta: ankem@ankemdernegi.org.tr
www.ankemdernegi.org.tr

İçindekiler

Contents

Sayfa (page)

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

- **Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretim oranları ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi** 79
Evaluation of extended spectrum beta-lactamase production rates and antibiotic susceptibilities of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains isolated from urine cultures of outpatients
Uzm Dr Fatih TEMOÇİN, Uzm Dr Hatice KÖSE
- **Karbapenemlerden en az birine dirençli, GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında fosfomisin duyarlılığı** 87
Fosfomycin susceptibility of ESBL positive and negative Escherichia coli and Klebsiella spp. resistant to at least one carbapenem
Prof Dr Selahattin ATMACA, Dr Salim YAKUT, Uzm Dr Nida ÖZCAN,
Prof Dr Tuncer ÖZEKİNCİ, Prof Dr Nezahat AKPOLAT, Prof Dr Kadri GÜL
- **Gebelikte üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde hangi antibiyotikler ilk seçenek olmalıdır ?** 94
Which antibiotics should be first line options for empirical treatment of urinary tract infections during pregnancy?
Dr Öğr Üyesi Nergis AŞGIN, Opr Dr Semra EROĞLU,
Dr Öğr Üyesi Elçin KAL ÇAKMAKLIOĞULLARI
- ***Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direnç oranındaki değişim: Metisiline direnç azalıyor mu ?** 103
The change of the methicilline resistance ratio in Staphylococcus aureus strains: Is there a decrease in methicillin resistance?
Prof Dr Murat TELLİ, Uzm Dr Yavuz OKULU, Asist Dr Yağız PAT

DERLEME

- **Üst solunum yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinin planlanmasında antimikrobiyal direnç: Türkiye ve Dünyadaki mevcut durum ve mücadele stratejileri** 109
Antimicrobial resistance in the planning of the empirical therapy of upper respiratory tract infections: current situation and treatment strategies in Turkey and in the world
Prof Dr Mustafa Kemal HACIMUSTAFAOĞLU, Prof Dr Nezahat GÜRLER,
Prof Dr Serhat ÜNAL

- **32. Cilt (2018) Bilimsel Hakemlere teşekkür** III
- **32. Cilt (2018) Konu İndeksi** IV-V
- **32. Cilt (2018) Yazarlar İndeksi** VI-VII
- **34. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi** VIII
- **ANKEM Dergisi Yazım Kuralları** 2018, 32(1)'e
Editorial Rules of Bulletin of ANKEM bakınız



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

Hazırlık ve Baskı:



LOGOS YAYINCILIK TİC. A. Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36
D.66/67 34349 Gayrettepe-İstanbul
Tel: (0212) 288 05 41-(0212) 288 50 22
Faks: (0212) 211 61 85
e-mail: logos@logos.com.tr
<http://www.logos.com.tr>

Yılda 1. sayı Nisan, 2. sayı Ağustos,
3. sayı Aralık olmak üzere üç sayı (dört
ayda bir) yayınlanır.

ISSN 1301 - 3114

Yayın türü: Yerel süreli

ANKEM Dergisi Türkiye Atıf Dizini
(Türkiye Citation Index) ve TÜBİTAK/
ULAKBİM veri tabanlarında yer
almaktadır.

ANKEM Dergisi Serbest Erişimli
(Open Access) bir dergidir.
www.ankemdernegi.org.tr

POLİKLİNİK HASTALARININ İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARININ GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETİM ORANLARI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatih TEMOÇİN[®], Hatice KÖSE[®]

Yozgat Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, YOZGAT

ÖZ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), infeksiyon hastalıkları pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Komplike olmayan ÜSİ'lerin % 75-95'inden Gram negatif bakteriler sorumludur. Hem komplike hem de komplike olmayan ÜSİ'lerde en sık izole edilen etken *Escherichia coli*'dir. Gram negatif bakteriler arasında, *E.coli*'den sonra en sık izole edilen patojen *Klebsiella pneumoniae*'dir. ÜSİ'de en sık etkenler olarak karşımıza çıkan *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi varlığı her geçen gün artmaktadır. Toplum kökenli infeksiyonlarda da artan bu direnç profili, özellikle birinci basamak tedavide, ampirik antibiyotik tedavisi seçiminde önemli bir sorundur. Çalışmamızda, üriner sistem yakınmaları ile polikliniğe başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen, *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da GSBL oranlarını ve antibiyotik direnç profillerini inceleyerek, ampirik antibiyotik tedavi seçimine yardımcı olmayı amaçladık.

Bu çalışma, Yozgat Şehir Hastanesi'nde üriner sistem şikayeti olan poliklinik hastalarından mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar kültürlerinin retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Ocak 2017 ve Şubat 2018 tarihleri arasında idrar kültüründe üreyen 524 *E.coli* ve 104 *K.pneumoniae* çalışmaya dahil edilmiştir. Her bir hasta için sadece bir izolat çalışmaya alınmıştır. Bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler kullanılarak yapılmıştır.

İzole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının GSBL pozitiflik oranları sırası ile % 29.9 ve % 28.8 olarak saptanmıştır ve bu iki bakteri karşılaştırıldığında GSBL üretimi açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.9$). *E.coli* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik meropenem (% 99) iken, etkinlik oranı en düşük antibiyotik ise ampisilin (% 42.6) olarak saptanmıştır. *K.pneumoniae* suşlarında doğal direnç olduğu için ampisilin değerlendirme dışı bırakılmıştır. *K.pneumoniae*'nın en duyarlı olduğu antibiyotik imipenem (% 98.9) iken, etkinlik oranı en düşük antibiyotik ise nitrofurantoin (% 56.9) olarak bulunmuştur. GSBL pozitif izolatlar değerlendirildiğinde etkinliği en düşük antibiyotiğin *E.coli*'de ampisilin, *K.pneumoniae*'da ise sefuroksim olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada yapılmış pek çok çalışmaya benzer şekilde GSBL üreten suş oranlarının yüksek olduğu ve bu suşlarda beklediği üzere antibiyotik duyarlılık oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Günlük pratiğimizde sık kullanılan trimetoprim ve sefalosporinlere karşı yüksek direnç oranları olduğu unutulmamalıdır. Her bölgenin kendi antibiyotik direnç profilini ortaya koyması ayrıca önemlidir. Mevcut antibiyotik direnç verilerinin in vitro şartlarda yapıldığı ve klinik kullanımda etkinliğini gösteren geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Klebsiella pneumoniae*, üriner sistem infeksiyonu

ABSTRACT

Evaluation of Extended Spectrum Beta-lactamase Production Rates and Antibiotic Susceptibilities of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Urine Cultures of Outpatients

Urinary system infections (UTIs) are one of the most common diseases in the practice of infectious diseases. Gram-negative bacteria are responsible for 75-95 % of uncomplicated UTIs. *Escherichia coli* is the most frequently isolated microorganism in both complicated and uncomplicated UTIs. Among the gram-negative bacteria, the most frequently isolated pathogen after *E.coli* is *Klebsiella pneumoniae*. In *E.coli* and *K.pneumoniae*, the presence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) enzyme is increasing over time. An increased resistance profile in community-acquired infections is an important problem in empirical antibiotic therapy selection, especially in primary care. In the current study, we aimed to help the selection of empirical antibiotic treatment by examining ESBL ratios and antibiotic resistance profiles in *E. coli* and *K.pneumoniae* isolated from urine cultures of patients admitted to polyclinic with complaints of the urinary system.

This study was carried out by retrospectively examining the urine cultures sent to the microbiology laboratory from polyclinic patients in Yozgat City Hospital, complaining infection of the urinary system. Between January 2017 and February 2018, 524 *E.coli* and 104 *K.pneumoniae* detected in urine culture were included in the study. Only one isolate for each patient was taken into study. Bacterial identification and antibiotic susceptibilities were performed using conventional methods and automated systems. The ESBL positivity rates of isolated *E.coli* and *K.pneumoniae* strains were 29.9 % and 28.8 %, respectively, and there was no statistically significant difference in the ESBL production ($p=0.9$). The most effective antibiotic for *E.coli* strains was meropenem (99 %) and the least effective antibiotic was ampicillin (42.6 %). Ampicillin was not evaluated for *K. pneumoniae* strains because of its intrinsic resistance. The most effective antibiotic against *K.pneumoniae* was imipenem (98.9 %) and the least effective antibiotic for *K.pneumoniae* strains was nitrofurantoin (42.6 %). When ESBL positive isolates were evaluated, the lowest activity was found for ampicillin against *E.coli* strains and for cefuroxime against *K.pneumoniae* strains.

As reported in other studies undertaken in our country and in the world, there has been an increase in ESBL producing strains. It should be remembered that there are high resistance rates against trimethoprim and cephalosporins. It is also important that each region exhibits its own antibiotic resistance profile. The current antibiotic resistance data were obtained from microbiological analysis, we recommend further research on the clinical efficacy of the antibiotics against these strains.

Keywords: *Escherichia coli*, extended-spectrum beta-lactamases, *Klebsiella pneumoniae*, urinary tract infection

İletişim adresi: Fatih Temoçin, Yozgat Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, YOZGAT

GSM: (0505) 841 03 48

e-posta: ftemucin@yahoo.com.tr

Alındığı tarih: 07.05.2018, Yayına Kabul: 21.09.2018

Yazarların Orcid ID noları: F. T. 0000-0002-4819-8242, H. K. 0000-0001-7806-7019

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), infeksiyon hastalıkları pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Asemptomatik bakteriüriden, hayatı tehdit edebilecek ciddi infeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Dünya çapında, yaklaşık 150 milyon insan, her yıl ÜSİ tanısı almaktadır⁽⁹⁾. Yaşamın ilk üç ayı dışındaki tüm dönemlerde ÜSİ, kadınlarda daha sık görülmektedir^(14,19). ÜSİ'nin % 95'inden fazlası monobakteriyeldir. Komplike olmayan ÜSİ'lerin % 75-95'inden Gram negatif bakteriler sorumludur. İleri yaş ve gebelik gibi durumlarda Gram pozitif bakterilerin etken olma sıklığı artmaktadır⁽¹⁵⁾. Hem komplike hem de komplike olmayan ÜSİ'lerde en sık izole edilen etken *Escherichia coli*'dir⁽¹⁸⁾. Gram negatif bakteriler arasında, *E.coli*'den sonra en sık izole edilen patojen *Klebsiella pneumoniae*'dir. Antibiyotik direnci, dünya genelinde giderek büyüyen ve tedavi seçimini zorlaştıran ciddi bir sorundur⁽²⁵⁾. Enterik kökenli Gram negatif basillerde görülen GSBL enzimi, penisilinlere, sefalosporinlerin büyük bir kısmına ve monobaktamlara karşı direnç gelişimine yol açan bir enzim topluluğudur⁽²⁴⁾. Üriner sistem infeksiyonlarında en sık etkenler olarak karşımıza çıkan *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi varlığı her geçen gün artmaktadır⁽¹⁸⁾. Toplum kökenli infeksiyonlarda da artan bu direnç profili, özellikle birinci basamak tedavide, ampirik antibiyotik seçiminde önemli bir sorundur. Ülkemizde birinci basamak sağlık kuruluşlarında, ÜSİ tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler trimetoprim-sülfametoksazol

(TMP-SMX), kinolonlar ve sefalosporinlerdir⁽²³⁾.

Çalışmamızda, üriner sistem yakınmaları ile polikliniğe başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen, *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da GSBL oranlarını ve antibiyotik direnç profillerini inceleyerek, ampirik antibiyotik tedavi seçimine yardımcı olunması amaçlanmıştır. Bölgeler arasında antibiyotik direnç oranlarının farklı olabileceği ve her merkezin kendi direnç oranlarını ortaya koyması gerekliliği vurgulanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Yozgat Şehir Hastanesi'nde üriner sistem şikayeti olan poliklinik hastalarından mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar kültürlerinin retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Ocak 2017 ve Şubat 2018 tarihleri arasında idrar kültüründe üreyen 524 *E.coli* ve 104 *K.pneumoniae* suşu çalışmaya dâhil edilmiştir. Her bir hasta için sadece bir izolat çalışmaya alınmıştır. Üreyen mikroorganizmaların amikasin, ampisilin, ampisilin-sulbaktam, sefepim, sefotaksim, sefuroksim, siprofloksasin, levofloksasin, fosfomisin, gentamisin, imipenem, meropenem, ertapenem, nitrofurantoin, piperasilin-tazobaktam, trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılık oranları kayıt altına alınmıştır.

Laboratuvarımıza gönderilen idrar örnekleri "Eosin Methylene Blue" (EMB) (RTA Lab®, Türkiye) ve % 5 koyun kanlı agarlara (RTA Lab®, Türkiye) steril kalibre öze ile kantitatif ekilmiş ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edildikten sonra değerlendirilmiştir. Üreyen suşların tanımlaması, antibi-

yotik duyarlılıkları ve GSBL varlığı MicroScan WalkAway 96 plus System (Beckman Coulter, UK) kullanılarak araştırılmıştır. Karbapenem direnci saptandığında, gradient MİK test (bioMérieux SA, France) kullanılarak doğrulaması yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL varlığı için değerlendirmeler European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre yapılmıştır⁽⁶⁾. Kalite kontrol için *E.coli* ATCC 25922, *E.coli* ATCC 35218 standart suşları kullanılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizde SPSS versiyon 15.0 istatistiksel paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma ve yüzde oran olarak verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 628 idrar örneğinin alındığı hastaların 535'inin (% 85.2) kadın olduğu görülmüştür. İzole edilen

E.coli ve *K.pneumoniae* suşlarının GSBL pozitiflik oranları sırası ile % 29.9 ve % 28.8 bulunmuştur ve bu iki bakteri karşılaştırıldığında GSBL üretimi açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.9$). İdrar kültüründe üreme olan hastaların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde, *E.coli* üreyen hastaların yaş ortalamasının 24.9 ± 23.9 ve *K.pneumoniae* üreyen hastaların yaş ortalamasının 26.09 ± 27.6 olduğu saptanmış ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

E.coli suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik meropenem (% 99) saptanmışken, etkinlik oranı en düşük antibiyotik ise ampisilindir (% 42.6). *K.pneumoniae* suşları doğal dirençli olduğu için ampisilin değerlendirme dışı bırakılmıştır. *K.pneumoniae*'nın en duyarlı olduğu antibiyotik imipenem (% 98.9), etkinlik oranı en düşük antibiyotik ise nitrofurantoin (% 56.9) olarak saptanmıştır. GSBL pozitif izolatlarda ise etkinliği en düşük antibiyotik *E.coli*'de ampisilin, *K.pneumoniae*'da ise sefuroksimdir. Çalışılan antibiyotikler ve duyarlılık oranları Tablo'da verilmiştir.

Tablo. İdrar kültüründe üreyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları (%).

	<i>E. coli</i> (n=368)	GSBL + <i>E.coli</i> (n=156)	<i>K.pneumoniae</i> (n=74)	GSBL + <i>K.pneumoniae</i> (n=30)
Amikasin	98	96.7	93.3	90
Ampisilin	42.6	6.9	-	-
Ampisilin-sulbaktam	50.5	19.8	61.5	26.6
Ertapenem	95.5	91	89	89
Fosfomisin	98	97.4	76.9	73.3
Gentamisin	87.4	74.1	89.8	85.7
İmipenem	98.9	99	98.9	96.8
Levofloksasin	76.8	53.9	82.7	67.8
Meropenem	99	98	97.8	93.5
Nitrofurantoin	95.1	92.2	56.9	65.2
Piperasilin-tazobaktam	86.3	76.6	85.3	75
Sefepim	80.2	31.7	78.5	26.6
Sefotaksim	75.7	25.2	67.3	26.6
Sefuroksim	76.4	23.9	71.4	22.2
Siprofloksasin	75	50.6	85	75.8
Trimetoprim-sülfametoksazol	62.6	44.1	68.7	38.4

TARTIŞMA

Bakteriyel infeksiyonlarda, etken dağılımı ve antibiyotik direnç profili bölgesel farklılıklar göstermektedir. Aynı zamanda, yıllar içerisinde değişen direnç oranları karışımıza çıkmaktadır. Bu nedenle her merkezin kendi bölgesinde, etken dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarını gösteren çalışmaları yapması önemlidir. Bu amaçla yapılan çalışmamızda, polikliniğe başvuran hastalardan alınan idrar kültürlerinde üreyen 524 *E.coli* ve 104 *K.pneumoniae* suşu incelenmiş ve GSBL pozitiflik oranları sırası ile % 29.9 ve % 28.8 saptanmıştır. Toplum kaynaklı ÜŞİ etkeni olarak izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL pozitiflik oranlarında yıllar içerisinde artış görülmektedir^(2,30). Kore’de 2016 yılında yayınlanmış çok merkezli bir çalışmada toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı % 24.6 olarak bulunmuş⁽¹⁷⁾. Benzer özelliklere sahip, 2018 yılında Meksika’da yapılmış başka bir çalışmada ise *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı % 31.3 bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Literatür incelendiğinde *K.pneumoniae* suşlarında GSBL üretiminin daha yüksek oranlara olduğu görülmektedir. Yurtdışında yapılmış çeşitli çalışmalarda *K.pneumoniae* suşlarında GSBL pozitiflik oranları % 11-% 70 arasında değişmektedir^(4,16,21,26). Ülkemizde bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, *E.coli* izolatlarında % 38.6 oranında GSBL pozitifliği gözlenirken bu oran *K.pneumoniae* için % 42 olarak saptanmıştır⁽⁵⁾. Ülkemizde yapılmış bir başka çalışmada ise GSBL üretim oranı *E.coli*’de % 15, *K.pneumoniae*’de % 36 olarak tespit edilmiştir⁽¹⁾. Bizim çalışmamızın sonuçları

ve literatür verileri değerlendirildiğinde, bölgesel farklılıklar açık şekilde görülmektedir. Bu farklılıklar, merkezlerin kendi bölgelerine ait antibiyotik direnç profillerini bilmelerinin önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca GSBL üreten suşlar için tanımlanan “GSBL üreten kökenler tüm penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama dirençlidir” yaklaşımının, 2010 yılından sonra EUCAST ve CLSI tarafından terk edildiği bilinmelidir. Şu anda GSBL üreten suşlarda betalaktamlar için in vitro duyarlılık sonuçlarının dirençli olarak bildirilmemesi önerilmektedir. Epidemiyolojik ve infeksiyon kontrol önlemleri açısından GSBL üretiminin taranması tavsiye edilmektedir^(3,6). Bu nedenle çalışmamızda GSBL üreten suşların, ampicilin ve sefalosporin duyarlılıkları değerlendirmeye dâhil edilmiştir.

Çalışmamız verilerine göre, GSBL üretiminden bağımsız olarak tüm *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında duyarlılık oranı en yüksek antibiyotikler karbapenemler olarak saptanmıştır. Karbapenemler arasında ertapenem, her iki bakteride de duyarlılık oranı ile en düşük olanıdır. GSBL üreten *E.coli* suşlarında ertapenem duyarlılığı % 91 saptanmışken, *K.pneumoniae* suşlarında bu oran % 89’dur. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS) 2014 verilerine göre, invazif *E.coli*’lerde karbapenem direnci % 4, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 15 seviyesindedir⁽²⁸⁾. Ülkemizden 10 merkezin dâhil olduğu, 2008-2009 yılları arasında yapılan COMPACT çalışmasında, *Enterobacteriaceae*’da meropenem ve imipenem direnç oranları % 1.3 olarak saptanmıştır⁽²⁰⁾. Bizim sonuçlarımız ve güncel literatür verileri ile COMPACT çalışma-

sının sonuçları karşılaştırıldığında, 10 yıllık süreçte karbapenem direnç oranlarının arttığı açık şekilde görülmektedir. Bu artışa paralel olarak, karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* kaynaklı büyük epidemilerin olacağı öngörülmektedir⁽²²⁾. Tüm bu veriler eşliğinde, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* saptandığında, infeksiyon kontrol önlemlerinin acil ve eksiksiz uygulanmasının gerekliliği görülmektedir.

Çalışmamızda, karbapenemlerin ardından duyarlılık oranı en yüksek antibiyotikler hem GSBL üreten hem de GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında % 90'ın üstünde duyarlılık oranı ile amikasinidir. Bir diğer aminoglikozit olan gentamisin duyarlılığı ise her iki bakteri türünde de % 80'in üzerinde saptanmıştır. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, poliklinik hastalarında, ÜSİ etkeni olan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında amikasin duyarlılık oranları sırası ile % 98 ve % 91, gentamisin duyarlılık oranı ise sırası ile % 87 ve % 88 saptanmıştır⁽²⁷⁾. Sonuçlarımız ve literatür verileri değerlendirildiğinde amikasin ve gentamisinin, kombinasyon ve/veya tekli tedavi seçenekleri arasında iyi bir yeri olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer antibiyotik fosfomisinidir. Sonuçlarımıza göre fosfomisin, GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* suşlarında sırası ile % 98 ve % 97 duyarlılık oranları ile invitro etkinliği en yüksek antibiyotiklerden birisidir. *K.pneumoniae* suşlarında ise sırası ile % 76 ve % 73 duyarlılık oranı saptanmıştır. Fosfomisin, karakteristik farmakolojik özellikleri ve terapötik aralığıyla geniş antimikrobiyal spektruma sahip olup, oral formunun olması avantajı ile alt ÜSİ'nin tedavisinde öneri-

len bir antibiyotiktir⁽¹¹⁾. Bununla birlikte, son zamanlarda çoğul ilaca dirençli hem Gram pozitif, hem Gram negatif bakteri infeksiyonlarında, intravenöz kullanımı ile ön plana çıkmaktadır. Vardakas ve ark.⁽²⁹⁾, 2010-2015 yılları arasında yapılmış 84 çalışmayı inceledikleri derlemesinde, GSBL üreten *E.coli* suşlarında % 81 ile % 100 arasında duyarlılık olduğunu raporlamışlardır. Aynı çalışmada GSBL üreten *K.pneumoniae* için ise duyarlılık oranlarının % 15 ila % 100 arasında değiştiği belirtilmiştir. Fosfomisinin in vivo etkinliğini değerlendiren çok sayıda klinik çalışmada, in vitro etkinliğe paralel şekilde, klinik etkinliğinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır^(7,8). Tüm bu veriler ışığında, toplum kökenli ÜSİ'nin birinci basamak tedavisinde fosfomisinin iyi bir tercih olduğu düşünüyoruz. İntravenöz kullanımı ile birlikte ise hastane kökenli *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde iyi bir tercih olacaktır.

ÜSİ tedavisinde sık tercih edilen ve geniş spektrumlu bir antibiyotik olan piperasilin-tazobaktam, çalışmamızda incelenen bir diğer antibiyotiktir. GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırası ile % 86.3 ve % 85.3, GSBL üreten suşlarda ise sırası ile % 76.7 ve % 75 duyarlılık saptanmıştır. Gündem ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı bir çalışmada GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının tümü piperasilin-tazobaktama duyarlı bulunurken, GSBL üreten suşlarda ise sırası ile % 82 ve % 85 duyarlılık saptanmıştır. Yüksek duyarlılık oranları ile piperasilin-tazobaktam, özellikle *E.coli*'nin etken olduğu ÜSİ'de iyi bir tercihtir.

ÜSİ tedavisinde, birinci basamak sağ-

lık kuruluşlarında sık tercih edilen antibiyotikler olan nitrofurantoin, kinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazol çalışmamızda incelenen diğer antibiyotiklerdir. Sonuçlarımızı göre nitrofurantoin, GSBL üretmeyen ve üreten *E.coli* suşlarında sırası ile % 95.1 ve % 92.2 duyarlı saptanmıştır. *K.pneumoniae* suşlarında ise duyarlılık GSBL üretmeyen ve üreten suşlarda sırası ile % 56.9 ve % 65.2 saptanmıştır. Siprofloksasin ve levofloksasinde GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında duyarlılık oranı sırası ile % 85 ve % 82.7 saptanmıştır. GSBL üreten *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında ise her iki kinolon duyarlılığı % 80'in altında kalmıştır. Trimetoprim-sülfametoksazol ise her iki türde de duyarlılığı en düşük antibiyotiklerden biri olarak bulunmuştur. Literatürdeki bazı çalışmalar incelendiğinde, *E.coli* ve *K.pneumoniae* duyarlılık oranlarının, bizim çalışmamızla benzer olduğu görülmektedir⁽²⁷⁾. ÜSİ ampirik tedavisinde trimetoprim-sülfametoksazolden uzak durulması gerektiğini, kinolonların ise ilk tercih olmayacağı ama halen ampirik kullanımda denenebileceğini düşünüyoruz. Nitrofurantoin ise, özellikle *E.coli* suşlarındaki yüksek duyarlılık oranı ile iyi bir tedavi seçeneği olarak göze çarpmaktadır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) rehberinde de özellikle kadın hastalarda komplikasyonsuz ÜSİ için birincil ampirik antibiyotik olarak trimetoprim-sülfametoksazol yerine, kinolon, nitrofurantoin veya fosfomisin kullanılmasını önermektedir⁽¹³⁾.

Çalışmamızda, GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırası ile, ampisilin-sulbaktama % 50.5 ve % 61.5, ikinci kuşak sefalosporinlerden sefuroksime % 76.4 ve % 71.4, üçüncü kuşak sefalos-

porinlerden sefotaksime % 75.7 ve % 67.3, 4.kuşak sefalosporin sefepime ise % 80 ve % 78.5 oranında duyarlılık saptanmıştır. GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında ise ampisilin-sulbaktama % 19.8 ve % 26.6, ikinci kuşak sefalosporinlerden sefuroksime % 23.9 ve % 22.2, üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksime % 25.2 ve % 26.6, 4.kuşak sefalosporin/sefepime ise % 31.7 ve % 26.6 oranında duyarlılık saptanmıştır. Beklendiği gibi GSBL üreten suşlarda, sefalosporinler ve ampisilin-sulbaktam duyarlılık oranı belirgin olarak düşüktür. Ampirik tedavide, sefalosporinler ve ampisilin-sulbaktam kullanımı dikkatle yapılmalı, yüksek direnç oranları akıldta tutulmalıdır.

Çalışmamızın retrospektif yapılması ve yalnızca laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi çalışmamızın en zayıf yanıdır. Kültür sonucu değerlendirilen hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, antibiyotik kullanım öyküleri, ÜSİ'nin yeri çalışmamıza dâhil edilememiştir. Üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları üzerine etkisi olabilecek bu faktörler göz önüne alınarak çalışma bulgularımız değerlendirilmelidir. Çalışmamızın bir diğer zayıf yönü fosfomisin duyarlılığının otomatize sistemler ile test edilmesidir. Fosfomisin duyarlılığı için agar dilüsyon yöntemlerinin önerildiği unutulmamalıdır⁽⁶⁾.

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada yapılmış pek çok çalışmaya benzer şekilde GSBL üreten suşların oranları yüksektir ve bu suşlarda beklediği üzere antibiyotik duyarlılık oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Günlük pratiğimizde sık kullanılan trimetoprim-sülfametoksazol ve sefalosporinlere karşı yüksek direnç oranları olduğu unutulmamalıdır. Her bölgenin

kendi antibiyotik direnç profilini ortaya koyması ayrıca önemlidir. Mevcut antibiyotik direnç verilerinin in vitro şartlarda yapıldığı ve klinik kullanımda etkinliğini gösteren geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ağca H. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları, DEÜ Tıp Fak Derg. 2011;25(3):169-73.
2. Canton R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe, Clin Microbiol Infect. 2008;14(Suppl 1):144-53.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-first Informational Supplement M 100-S21. CLSI, Wayne, PA, USA, (2011).
4. Del Carmen Rodriguez M, Vera DE, Ramirez-Ronda CH, Saavedra S. Phenotypic confirmation of extended-spectrum B-lactamases (ESBL) in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at the San Juan Veterans Affairs Medical Center, P R Health Sci J. 2004;23(3):207-15. PMID: 15631176.
5. Ece GT, Tunçel BM. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi, Ege Tıp Derg. 2013;52(3):136-40.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 7.1, Erişim Adresi: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_7.1_Breakpoint_Tables.pdf. Erişim Tarihi: 22.04.2018
7. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials, J Antimicrob Chemother. 2010;65(9):1862-77. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq237> PMID: 20587612.
8. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L, Palmieri R, Palmieri G. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly, Chemotherapy. 1990;36(Suppl 1):46-9. <https://doi.org/10.1159/000238817> PMID: 2085990.
9. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs, Dis Mon. 2003;49(2):53-70. PMID: 12601337. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01054-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01054-9)
10. Galindo-Mendez M. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as cause of community acquired urinary tract infection, Rev Chilena Infectol. 2018;35(1):29-35. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100029>
11. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline, Clin Microbiol Infect. 2008;14(Suppl 1):198-202. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01852.x>
12. Gündem NS, Çıkman A, Gülhan B. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direnci, JCEI 2013;4(1):56-62. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2013.01.0234>
13. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases, Clin Infect Dis. 2011;52(5):e103-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257> PMID: 21292654.
14. Hooton TM, Pacita L, Roberts MS, et al. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women, N Engl J Med. 2013;369(20):1883-91. PMID: 24224622 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302186>
15. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection, N Engl J Med. 2012;366(11):1028-37. PMID: 22417256. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429>
16. Kader AA, Angamuthu K. Extended-spectrum beta-lactamases in urinary isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and other gram-negative bacteria in a hospital in Eastern Province, Saudi Arabia, Saudi Med J. 2005;26(6):956-9. PMID: 15983682. PMID: 15701738
17. Kim WB CK, Lee SW, Yang HJ, et al. Recent antimicrobial susceptibilities for uropathogenic *Escherichia coli* in patients with community acqu-

- ired urinary tract infections: a multicenter study, *Urogenit Tract Infect.* 2017;12:28-34.
<https://doi.org/10.14777/uti.2017.12.1.28>
18. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem, *Postgrad Med J.* 2005;81(952):83-6.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.023036>
19. Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention, and management. 5th ed. Page 419. Baltimore: Williams & Wilkins; (1997). PMID: 22340940.
20. Leblebicioglu H, Cakir N, Celen M, et al. Comparative activity of carbapenem testing (the COMPACT study) in Turkey, *BMC Infect Dis.* 2012;12:42.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-42>
21. Li B, Li M, Qu L, Wang M, Guo J. Prevalence and characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from pediatric inpatients with respiratory tract infections at a teaching hospital in China, *Scand J Infect Dis.* 2014;46(3):200-3.
<https://doi.org/10.3109/00365548.2013.859393>
22. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791-8.
<https://doi.org/10.3201/eid1710.110655> PMID: 22000347.
23. Öztürk İ, Avcı İY, Coşkun Ö, Gül HC, Eyigün CP. Birinci basamak sağlık kuruluşunda görev yapan hekimlerin sık görülen toplum kaynaklı enfeksiyonlardaki antibiyotik seçimleri ve bunu etkileyen faktörler, *Fırat Tıp Derg.* 2008;13(4):255-60.
24. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the study for monitoring antimicrobial resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011, *Pharmaceuticals (Basel).* 2013;6(11):1335-46.
<https://doi.org/10.3390/ph6111335>
25. Stultz JS, Doern CD, Godbout E. Antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections, *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(12):40.
<https://doi.org/10.1007/s11908-016-0555-4> PMID: 27761778.
26. Tonkic M, Goic-Barisic I, Punda-Polic V. Prevalence and antimicrobial resistance of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a university hospital in Split, Croatia, *Int Microbiol.* 2005;8(2):119-24.
PMID: 16052460.
27. Tosun Aİ, Demirci M, Yılmaz M, ve ark. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*/suşlarının antimikrobiyal direnç oranları, *ANKEM Derg.* 2016;30(1):1-6.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2016.001>
28. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı, Ankara. Erişim adresi: <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/uamdss.html>, Erişim Tarihi: 22.04.2018
29. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature, *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(4):269-85.
30. Weist K, Hogberg LD. ECDC publishes 2015 surveillance data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe, *Euro Surveill* 2016;21(46).
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.46.30399> PMID: 27918266

KARBAPENEMLERDEN EN AZ BİRİNE DİRENÇLİ, GSBL POZİTİF VE NEGATİF *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA* SPP. SUŞLARINDA FOSFOMİSİN DUYARLILIĞI

Selahattin ATMACA[®], Salim YAKUT[®], Nida ÖZCAN[®], Tuncer ÖZEKİNCİ[®],
Nezahat AKPOLAT[®], Kadri GÜL[®]

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZ

Enterobacterales üyelerinde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi ve artan karbapenem direnci eski bir antibiyotik olan fosfomisine ilgiyi arttırmıştır. Çalışmada karbapenemlerden (ertapenem, imipenem, meropenem) en az birine dirençli GSBL pozitif ve GSBL negatif *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında fosfomisin duyarlılığı araştırılmıştır.

Bir yıllık periyotta (Ocak-Aralık 2017) çeşitli klinik-yoğun bakım ve poliklinik hastalarından izole edilen karbapenemlerden en az birine dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* izolatları çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan 64 *E.coli* suşunda GSBL negatif suşlardaki fosfomisin duyarlılığının (41/43, % 95.3), GSBL pozitif suşlardaki fosfomisin duyarlılığından (17/21, % 80.9) daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak GSBL varlığı ile fosfomisin duyarlılığı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$)

Klebsiella spp. suşlarında GSBL negatif suşlardaki fosfomisin duyarlılığı (42/53, % 79.2), GSBL pozitif suşlardaki fosfomisin duyarlılığından (16/29, % 55.1) yüksek bulunmuştur. *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL varlığı ile fosfomisin direnci arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmada GSBL pozitif ve GSBL negatif olup çalışılan karbapenemlerden en az birine dirençli toplam *E.coli* suşlarındaki fosfomisin duyarlılığının (% 90.6), *Klebsiella* spp. izolatlarında elde edilen duyarlılığa göre (% 70.7) yüksekliği istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Karbapenem dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında yüksek fosfomisin duyarlılığı, ilacın idrar yolu dışındaki dirençli enfeksiyonlarda da kullanımını gündeme getirebilir.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, Fosfomisin, GSBL, Karbapenem direnci, *Klebsiella* spp.

ABSTRACT

Fosfomycin Susceptibility of ESBL Positive and Negative *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Resistant to at Least One Carbapenem

Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production and increased carbapenem resistance in *Enterobacterales* members have increased the interest in fosfomycin, an ancient antibiotic. In the study, susceptibility of fosfomycin was investigated in ESBL positive and ESBL negative *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. strains resistant to at least one carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem).

Carbapenem resistant *E.coli* and *Klebsiella* spp. isolated from various clinics and intensive care units, and outpatients during a one year period (January-December 2017) were included the study.

Of the 64 *E.coli* isolates, fosfomycin susceptibility of ESBL-negative strains (41/43 95.3 %) were higher than ESBL positives (17/21, 80.9 %). However, there was no statistically significant correlation between the presence of ESBL and the sensitivity of fosfomycin ($p>0.05$).

In *Klebsiella* spp., fosfomycin susceptibility in ESBL negative isolates was 42/53 (79.2 %) with 16/29 (55.1 %) in ESBL positives. The relationship between ESBL and fosfomycin resistance in *Klebsiella* spp. was statistically significant ($p<0.05$).

Fosfomycin susceptibility rates of *E.coli* strains (90.6 %) were higher than *Klebsiella* strains (70.7 %) but the difference was not statistically significant ($p>0.05$).

Fosfomycin can be used in resistant bacterial infections other than urinary tract with its high sensitivity in carbapenem-resistant *E.coli* and *Klebsiella* strains.

Keywords: *Escherichia coli*, Fosfomycin, ESBL, Carbapenem resistance, *Klebsiella* spp.

İletişim adresi: Tuncer Özekinci. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

GSM: (0533) 369 54 11

e-posta: tozekinci@gmail.com

Alındığı tarih: 13.09.2018, Yayına kabul: 09.11.2018

Yazarların Orcid ID noları: S. A. 0000-0002-2730-5793, S. Y. 0000-0003-2675-6677, N. Ö. 0000-0001-6898-7516,
T. Ö. 0000-0003-3475-660X, N. A. 0000-0002-8653-6046, K. G. 0000-0002-8653-6046

GİRİŞ

Enterobacterales üyelerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve son yıllarda artan karbapenem direnci tedavi seçeneklerini önemli ölçüde azaltmıştır. Bu durum, halihazırda komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan fosfomisin, dirençli bakterilerin neden olduğu diğer enfeksiyonlarda da kullanılabileceğine dair çalışmaların literatüre girmesine neden olmuştur^(5,12,16).

Bu çalışmada, enfeksiyon etkeni olarak tanımlanan ve karbapenemlerden en az birine dirençli GSBL pozitif ve GSBL negatif *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında fosfomisin duyarlılığını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nin çeşitli klinik-yoğun bakım ve polikliniklerden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar kültür verileri retrospektif olarak incelenmiştir. İdrar örnekleri % 5 koyun kanlı agara (RTA, MEDLAB,Türkiye) kantitatif olarak, Eosine Methylene Blue (EMB) (RTA, MEDLAB, Türkiye) besiyerine seyreltme yöntemi ile ekilerek 24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirilmiştir. Enfeksiyon etkeni olarak izole edilen suşların identifikasyonu MALDI-TOF-MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization- time of flight- mass spectrometry, Bruker Daltonics, ABD), GSBL tespiti ve antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) ise Phoenix UNMIC-401/ ID Paneli

(Becton Dickinson, ABD) ile yapılmıştır. ADT değerlendirilmesinde EUCAST v.8.0 kriterleri⁽⁸⁾ kullanılmış, orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Karbapenem direnci açısından suşların ertapenem, mero-penem ve imipenem duyarlılıkları test edilmiştir.

BULGULAR

Bir yıllık periyotta enfeksiyon etkeni olarak 868 *E.coli* ve 298 *Klebsiella* spp. suşu izole edilmiştir. Toplam 868 *E.coli* suşunun 383'ü (% 44) GSBL pozitif, 485'i (% 56) ise GSBL negatif olarak tanımlanmıştır. GSBL pozitif 383 suşun 21'i (% 5.4), GSBL negatif 485 suşun ise 43'ü (% 8.6) laboratuvarında çalışılan karbapenemlerden en az birine dirençli olarak saptanmıştır. İzole edilen 298 *Klebsiella* spp. suşundan 149'u (% 50) GSBL pozitif olarak belirlenmiştir. Toplam 29 (% 20) GSBL pozitif suş ile 54 (% 36) GSBL negatif suş, çalışılan karbapenemlerden en az birine dirençli olarak saptanmıştır.

En az bir karbapeneme dirençli *E.coli* suşlarında GSBL pozitif ve negatiflerin fosfomisin duyarlılığı Tablo 1'de verilmiştir. *E.coli* izolatlarında fosfomisin duyarlılığı ve GSBL varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 1. Karbapenem dirençli *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığı [n(%)].

	Duyarlı	Dirençli	Toplam
GSBL pozitif	17 (81)	4 (19)	21
GSBL negatif	41 (95.3)	2 (4.7)	43
Toplam	58 (90.6)	6 (9.4)	64

En az bir karbapeneme dirençli *Klebsiella* spp. suşları incelendiğinde ise, GSBL negatif izolatlarda pozitif olanlara göre fosfomisin duyarlılığının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). *Klebsiella* spp. suşlarının fosfomisin duyarlılık durumları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Karbapenem dirençli *Klebsiella* spp suşlarda fosfomisin duyarlılığı [n(%)].

	Duyarlı	Dirençli	Toplam
GSBL pozitif	16 (55.2)	13 (44.8)	29
GSBL negatif	42 (79.2)	11 (20.8)	53
Toplam	58 (70.7)	24 (29.3)	82

E.coli izolatlarında fosfomisin duyarlılığı % 90.6 (58/64) iken *Klebsiella* spp. izolatlarının % 70.7’sinin (58/82) fosfomisine duyarlı olduğu belirlenmiştir. Toplam *E.coli* izolatlarındaki fosfomisin duyarlılığındaki yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çoklu ilaca dirençli bakteri sorununun sürekli artış göstermesi, bu enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotik tedavisinin yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılmıştır. 1980’lerde başlayan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz direncine son yıllarda artan karbapenem direnci eklenmiştir⁽¹⁸⁾. *Enterobacteriaceae* üyelerindeki karbapenem direncinin büyük kısmından karbapenemaz enzimleri sorumlu tutulurken porin kaybının eşlik ettiği GSBL ve Amp C enzimi varlığı da karbapenem direnci veya karbapenemlere azalmış duyarlılığa yol açabilmektedir⁽²⁰⁾. Gerek beta-laktam gerekse karba-

penem dirençleri özellikle hastane enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmakta, yeni tedavi arayışlarını gerekli kılmaktadır^(10,12,16,17).

Birçok Avrupa ülkesinde uzun süredir kullanılmakta olan fosfomisin ülkemizde klinik kullanıma 2010 yılından sonra girmiştir. Oral yoldan verilmesinden sonra idrarda yüksek seviyelere ulaşması ve serum yarılanma süresinin uzun sürmesi nedeniyle başta *E.coli* olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyelerinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Fosfomisin bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan tabakasının sentezini engelleyerek bakterisid etki göstermektedir. Ayrıca bakteri fimbrialarının sentezi ve hareket yeteneklerini azaltarak hem Gram pozitif hem de Gram negatif üropatojenlerin üriner sistem epiteline ve idrar kateterlerinin iç yüzeyine yapışmasını ve kolonizasyonunu engellemektedir. Bu anti-adezif özelliğinden dolayı inhibitör konsantrasyonların altında bile terapötik etki gösterebilmektedir. Fosfomisinin klinik kullanımda bir üstünlüğü de kimyasal yapısı ve etkilediği bölgenin farklılığı nedeniyle diğer antibakteriyel ajanlar ile arasında çapraz direncin olmayışı ya da çok nadir gelişmesidir^(3,19).

Ülkemizde kullanıma girmesiyle birlikte özellikle *E.coli* nedenli üriner sistem enfeksiyonlarında fosfomisin trometamolün etkinliğiyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır^(1,2,3,4,11-13,14,15-17,21). Çalışmalar genellikle izole edilen etkenlerin fosfomisin trometamole duyarlılığı ve bu duyarlılık oranlarının diğer antibiyotik gruplarıyla karşılaştırmaya yönelik olmuştur. Bu çalışmalarda araştırmacılar *E.coli*’nin fosfomisine yüksek

oranda duyarlı olduğunu, komplikasyonsuz üriner sistem enfeksiyonlarında iyi bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmişlerdir.

Üriner sistem enfeksiyonları başta olmak üzere birçok bakteriyel kökenli enfeksiyon hastalıklarında antibiyotik direnci tedavi seçeneklerini kısıtlamakta, bunun yanı sıra tüm dünyada ve ülkemizde bölgelere göre değişmekle birlikte GSBL sıklığının giderek artması ve bu suşların diğer birçok antibiyotiğe dirençli olması sonucunu getirmektedir^(10,12,17).

Çalışmamızda özellikle GSBL üreten ve üretmeyen karbapenemlere dirençli enfeksiyon etkeni *E.coli* ve *Klebsiella* spp suşlarının fosfomisin duyarlılığını belirlemesi amaçlanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonlarına (ÜSE) neden olan Gram negatif enterik bakterilerde GSBL varlığının gösterilmesi tedavi stratejisinin belirlenmesinde ve yönlendirilmesinde önemlidir. GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında beta laktamlarla birlikte trimetoprim/sülfametoksazol, siprofloksasin, aminoglikozidler ve tetrasikline de direnç gelişme riskinin yüksek olduğunu belirten bazı araştırmacılar, karbapenemlerin tedavi seçenekleri içinde ciddi bir önem arz ettiğini bildirmektedirler⁽¹⁵⁾.

2009 yılında Hoşbul ve ark.⁽¹¹⁾ komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarından izole ettikleri tüm *E.coli* suşlarında fosfomisin trometamol direnç oranını % 0.4 (3/771) saptamışlardır. GSBL pozitif suşlarda % 2 (3/150) oranında direnç tespit ederken, GSBL negatif izolatlarda ise (n:621) fosfomisin trometamol direnci tespit etmemişlerdir. Araştırmacılar ÜSE'li hastaların tedavisinde birinci seçenek olarak düşünö-

len antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, diğer ÜSE etkeni bakterilerde olduğu gibi *E.coli* suşlarında da artan antibiyotik direncine ve tedavi başarısızlıklarının ampirik tedavide fosfomisin trometamolün iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir.

Yaşar ve ark.⁽¹²⁾ 2011 yılında GSBL pozitif ve GSBL negatif *E.coli* izolatlarında fosfomisin duyarlılığını her iki grup için % 95'in üzerinde tespit etmişlerdir. Aktaş ve ark.⁽⁷⁾ 2014'te GSBL pozitif idrar kökenli *E.coli* suşlarının tedavisinde fosfomisinin in vitro etkinliğini araştırdıkları çalışmada GSBL pozitif izolatların % 3'ünde, GSBL negatif izolatların ise % 1'inde fosfomisin direnci saptamışlardır. Çalışmada her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (p:0.356). Tüm dünyada bölgelere göre değişmekle birlikte GSBL sıklığının giderek artması ve bu suşların diğer birçok antibiyotiğe de dirençli olmasının tedavi seçeneklerini sınırlandığını bildiren araştırmacılar fosfomisinin göz ardı edilmemesini ifade etmişlerdir.

2016 yılında Coşkun ve ark.⁽⁶⁾ GSBL pozitif *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığını % 90.1, GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşlarında fosfomisin duyarlılığını ise % 83.7 olarak saptamışlardır. Çalışmada GSBL pozitif suşların karbapenem direnç oranlarına bakıldığında 71 *E.coli* suşunun tümünün imipeneme duyarlı, sadece bir suşun ertapeneme dirençli; *K.pneumoniae* suşlarının tümünü (n:27) hem ertapeneme hem de imipeneme duyarlı olduğunu belirlemişlerdir. Bir *E.coli* suşunun diğer karbapenemlere duyarlıyken ertapeneme dirençli olmasını karbapenemaz salgılayan suşlarda karşılaşılabilen ve bu suşların saptanmasında dik-

kat edilmesi gereken bir durum olduğunu bildirmişlerdir. GSBL pozitif *E.coli* suşlarındaki fosfomisin duyarlılık oranları karşılaştırıldığında Coşkun ve ark.⁽⁶⁾, Yaşar ve ark.⁽¹²⁾, Aktaş ve ark.⁽⁷⁾ ve Hoşbul ve ark.⁽¹¹⁾ sırasıyla elde ettikleri % 90.1, >% 95, % 97 ve % 98 duyarlılık oranlarının bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz % 80.9 duyarlılık oranından daha yüksek olduğu görülmüştür.

GSBL negatif *E.coli* suşlarındaki fosfomisin duyarlılık oranları karşılaştırıldığında Yaşar ve ark.⁽¹²⁾, Aktaş ve ark.⁽⁷⁾ ve Hoşbul ve ark.⁽¹¹⁾ sırasıyla elde ettikleri >% 95, % 99, % 100 duyarlılık oranlarının bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz % 95.3 duyarlılık oranıyla benzerlik göstermektedir.

GSBL pozitif *Klebsiella* spp suşlarında çalışmamızda elde ettiğimiz % 55.1'lik duyarlılık oranı, Aktaş ve ark.⁽⁷⁾ elde ettiği % 83.7'lik duyarlılık oranından düşük olduğu görülmüştür.

2017 yılında yapılan bir çalışmada, GSBL pozitif ve karbapenemaz salgılayan üç *E.coli*, dört *K.pneumoniae*, üç *E.cloacae* ve bir *C.freundii* suşu ve GSBL negatif iki *E.coli*, bir *E.cloacae* standart suşu kullanılarak fosfomisinin farmakodinamiği araştırılmış. Çalışma sonucunda 0,125 mg/L- 32 mg/L aralığında tüm suşlarda özellikle ilk 8 saatte EUCAST kriterleri içerisinde fosfomisin duyarlılığı tespit edilmiş ancak subkültürlerde minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin yükseldiğini, bunun da fosfomisinin uzun dönem kullanımlarını sınırlayabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar fosfomisinin intravenöz formu olan fosfomisin disodyumun, çoklu direnç gösteren ve karbapeneme dirençli Gram negatif suşların neden olduğu sistemik ciddi enfeksiyonlarda diğer antibiyotiklerle

tiklerle birlikte kullanılabileceğini önermişlerdir⁽⁹⁾.

Bütün bu veriler doğrultusunda *E.coli* için elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; GSBL negatif suşlardaki fosfomisin duyarlılığının 41/43 (% 95.3), GSBL pozitif suşlardaki fosfomisin duyarlılığından 17/21 (% 80.9) daha yüksek olduğu görülmektedir. *E.coli*'de GSBL varlığı ile fosfomisin direnci arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). *Klebsiella* spp için çalışma verileri değerlendirildiğinde; GSBL negatif suşlardaki fosfomisin duyarlılığı 42/53 (% 79.2), GSBL pozitif suşlardaki fosfomisin duyarlılığından 16/29 (% 55.1), daha yüksek bulunmuştur. *Klebsiella* spp suşlarında GSBL varlığı ile fosfomisin direnci arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

GSBL pozitif veya negatif toplam 64 *E.coli* suşunun 58'inin (% 90.6) fosfomisine duyarlı olması fosfomisin direnci ile ilgili diğer çalışmalar ile de uyumludur. Karbapeneme dirençli izolatlarda fosfomisin duyarlılığının yüksek olması, ayrıca GSBL varlığı ile fosfomisin direnci arasında anlamlı ilişki olmaması, *E.coli* izolatlarında fosfomisinin çapraz dirençten etkilenmediğini göstermektedir. Diğer antibiyotiklere olan dirence bakılmaksızın *E.coli*'ye bağlı komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir tercih olmaya devam etmektedir. Fosfomisinin diğer preparatlarının geliştirilmesi, antimikrobiyal ajanın üriner sistem dışı enfeksiyonlarda da kullanım şansını arttırabilir. Bu yüksek etkinliğin daha fazla klinik veri ve in vitro çalışmalarla desteklenmesi önemlidir.

Fosfomisin duyarlılık oranının önceki çalışmalardan daha düşük saptanmasının

bölgesel direnç farklılıklarına veya yıllar içinde hızlı direnç artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, fosfomisin'in farklı antibiyotik gruplarına dirençli enfeksiyonların tedavisinde tercih edilebilir iyi bir alternatif seçenek olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak elde ettiğimiz duyarlılık oranlarının önceki çalışmalara oranla nispeten düşük olması bu antibiyotiğe karşı direnç artışı olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışma verilerinin ülkemizin farklı bölgelerinde izole edilen farklı antibiyotik gruplarına dirençli bakteri türlerindeki fosfomisin duyarlılığı ile ilgili araştırmalar için veri olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Afşar İ, Gönül B, Şener AG, Türker M. Escherichia coli'nin klinik izolatlarının fosfomisin trometamol ve diğer antibiyotiklere in-vitro duyarlılığı. ANKEM Derg. 2005;19(2):77-9.
2. Aykut Arca E, Karabiber N. Kısa bildiri: Üriner sistem Escherichia coli izolatlarının fosfomisin trometamol ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2007;41(1):115-9.
3. Baylan O. Fosfomisin: dün, bugün ve geleceği. Mikrobiyol Bul. 2010;44(2):311-21.
4. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif E.coli suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni. ANKEM Derg. 2011;25(4):232-6. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.232>
5. Blondeau JM. Current issues in the management of urinary tract infections: extended-release ciprofloxacin as a novel treatment option. Drugs. 2004;64(6):611-28. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464060-00004>
6. Coşkun MV, Uyanık H, Ağan İ, Uslu H, Çelebi S. Hastanede yatan hastaların üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli suşlarının fosfomisin ve nitrofurantoin duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg. 2016;30(2):37-41. <https://doi.org/10.5222/ankem.2016.037>
7. Çağan Aktaş S, Genç S, Batirel A, Hacıseyitoğlu D, Özer S. CLSI ve EUCAST önerilerine göre genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Escherichia coli idrar izolatlarında fosfomisin duyarlılığı. Mikrobiyol Bul. 2014;48(4):545-55. <https://doi.org/10.5578/mb.8327>
8. EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>
9. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2010;10(1):43-50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70325-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70325-1)
10. Fransen F, Hermans K, Melchers MJB, Lagarde CCM, Meletiadis J, Mouton JW. Pharmacodynamics of fosfomycin against ESBL- and/or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. 2017;72(12):3374-81. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx328>
11. Hoşbul T, Ozyurt M, Baylan O, et al. In vitro activity of fosfomycin trometamol in the treatment of Escherichia coli related uncomplicated urinary tract infections. Mikrobiyol Bul. 2009;43(4):645-9.
12. Kart Yaşar K, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisin'in komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif Escherichia coli suşlarına etkinliği. ANKEM Derg. 2011;25(1):12-6. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.12>
13. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yilmazer M. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni Escherichia coli suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. ANKEM Derg. 2008;22(1):23-7.
14. Kurt Ö, Güneş H, Gümüş A, Mutlu R, Topkaya AE. Toplumsal kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli suşlarında fosfomisin, nitrofurantoin ve siprofloksasinin in-vitro etkinliği. ANKEM Derg. 2014;28(2):58-62. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.058>
15. Kuzucu C, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Escherichia coli ve Klebsiella spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2011;45(1):28-35.
16. Maraki S, Samonis G, Rafailidis PI, Vouloumanou

- EK, Mavromanolakis E, Falagas ME. Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4508-10. <https://doi.org/10.1128/AAC.00721-09>
17. Mengeloğlu FZ, Demircan F, Oduncu MK. İdrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisine karşı in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2011;25(2):99. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.099>
18. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791-8. <https://doi.org/10.3201/eid1710.110655>
19. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisinin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *ANKEM Derg*. 2004;18(4):216-9.
20. Temkin E, Adler A, Lerner A, Carmeli Y. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: biology, epidemiology, and management. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1323(1):22-42. <https://doi.org/10.1111/nyas.12537>
21. Tekin A, Deveci Ö, Dal T, TekinR, Özekinci T, Dayan S. Üropatojen *Escherichia coli* izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği. *ANKEM Derg*. 2012;26(2):61-8. <https://doi.org/10.5222/ankem.2012.061>
22. Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(11):3042-50. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv221>

GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARININ AMPİRİK TEDAVİSİNDE HANGİ ANTİBİYOTİKLER İLK SEÇENEK OLMALIDIR?

Nergis AŞGIN¹®, Semra EROĞLU²®, Elçin KAL ÇAKMAKLIOĞULLARI¹®

¹ Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KARABÜK

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları Doğum Bölümü, KONYA

ÖZ

Üriner sistem infeksiyonu gebelikte sık görülen bir sağlık sorunudur. Ancak, gebelikte güvenle kullanılabilen antibiyotikler fetal toksisite riski nedeniyle kısıtlıdır. Bu çalışmada gebe kadınların idrar kültürlerinden izole edilen patojenlerin antimikrobiyal direnç profillerinin belirlenmesi ve ampirik tedavide tercih edilebilecek antibiyotiklerin tespiti amaçlanmıştır.

Ocak 2015 - Ocak 2016 tarihleri arasında Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran gebelerin idrar örneklerinden izole edilen bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları BD-Phoenix (Becton-Dickinson, USA) tam otomatize sistem ile, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı (GSBL) ise kombine disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir.

Toplam 2,697 idrar örneğinin 275 tanesinde (% 10) anlamlı bakteri üremesi (10^5 cfu/ml ve üzeri) gözlenmiştir. Üreyen bakterilerin 223'ü Gram negatif (% 81), 52'si (% 19) Gram pozitifdir. En sık izole edilen patojen *Escherichia coli* olup (% 67) bunu sırasıyla *Streptococcus agalactiae* (% 11) *Klebsiella pneumoniae* (% 9) ve *Enterococcus faecalis* (% 5) izlemiştir. Gebelikte güvenle kullanılabilen oral antibiyotiklerden ampicilin ve amoksisilin-klavulanik asit direnci *E.coli* suşlarında sırasıyla % 53 ve % 26 idi. *E.coli* suşlarında sefuroksim ve sefiksim direnci sırasıyla % 18 ve % 10, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 12 olarak tespit edilmiştir. Fosfomisin direnci ise sırasıyla % 3 ve % 17 olarak belirlenmiştir. İn vitro en etkili oral antibiyotik nitrofurantoin idi. GSBL oranı *E.coli* suşlarında % 8 ve *K.pneumoniae* suşlarında % 13 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları, gebelikte üriner enfeksiyonların ampirik tedavisinde yüksek direnç nedeniyle ampicilin ve amoksisilin-klavulanik asitten kaçınılması gerektiğini göstermiştir. Onun yerine, sefuroksim, sefiksim, fosfomisin ve nitrofurantoin oral alınabilmeleri ve düşük direnç oranları nedeniyle tercih edilebilir.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, gebelik, GSBL, *S.agalactiae*, üriner sistem infeksiyonu

ABSTRACT

Which Antibiotics Should be First Line Options for Empirical Treatment of Urinary Tract Infections During Pregnancy?

Urinary tract infection is a common health problem during pregnancy. However, antibiotics that can be safely used in pregnancy are limited due to the risk of fetal toxicity. This study aimed to identify the antimicrobial resistance profiles of pathogens that were isolated from urine cultures of pregnant women and determine the antibiotics that can be preferred in empirical treatment.

The identification and antibiotic susceptibility of the bacteria isolated from urine samples of the pregnant women that visited to Karabük Education and Training Hospital between January 2015 and January 2016 were performed using a BD-Phoenix (Becton-Dickinson, USA) fully automated system. Also, the presence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) was investigated by the combined disk diffusion method. The results were analyzed retrospectively. A significant bacterial growth (10^5 cfu/ml and above) was observed in 275 (10 %) of 2,697 urine samples. Of these bacteria, 223 (81 %) were Gram negative, and 52 (19 %) were Gram positive. The most frequently isolated pathogen was *Escherichia coli* (67 %), followed by *Streptococcus agalactiae* (11 %), *Klebsiella pneumoniae* (9 %), and *Enterococcus faecalis* (5 %). The resistance against ampicillin and amoxicillin-clavulanic acid which are antimicrobials that can be safely used during pregnancy, was 53 % and 26 % respectively. The resistance of cefuroxime and cefixime in *E.coli* strains was 18 % and 10 % respectively, and 12% in *K.pneumoniae* strains. Fosfomycin resistance rates of *E.coli* and *K.pneumoniae* strains were 3% and 17 % respectively. Nitrofurantoin was the most effective oral antibiotic in-vitro. ESBL positivity was 8 % in *E.coli* strains and 13 % in *K.pneumoniae* strains. The results of this study indicated that ampicillin and amoxicillin-clavulanic acid should be avoided for empirical treatment of urinary tract infections during pregnancy due to high resistance rates. Instead, cefuroxime, cefixime, fosfomycin and nitrofurantoin can be preferred due to their oral availability and low resistance rates.

Keywords: *Escherichia coli*, ESBL, Pregnancy, *S.agalactiae*, urinary tract infection

İletişim adresi: Nergis Aşgin, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Demir Çelik Kampüsü, Balıklar Kayaşı Mevkii, 78050 KARABÜK

Tel: (0370) 415 87 00 /1852; GSM : (0505) 215 90 92

e- posta:drnasgin@gmail.com

Alındığı tarih: 17.09.2018, Yayına kabul: 15.11.2018

Yazarların Orcid ID noları: N. A. 0000-0001-9739-5675, S. E. 0000-0002-9959-9433, E. K. Ç. 0000-0002-2497-207X

GİRİŞ

Gebelikte ortaya çıkan anatomik ve fizyolojik değişiklikler nedeniyle, üriner sistem infeksiyonları gebelerde sıklıkla görülür^(24,30). Gebeliğin sekizinci haftasından itibaren büyümeye başlayan uterusun mekanik baskısı ve artan progesteronun etkisi ile renal pelvis, ureter ve mesanede genişleme meydana gelir. Oluşan stazın yanı sıra, gebelikte idrar pH'sında ve ozmolaritesindeki değişiklikler ile gebeliğe bağlı ortaya çıkabilen glikozüri de bakteri üremesini kolaylaştırarak infeksiyon riskini artırmaktadır^(18,30). Gebelikte üriner sistem infeksiyonları asemptomatik bakteriüri (ASB), sistit ve piyelonefrit olarak üç gruba ayrılmaktadır⁽³⁰⁾. Akut pyelonefrit, gebelerde % 1-2 oranında görülen maternal ve fetal komplikasyonlarla seyreden önemli bir infeksiyondur^(18,30). Gebelik sırasında asemptomatik bakteriüri veya sistit olan hastalar, tedavi edilmedikleri takdirde piyelonefrit riski % 20-30 oranında artmaktadır^(18,24). Bu nedenle gebelikte bakteriüri varlığının tespiti önemlidir. Öte yandan gebelikte üriner infeksiyon tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar, fetal toksisite riski nedeniyle kısıtlıdır^(17,29). Bu yüzden üriner infeksiyonun erken tanısı ve antibiyotik seçimi önem arz etmektedir.

Bu çalışmada, yöremizdeki gebelerin idrar kültürlerinden izole edilen patojenler ve antimikrobiyal direnç profilleri belirlenerek; ampirik tedavide tercih edilebilecek antibiyotiklerin tespiti amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne antenatal takip için başvuran kişilerin idrar kültürü tarama sonuçları dahil edilmiştir. Kültürde üreyen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik direnç durumu retrospektif olarak incelenmiştir. Yatarak tedavi gören gebeler ile gebelik tanısı olmayan hastalara ait sonuçlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışma için Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (03.01.2018 tarih ve 1/38 no'lu karar). Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar örnekleri 0.01 ml idrar kapasiteli steril plastik halka öze ile % 5 koyun kanlı Columbia agar (Becton Dickinson, ABD) ve Eosine Methylene Blue (EMB) agara (Becton Dickinson, ABD) ekildikten sonra 35°C de 18-24 saat aerob şartlarda inkübe edilmiştir. Tek tür ve $\geq 10^5$ cfu/ml üremesi olan örnekler değerlendirmeye alınmıştır. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları tam otomatize BD Phoenix-100 (BD Sparks, ABD) sistemi kullanılarak tespit edilmiştir. Sonuçlar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) version 5.0 kılavuzuna göre değerlendirilmiştir⁽³³⁾. Genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) enzimi varlığı kombine disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır⁽⁴⁾. Kalite kontrol suşları olarak, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, USA) 15.0 analiz programı kullanılmıştır.

mıştır. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogrov Smirnov testi yapılmıştır. Normal dağılmayan verilerin gruplar arası karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak sonuçlar arasında anlamlı bir farkın olup olmadığı Ki kare testi ile değerlendirilmiş, % 95 güven aralığında, p değeri < 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 2,697 idrar örneğinin 275'inde (% 10) anlamlı üreme (10^5 cfu/ml ve üzeri) gözlenmiştir.

Üreyen bakterilerin 223'ü Gram negatif (% 81), 52'si (% 19) Gram pozitif bakteri olarak tanımlanmıştır. En sık izole edilen patojen *E.coli* olup (% 67) bunu sırasıyla *Streptococcus agalactiae* (% 11) *Klebsiella pneumoniae* (% 9) ve *Enterococcus faecalis* (% 5) izlemiştir (Tablo 1).

En sık izole edilen Gram negatif patojenler olan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İdrar kültürlerinde patojenlerin dağılımı [n (%)].

Gram Negatif Bakteriler	
Escherichia coli	183 (67)
Klebsiella pneumoniae	24 (9)
Proteus mirabilis	9 (3)
Pseudomonas aeruginosa	4 (1)
Enterobacter aerogenes	3 (1)
Gram Pozitif Bakteriler	
Streptococcus agalactiae	29 (11)
Enterococcus faecalis	14 (5)
Staphylococcus aureus	7 (2)
Staphylococcus saprophyticus	2 (1)
Toplam	275 (100)

Tablo 2. *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	E.coli (n=183)	K.pneumoniae (n=24)	p
Ampisilin	53	92	0.001
*AMC	26	33	0.62
**SXT	19	25	0.68
Sefuroksim	18	12	0.69
Sefiksime	10	12	0.96
Sefotaksim	9	13	0.82
Norfloksasin	7	0	0
Seftazidim	6	4	0.91
Siprofloksasin	5	0	0
Gentamisin	5	4	0.82
Fosfomisin	3	17	0.008
Nitrofurantoin	3	8	0.4

*AMC: Amoksisilin-klavulanik asit

**SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol

K.pneumoniae suşlarında ampisilin direnci *E.coli*'den oldukça yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001).

Gebelikte güvenle kullanılabilen oral antibiyotiklerden amoksisilin-klavulanik asit (AMC) direnci hem *E.coli* hem de *K.pneumoniae* suşlarında yüksek bulunmuştur (Sırasıyla % 26, % 33). Sefuroksim, sefiksim direnç oranları ise her iki tür için de % 20'nin altında saptanmıştır. Fosfomisin direnç oranlarında *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.008).

Toplam 183 *E.coli* suşunun 14'ü (% 8) ve 24 *K.pneumoniae* suşunun ise üçü (% 13) GSBL pozitif bulunmuştur. Diğer gram negatif bakterilerde GSBL pozitifliği saptanmamıştır. GSBL pozitif *E.coli* izolatlarının tümü fosfomisine duyarlı iken, yedi tanesinin (% 50) SXT'ye, üçünün (% 21) siprofloksasine, ikisinin (% 14) gentamisine ve bir tanesinin de (% 7) nitrofurantoina dirençli olduğu belirlenmiştir.

Gram negatif bakterilerin (n=223) tümü imipenem ve meropeneme duyarlı bulunmuştur.

Gram pozitif bakterilerde en sık, tüm bakteriler içinde ise ikinci sıklıkla *S.agalactiae* (n=29) izole edilmiştir. *S.agalactiae*'da norfloksasin, ampisilin, AMC ve sefuroksim, direnci sırasıyla % 17, % 14, % 10, % 7 olup, sefotaksim, seftazidim ve sefiksim direnci ise % 3 olarak bulunmuştur.

Gram pozitif bakterilerde ikinci sıklıkla *E.faecalis* izole edilmiştir. Toplam 14 suşun üçü siprofloksasin ve ampisiline, bir tanesi fosfomisine dirençli iken, tüm suşlar nitrofurantoin ve AMC'ye duyarlı bulunmuştur. Hiçbir suşta vankomisin ve yüksek düzey gentamisin direnci gözlenmemiştir. Üçüncü sıklıkta ise stafilokok türleri (*S.aureus* ve *Staphylococcus saprophyticus*) izole edilmiştir. Toplam dokuz stafilokok suşunun hepsi ampisiline dirençli iken, üçü fosfomisin ve siprofloksasine, ikisi SXT'ye dirençli bulunmuştur. Tüm suşlar gentamisine ve nitrofurantoina duyarlı olup, hiçbir izolatta metisilin direnci saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Gebelikte üriner infeksiyona eğilimin artması ve üriner infeksiyonun da düşük, erken doğum gibi komplikasyonlara yol açması nedeniyle, başta Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA, Infectious Disease Society of America) olmak üzere pek çok uluslar arası kuruluş gebelikte rutin idrar kültürü taramasını ve tüm bakteriüri vakalarının tedavi edilmesini önermektedir^(24,30).

Toplam 2,697 idrar örneğini kapsayan

çalışmamızda bakteriüri oranı %10 olarak bulunmuştur. Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda gebelerde bakteriüri oranları oldukça değişken gözükmektedir. Gessese ve ark.⁽¹⁵⁾, Etiyopya'da 300 gebede % 19, Ayoyi ve ark.⁽⁶⁾ Habeşistan'da 1.020 gebede % 22, Onanuga ve ark.⁽²⁵⁾ Nijerya'da 201 gebede % 59 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise % 8.5 ve % 11 oranları bildirilmiştir^(12,29). Burada çalışılan grubun sosyoekonomik yapısı, gebeye ait faktörler (ileri yaş, sosyoekonomik durum, multiparite, ek üriner anomali vb.) ile hijyen koşulları etkili olabilir. Öte yandan, bazı çalışmaların oldukça küçük gruplar üzerinde yapılmış olması da, yüksek oranlar bildirilmesine yol açmış olabilir.

Literatürde gerek gebelerde, gerekse diğer gruplarda üriner infeksiyon etkeni olarak en sık *E.coli* izole edildiği bildirilmiştir^(9,10,18,26). Nitekim bizim çalışmamızda da izole edilen patojenlerin % 67'si *E.coli*'dir. Çalışmamıza benzer şekilde Özsoy ve ark.⁽²⁷⁾ 2012-2015 yılları arasında gebelerde % 70, Çelik ve ark.⁽¹⁰⁾ %73, Türker ve ark.⁽³⁴⁾ ise % 57 oranında *E.coli* izole edildiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda *S.agalactiae* ikinci sıklıkla (% 11) izole edilen bakteri olmuştur. Literatürde sıklıkla Grup B streptokok (GBS) olarak da tanımlanan *S.agalactiae* annede koryoamnionitis ve endometrite, yenidoğanda ise sıklıkla erken neonatal menenjit ve sepsise neden olmaktadır^(7,8,36). Bu yüzden annenin GBS ile kolonize olup olmadığının tespiti ve doğum öncesi tedavisi önemlidir. Öte yandan Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) GBS bakteriüri varlığının yoğun genital kolonizasyon

için bir belirteç olduğunu, bu nedenle gebelikte GBS bakteriüri varlığının erken neonatal enfeksiyonlar için risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirmektedir⁽¹⁶⁾. Tüm gebelerin 35-37. haftada rektovajinal GBS taşıyıcılığı açısından taranmasını önermektedir⁽³⁶⁾. Gebelerde GBS kolonizasyonu Brezilya'da % 20⁽⁹⁾, Norveç'te % 26⁽⁷⁾ oranında saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran % 8 olarak bildirilmiştir^(20,21). Ülkemizde GBS kolonizasyon oranı, diğer ülkelere göre daha düşük gözükmemektedir. Ancak GBS, gerek annede, gerekse yenidoğanda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olduğu için, ülkemizde de gebelerde rutin GBS taraması önerilebilir.

Literatürde gebelikte üriner enfeksiyon tedavisinde antibiyotik seçimi ve süresi ile ilgili ortak bir yaklaşım olmadığından, bölgesel antibiyotik direnç oranlarına göre tedavinin planlanması önem arz etmektedir. Nitekim IDSA, *E.coli*'nin en sık izole edilen üropatojen olması nedeniyle, ampirik antibiyotik seçiminde lokal antimikrobiyal direnç paterninin aktif sürveyans ile takibini önermektedir. Ayrıca antimikrobiyal direnç oranı % 20 ve altında olan antibiyotiklerin, ampirik tedavide tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

Bu nedenle gebelerde üriner enfeksiyon tedavisinde; hem direnç oranı % 20 ve altında, hem de gebelikte kullanılabilecek kategoride olan antibiyotiklerin seçilmesi gerekmektedir. Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili FDA (Food and Drug Administration)^(16,29) sınıflamasına göre B grubunda yer alan ve düşük riskli olarak nitelendirilen penisilin ve sefalosporinlere direnç giderek artmaktadır. Ülkemizde gebelerden izole edi-

len üropatojenlerin antibiyotik direnç durumu ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Çoğunlukla bakteriüri sıklığı ve patojenlerin dağılımını gösteren çalışmalar dikkat çekmektedir^(10,27). Bu nedenle gebelere ait sonuçların yanısıra, poliklinik hastalarından izole edilen toplum kaynaklı *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının direnç durumlarını bildiren çalışma sonuçları da tartışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda ampisiline *E.coli* suşlarında % 53, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 92 oranında direnç gözlenmiştir. Aktün ve ark.⁽²⁾ ise hem *E.coli* hem de *K.pneumoniae* suşlarında % 46 oranında direnç tespit etmiştir. Dünyada gebelerden izole edilen *E.coli* suşlarında bu oran % 62-91 arasında bildirilmiştir^(6,15). *K.pneumoniae* suşlarında ampisilin direncini Ayoyi ve ark.⁽⁶⁾ % 88, Çalışkan ve ark.⁽⁹⁾ ise % 100 olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle ampisilin gerek dünyada, gerekse ülkemizde artık ampirik tedavi seçeneği olmaktan uzaktır.

Ampisilinden sonra beta laktam-beta laktamaz inhibitör kombinasyonlu antibiyotiklere de direnç zaman içinde giderek artmıştır. Çalışmamızda *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında AMC direnci % 26 ve % 33 olarak bulunmuştur. Aktün ve ark.⁽²⁾ % 37 ve % 19 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde Çalışkan ve ark.⁽⁹⁾ da sırasıyla % 24 ve % 33 oranında direnç bildirmişlerdir. Dünyada ise gebelerde *E.coli* suşlarında % 20-75 arasında direnç bildirilmiştir^(6,31). Ayoyi ve ark.⁽⁶⁾ gebelerden izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında AMC direncini % 50 olarak bildirmişlerdir. Yöremizde ampisilin ve AMC direnç oranları % 20'nin üzerinde olduğu için ampirik tedavide uygun seçenek olarak gözükmemektedir.

Çalışmamızda sefuroksim direnci *E.coli* suşlarında % 18, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 12'dir. Çalışmamıza benzer şekilde Aktün ve ark.⁽²⁾ sefuroksim direncini sırasıyla % 15 ve % 17 olarak bildirmişlerdir. Taşbakan ve ark.⁽³²⁾ toplum kaynaklı *E.coli* suşlarında sefuroksim direnç oranını % 19, Aykan ve ark.⁽⁵⁾ ise % 22 olarak bildirmişlerdir. Dünyadan bildirilen çalışmalarda sefuroksim direnç oranları oldukça yüksektir. El zayat ve ark.⁽¹³⁾ Mısır'da gebelerde % 48, Onanugo ve ark.⁽²⁵⁾ Nijerya'da % 72 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sefiksim direnci, sırasıyla % 10 ve % 12 olarak bulunmuştur. Hem oral kullanılabilmesi hem de Gram negatif bakterilere etkinliği nedeniyle özellikle pediatrik hastalarda sıklıkla tercih edilen sefiksim ile ilgili direnç verileri kısıtlıdır. Kaçmaz ve ark.⁽¹⁹⁾ toplum kaynaklı *E.coli* suşlarında % 6 oranında direnç bildirmiştir. Ülkemizde pediatrik yaş grubundan izole edilen toplum kaynaklı *E.coli* suşlarında ise direnç oranları % 16 - % 26 arasındadır^(4,11). Çalışma sonuçlarımıza göre, hem sefuroksim hem de sefiksim ampirik tedavide alternatif olarak gözükmektedir.

Tüm dünyada GSBL oranlarındaki artış, önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. GSBL üreten suşlar penisilin, sefalosporinler ve monobaktamları hidroliz edebildiği için gebelikte üriner infeksiyon tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır^(16,28). Çalışmamızda GSBL oranları *E.coli* suşlarında % 8, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 13 olarak bulunmuştur. Taşbakan ve ark.⁽³²⁾ 1997-2001 arası toplum kaynaklı *E.coli* suşlarında GSBL oranını % 8, 2002-2007 arasında ise % 13 olarak bildirmişlerdir. Coşkun

ve ark.⁽¹²⁾ 2011-2013 yılları arasında poliklinik hastalarından izole edilen 516 *E.coli* suşunda % 12 oranında GSBL pozitifliği saptamıştır. Aykan ve ark.⁽⁵⁾ ise 1996-2012 yıllarını kapsayan metaanalizde *E.coli* suşlarında bu oranı % 15 olarak bildirmişlerdir. Bu veriler, bizim sonuçlarımızla uyumludur. Ancak ülkemizde % 20⁽²²⁾ ve % 26⁽³⁵⁾ gibi daha yüksek oranlar da bildirilmiştir. Bu çalışmalara tüm poliklinikler dahil edildiği için veriler nefroloji ve üroloji gibi kronik üriner sistem hastalığı olan grupları da içermektedir. Bu grupların kronik hastalığa bağlı uzun süre antibiyotik kullanmalarının etkisi olabilir. Öte yandan bizim çalışma grubumuz antenatal takip için gelen ve rutin idrar kültür taraması yapılan gebelerden oluşmaktadır. Yanısıra bu çalışmada yatan hasta sonuçları kapsam dışında tutulmuştur. Bu nedenle GSBL pozitiflik oranlarımız daha düşük bulunmuş olabilir.

Yıllar içinde artan GSBL pozitif suşlar nedeniyle, özellikle günümüzde üriner infeksiyonların tedavisinde nitrofurantoin ve fosfomisin ön plana çıkmaktadır^(16,23,28). Nitekim çalışmamızda nitrofurantoin direnci *E.coli*'de % 3, *K.pneumoniae* suşlarında % 8 olarak bulunmuştur. Yanısıra GSBL pozitif *E.coli* suşlarında nitrofurantoin direnci ise % 7 olarak saptanmıştır. Alpay ve ark.⁽³⁾ 2017 yılında yaptıkları çalışmada GSBL pozitif 152 *E.coli* suşunda % 14, Aktar ve ark.⁽¹⁾ % 10 oranında nitrofurantoin direnci bildirmişlerdir. Elzayat ve ark.⁽¹³⁾ ile Gessese ve ark.⁽¹⁵⁾ *E.coli* suşlarında nitrofurantoine direnç bildirmezken, Kurt ve ark.⁽²²⁾ % 5, Aktün ve ark.⁽²⁾ % 7, Taşbakan ve ark.⁽³²⁾ % 18 direnç bildirmiştir. Gazi ve ark.⁽¹⁴⁾ *K.pneumoniae* suşlarında % 19, Çalışkan ve ark.⁽⁹⁾ ise % 52 oranında nitrofurantoin

direnci bildirmişlerdir. Nitrofurantoinin fetüste hemolitik anemiye yol açtığına dair veriler olduğu için son trimesterde önerilmemektedir⁽²⁴⁾. Onun dışında gerek düşük direnç oranları, gerekse idrarda yüksek konsantrasyona ulaşabildiği için alt üriner infeksiyonlarda kullanılmaktadır. Fosfomisin, FDA sınıflamasında B kategorisinde yer alan geniş spektrumlu, oral ve tek doz kullanılabilen bir antibiyotiktir^(16,29). Çalışmamızda fosfomisin direnci *E.coli* suşlarında % 3, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 17 bulunmuştur. GSBL pozitif *E.coli* suşlarında ise fosfomisin direnci saptanmamıştır. Alpay ve ark.⁽³⁾ 152 GSBL pozitif *E.coli* izolatında fosfomisin direncini % 4 olarak bildirmişlerdir. Aktün ve ark.⁽²⁾ % 0,7, Kurt ve ark.⁽²²⁾ % 5, Souza ve ark.⁽³¹⁾ ise % 9 oranında direnç bildirmişlerdir. Düşük direnç oranları nedeniyle, fosfomisin gerek gebelerde, gerekse diğer hasta gruplarında komplike olmayan alt üriner infeksiyonlarda önerilebilir.

Çalışmamızda GBS suşlarının, test edilen antibiyotiklere direnç oranları % 20'nin altında bulunmuştur (% 3- % 17). Gebelikte kullanılabilen ve oral alınabilen antibiyotiklerden AMC, sefuroksim ve sefiksim direnci sırasıyla % 10, % 7, % 3'tür. Ülkemizde 2005-2007 yıllarında yapılan bazı çalışmalarda tüm GBS suşları penisiline duyarlı olarak bildirilmiştir^(20,21). Buna göre zamanla GBS'da da antibiyotiklere direnç gelişmiş olduğu görülmektedir. Ancak direnç oranları hala yüksek olmadığı için, *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları için kullanılabilecek ilaçların GBS da da etkili olacağı söylenebilir. Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız laboratuvar verilerine dayalı olduğu için antibiyotiklerin in vitro etkinliğini göstermektedir. İn vivo etkinli-

ğin tespiti ve klinik çalışmalarla sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, tüm dünyada, uygun-suz kullanım nedeniyle antibiyotiklere direnç gün geçtikçe artmaktadır. Öte yandan antibiyotik direnç profili, bölgeler arası büyük farklılıklar göstermektedir. Çalışmamız sonuçlarına göre, yöremizde ampisilin, amoksisilin-klavulanik aside direnç yüksek olduğu için, gebelikte üriner infeksiyonun ampirik tedavisinde tercih edilmemelidir. Onun yerine; hem oral alınabilmeleri, hem de düşük direnç oranları nedeniyle sefiksim, sefuroksim, fosfomisin veya nitrofurantoin tercih edilebilir gözükmektedir. Yöremizdeki antibiyotik direnç profilinin tespiti ve bunun periyodik olarak takibi; hem ampirik tedavide yol gösterici olacak, hem de akılcı antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aktar GS, Ayaydın Z, Onur AR, Vural DG, Temiz H. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının çeşitli antimikrobiyal direnç oranı. Kocaeli Med J. 2018;7(1):8-13. <https://doi.org/10.5505/ktd.2018.49369>
2. Aktün LH, Karaca N, Akpak YK. Gebelik dönemindeki asemptomatik bakteriuri: prevalansı, antibiyotik duyarlılığı ve demografik faktörlerle ilişkisi. Bezmialem Science 2018;6(3):163-7. <https://doi.org/10.14235/bs.2017.1772>
3. Alpay Y, Yavuz MT, Aslan T. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *Escherichia coli* ile oluşan komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde oral antibiyotikler karbapenemlere alternatif olabilir mi? ANKEM Derg. 2017;31(3):85-91. <https://doi.org/10.5222/ankem.2017.085>
4. Aşgın N, Çakmaklıoğlu EK. In-vitro antibiotic resistance profile of *E.coli* strains isolated from community-acquired paediatric urinary tract infections in Karabük province. J Contemp Med.

- 2017;7(3):241-5.
<https://doi.org/10.16899/gopctd.349939>
5. Aykan SB, Ciftci IH. Türkiye’de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: bir meta-analiz. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47(4):603-18.
<https://doi.org/10.5578/mb.6383>
 6. Ayoyi AO, Kikuvi G, Bii C, Kariuki S. Prevalence, aetiology and antibiotic sensitivity profile of asymptomatic bacteriuria isolates from pregnant women in selected antenatal clinic from Nairobi, Kenya. *Pan Afr Med J.* 2017;26(41):1-12.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.41.10975>
 7. Brigtsen AK, Jacobsen AF, Dedi L, Melby KK, Fugelsest D, Whitelaw A. Maternal colonization with group B streptococcus is associated with an increased rate of infants transferred to the neonatal intensive care unit. *Neonatology.* 2015;108(3):157-63.
<https://doi.org/10.1159/000434716>
 8. Costa AL dos R, Lamy Filho F, Chein MB da C, Brito LMO, Lamy ZC, Andrade KL. Prevalence of colonization by group B *Streptococcus* in pregnant women from a public maternity of Northwest region of Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(6):274-80.
<https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000600002>
 9. Çalışkan E, Dede A, Aytaç AA, Biten G, Kaş E. Ayaktan başvuran hastalarda üriner sistem infeksiyonuna neden olan *Escherichia coli* Ve *Klebsiella* spp. suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2015;29(2):47-53.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2015.047>
 10. Çelik İ, Kumru S, Cihangiroğlu M, Affan D. Gebelerde asemptomatik bakteriüri sıklığı. *ANKEM Derg.* 2003;17(1):65-9.
 11. Çoban B, Ülkü N, Kaplan H, Topal B, Erdoğan H, Baskın E. Five-year assessment of causative agents and antibiotic resistances in urinary tract infections. *Turk Pediatr Ars.* 2014;49(2):124-9.
<https://doi.org/10.5152/tpa.2014.1505>
 12. Coşkun Şay US, Coşkun G. Bir devlet hastanesinde poliklinik hastalarına ait idrar örneklerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *Escherichia coli* suşlarının prevalans ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *Kocatepe Tıp Derg.* 2015;16(1):25-30.
 13. Elzayat MAA, Barnett-Vanes A, Dabour MFE, Cheng F. Prevalence of undiagnosed asymptomatic bacteriuria and associated risk factors during pregnancy: a cross-sectional study at two tertiary centres in Cairo, Egypt. *BMJ Open.* 2017;7(3):1-8.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013198>
 14. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S. İdrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilere direnç. *ANKEM Derg.* 2007;21(1):19-22.
 15. Gessese YA, Damessa DL, Amare MM, Bahta YH, Shifera AD, Tasew FS, et al. Urinary pathogenic bacterial profile, antibiogram of isolates and associated risk factors among pregnant women in Ambo town, Central Ethiopia: a cross-sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6(1):1-10.
<https://doi.org/10.1186/s13756-017-0289-6>
 16. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urol Clin N Am.* 2015;42(4):547-60.
<https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004>
 17. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):103-20.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
 18. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):18-23.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000149154.96285.a0>
 19. Kaçmaz B, Aksoy A, Sultan N. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* izolatlarında oral antibiyotiklere karşı direncin araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2007;64(1):11-5.
 20. Karakuş M, Günciner Ş, Hayri E, Kadın ÜÇ. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. *Ege Tıp Derg.* 2007;46(3):151-4.
 21. Keven MC. Son Trimester Gebelerde, Rekto-vajinal florada grup b streptokok taşıyıcılığı sıklığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul (2005).
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00145-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00145-0)
 22. Kurt O, Gunes H, Gumus A, Mutlu R, Eren Topkaya A. Toplumsal kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin, nitrofurantoin ve siprofloksasinin in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg.* 2014;28(2):58-62.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2014.058>
 23. Munoz Davilla MJ. Role of old antibiotics in the era of antibiotic resistance. Highlighted nitrofurantoin for the treatment of lower urinary tract

- infections. *Antibiotics* 2014;3(1):39-48.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics3010039>
24. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-54.
<https://doi.org/10.1086/427507>
25. Onanuga A , Omeje MC, Eboh DD. Carriage of multi-drug resistant urobacteria by asymptomatic pregnant women in Yenagoa, Bayelsa State, Nigeria. *Afr J Infect Dis*. 2018;12(2):14-20.
<https://doi.org/10.21010/ajid.v12i2.3>
26. Özdemir B, Kazancıoğlu S, Akıncı E, Atalay CR, Bodur H. Evaluation of Infections in Hospitalised Pregnants. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2018;7:23.
27. Özsoy AZ, Nacar MC, Çakmak B, Doğru H, Delibaş İB, İşgüder ÇK. Tokat ilinde üniversite hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran gebelerde idrar yolu enfeksiyonu: üç yıllık değerlendirme. *J Contemp Med*. 2016;6(2):100-3.
<https://doi.org/10.16899/ctd.04857>
28. Rizvi M, Khan F, Shukla I, Malik A, Shaheen. Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: necessity for exploring newer treatment options. *J Lab Physicians*. 2011;3(2):98-103.
<https://doi.org/10.4103/0974-2727.86842>
29. Sachdeva P, Patel B, Patel B. Drug use in pregnancy; a point to ponder!. *Indian J Pharm*. 2009;71(1):1.
<https://doi.org/10.4103/0250-474X.51941>
30. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(Suppl 2):50-7.
<https://doi.org/10.1086/427507>
31. Souza RB, Trevisol DJ, Schuelter-Trevisol F. Bacterial sensitivity to fosfomycin in pregnant women with urinary infection. *Brazilian J Infect Dis*. 2015;19(3):319-23.
<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.12.009>
32. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of Escherichia coli strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007. *Turkish J Med Sci*. 2011;41(3):557-64.
33. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints-bacteria version 5.0 http://eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/
34. Türker G, Aslan A, Kaygusuz S, Şimşek S, Kaçmaz B, Gül S. Gebelerden alınan idrar örneklerinin mikrobiyolojik analizi. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2017;6(Suppl 1):155. http://ekmud.org.tr/files/uploads/files/6_ekmud_platformu_sunumlari.pdf.
35. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli Escherichia coli suşlarında fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg*. 2009;23(4):172-6.
36. Verani JR., Lesley MG, Schrag SJ. Prevention of perinatal group b streptococcal disease revised guidelines from CDC, 2010, Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR*. 2010;59(RR-10):1-32.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.EDE.0000032431.83648.8D>

STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA METİSİLİNE DİRENÇ ORANINDAKİ DEĞİŞİM: METİSİLİNE DİRENÇ AZALIYOR MU?

Murat TELLİ¹®, Yavuz OKULU²®, Yağız PAT¹®

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

²Fethiye Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, MUĞLA

ÖZ

Staphylococcus aureus, tüm dünyada morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir bakteridir. *S.aureus* suşlarında metisiline karşı direncin ortaya çıkmasından sonra, metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) klonları dünyada ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmuştur. Doksanlı yıllarda ise toplumda, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olan farklı *S.aureus* klonları ortaya çıkmıştır. Günümüzde MRSA, hastanelerde olduğu kadar toplumda da çeşitli enfeksiyonlara yol açan önemli bir enfeksiyon etkeni haline gelmiştir. Çalışmamızın amacı, Ağustos 2007 - Temmuz 2008 tarihleri arasında izole edilmiş *S.aureus* suşları ile 2016 yılı içerisinde izole edilmiş suşların metisiline direnç oranlarını karşılaştırmaktır.

Çalışmamıza dahil edilen 376 *S.aureus* suşunun 100'ü Ağustos 2007 - Temmuz 2008 tarihleri arasında, 276'sı 1 Ocak 2016 - 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden izole edilmiştir. *S.aureus* suşlarının tanımlanmasında tam otomatik bakteri tanımlama sistemi Phoenix® (BD Diagnostic Systems, ABD), DNaz, mannitol tuz agarı ve koagülaz testleri kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık, Phoenix® (BD Diagnostic Systems, ABD) tam otomatik duyarlılık sistemi ve disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Duyarlılık sonuçları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ve The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kılavuzlarına göre yorumlanmıştır.

Çalışmamızda, Ağustos 2007 - Temmuz 2008 tarihleri arasında elde edilen *S.aureus* suşlarının % 34'ü metisiline dirençli bulunmuştur. 2016 yılında ise *S.aureus* suşlarında metisiline direnç % 15.3 olarak bulunmuştur. MRSA oranlarının dokuz yıllık zaman süresi içerisinde % 34'ten, % 15.3'e düştüğü gözlenmiştir ($p<0.05$). Çalışmamızda hem invazif hem de invazif olmayan izolatlar kullanılmış olmasına rağmen hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) ve toplum kaynaklı (TK-MRSA) suşları arasında ayırım yapılamamıştır. Invazif MRSA enfeksiyonlarındaki bu azalma, enfeksiyon kontrol prosedürlerindeki gelişmelere bağlı olabilir. Ancak, sadece invazif örneklerin değerlendirilmesi MRSA oranının saptanmasında yetersiz kalabilir. Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi non-invazif enfeksiyonlara neden olan TK-MRSA suşlarının, artan öneminden dolayı, alınan önlemlerin *S.aureus* üzerinde ne kadar etkili olduğunun tam olarak anlaşılabilmesi için, hem invazif hem de non-invazif izolatları içeren, HK-MRSA ve TK-MRSA suşları arasında geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal direnç, metisiline direnç, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

The Change of the Methicillin Resistance Ratio in *Staphylococcus aureus* Strains: Is There a Decrease in Methicillin Resistance?

Staphylococcus aureus is a major healthcare problem that can cause infections with high morbidity and mortality rates worldwide. Since, discovery of resistance to methicillin in *S.aureus* strains, the methicillin resistant *S.aureus* (MRSA) clones spread to the world and caused serious nosocomial infections. In 90s, different clones of *S.aureus* that often cause skin and soft tissue infections arose in community. Currently MRSA is an important infectious agent that causes various infections in community as well as healthcare settings. The aim of this study was to compare the antimicrobial resistance profiles of *S.aureus* strains that were isolated in 2016 and between August 2007 August - July 2008.

A total of 376 *S.aureus* strains were isolated from clinical specimens in Adnan Menderes University Medical Faculty Medical Microbiology Laboratory. A hundred strains were isolated between August 2007 - July 2008 and, 276 strains were isolated in 2016. Fully automated bacterial identification system, Phoenix® (BD Diagnostic Systems, USA), DNase, growth on mannitol salt agar and coagulase tests were used for identification of *S.aureus* strains. Antimicrobial susceptibilities were determined by the Phoenix® (BD Diagnostic Systems, USA) full automated sensitivity system and disk diffusion method. Susceptibility results were interpreted according to the guidelines of the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) and The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

In our study, we have founded the *S.aureus* to methicillin resistance 34% between August 2007 - July 2008 and 15.3 % in 2016. In our study, we found that MRSA rates decreased from 34 % to 15.3 % during a time period of nine years ($p<0.05$). Recently significant reductions of MRSA rates in invasive isolates were reported worldwide, similar to our study. In our study both invasive and non-invasive isolates were included but healthcare associated MRSA (HA-MRSA) and community associated MRSA (CA-MRSA) strains could not be differentiated. The reduction of invasive MRSA infections could be linked to improvements in infection control procedures. But it can be insufficient to detect MRSA rates by using data from only invasive isolates. CA-MRSA strains that cause non-invasive conditions, like skin and soft tissue infections are of concern. Therefore there is a need for a large scale epidemiological studies that involve both invasive and non-invasive isolates in order to fully understand if the measures on *S.aureus* are effective.

Keywords: antimicrobial susceptibility, methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*

İletişim adresi: Murat Telli. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

Tel: (0256) 444 12 56/2726; GSM: (0533) 616 00 53

e-posta: mtelli@adu.edu.tr, mutelli@hotmail.com

Alındığı tarih: 30.07.2018, Yayına kabul: 26.11.2018

Yazarların Orcid ID noları: M. T. 0000-0003-2648-881X , Y. O. 0000-0003-4397-4529, Y. P. 0000-0003-4268-4933

GİRİŞ

Staphylococcus aureus ilk tanımlandığı 1881 yılından beri klinik önemi her geçen gün gittikçe artan ciddi bir enfeksiyon etkenidir. Sahip olduğu birçok virülans faktörü ile mortalitesi ve morbiditesi yüksek enfeksiyonlara yol açabilmekte ve ayrıca antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç nedeni ile tedavisi daha da güçleşmektedir. *S.aureus* bakteriyemi, enfektif endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ve osteoartriküler enfeksiyonların başlıca etkeni olup; hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilmektedir⁽¹⁷⁾. National Healthcare Safety Network'ün (NHSN) 2011-2014 verilerine göre *S.aureus* Amerika Birleşik Devletleri'nde hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık ikinci, ventilatör ilişkili pnömoni ve cerrahi yara enfeksiyonlarında en sık etken patojendir⁽²⁰⁾. 1959 yılında beta-laktamaza dirençli bir antibiyotik olan metisilin'in bir tedavi seçeneği olarak kullanıma girmesinden iki yıl sonra metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları ortaya çıkmış ve ilerleyen yıllarda önemli bir hastane kökenli enfeksiyon etkeni olarak yerini almıştır⁽¹⁴⁾. 1990'lardan itibaren ise hastane kökenli suşlardan farklı genetik yapıda, kendisine ait virülans faktörleri olan toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) suşları izole edilmeye başlanmıştır⁽⁴⁾. Özellikle deri ve yumuşak doku gibi non-invazif enfeksiyonlara yol açan bu suşlar tüm dünyaya yayılarak önemli epidemilere yol açmıştır⁽⁴⁾. *S.aureus* suşları beta-laktam antibiyotikler dışında tedavide kullanılan diğer antibiyotiklere de direnç geliştirebilmekte ve bu durum tedavi seçeneklerini iyice daraltmaktadır⁽¹⁵⁾.

Antibiyotik direnci gelişiminin mortalite ve morbidite üzerindeki önemli etkileri bulunmaktadır⁽¹²⁾. Bu nedenle, çalışmamızda hastanemizde enfeksiyon etkeni olarak izole edilen MRSA suşlarının antibiyotik direnç profilinin yıllar içerisindeki değişimini belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden, 100'ü Ağustos 2007 - Temmuz 2008 tarihleri arasında, 276'sı 1 Ocak 2016 - 31 Aralık 2016 tarihleri arasında izole edilmiş toplam 376 *S.aureus* suşu dahil edilmiştir. Her hastaya ait tek ve ilk suş çalışmaya dahil edilmiştir. *S.aureus* suşlarının tanımlanmasında, tam otomatik bakteri tanımlama sistemi Phoenix® (BD Diagnostic Systems, ABD) ile DNaz, mannitol tuz agar-da üreme ve koagülaz testleri kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları, Phoenix (BD Diagnostic Systems, ABD) tam otomatik duyarlılık sistemi ile ve metisilin direnci sefoksitin disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Duyarlılık sonuçları Ağustos 2007-Temmuz 2008 tarihlerindeki suşlar için Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) ve 1 Ocak-31 Aralık 2016 tarihlerindeki suşlar için The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kılavuzlarına göre yorumlanmıştır^(7,16). Çalışmamızda orta duyarlı çıkan sonuçlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda istatistiksel analiz için SPSS 16,0 programı kullanılmıştır. İstatistik analiz tekniği olarak Fisher Ki-kare ve frekans

testlerinden yararlanılmıştır. Test sonuçları $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen suşların % 51.8'i kan örneklerinden izole edilmiş, izolatların klinik örneklerle göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Ağustos 2007 - Temmuz 2008 tarihleri arasında izole edilen 100 suşun 34'ü, 2016 yılında elde edilen 276 suşun % 15.3'i metisiline dirençli bulunmuştur. Her iki yıl grubu arasındaki metisilin direncindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). İzolatlarda vankomisin ve linezolid direnci saptanmamıştır. Antimikrobiyal direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir. 2016 yılında elde edilen *S.aureus* suşlarının örneklerle göre metisiline direnç oranları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 1. *S.aureus* suşlarının izole edildikleri örneklerin yıllara göre dağılımı [n (%)].

Örnek türü	Toplam	Ağustos 2007- Temmuz 2008	2016
Kan	195 (51.8)	41 (41)	154 (55)
Yara yeri	106 (28.1)	48 (48)	58 (21)
İdrar	38 (10.1)	3 (3)	35 (12)
Balgam	23 (6.1)	4 (4)	19 (7)
Diğer	14 (3.7)	4 (4)	10 (5)
Toplam	376 (100)	100	276

Tablo 2. *S.aureus* suşlarının yıllara göre direnç oranları (%).

Antibiyotik	Ağustos 2007- Temmuz 2008	2016
Metisilin	34.0	15.3
Penisilin	77.8	95.5
Eritromisin	40.0	14.9
Siprofloksasin	34.0	4.4
Ko-trimoksazol	14.3	1.4
Klindamisin	12.0	3.2
Linezolid	0	0
Vankomisin	0	0

Tablo 3. 2016 yılına ait *S.aureus* suşlarının örneklerle göre metisiline direnç oranları [n (%)].

Örnek türü	Sayı	Dirençli	Duyarlı
Kan	154	25 (16.2)	129 (83.8)
Yara yeri	57	11 (19.3)	46 (80.7)
İdrar	35	2 (6)	33 (94)
Balgam	19	2 (10.5)	17 (89.5)
Oküler	6	2 (33.4)	4 (66.6)
Kateter	2	0 (0)	2 (100)
BOS	1	0 (0)	1 (100)
Toplam	274	42 (15.3)	232 (84.7)

TARTIŞMA

İlk izole edilen MRSA klonları genellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmuş, 1990'dan itibaren ise toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olan farklı MRSA klonları ortaya çıkmıştır. Daha çok cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olan TK-MRSA klonlarının artması toplam MRSA oranının artmasına neden olmuştur⁽¹⁷⁾. Günümüzde MRSA insidansı tüm dünyada değişen oranlarda görülmektedir. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network'ün (EARS-Net) 2015 yılı verilerine göre Avrupa ülkelerinde izole edilen *S.aureus* suşlarındaki MRSA oranı % 0 ile % 57.2 arasında değişmektedir. Avrupa genelinde ortalama MRSA oranı % 16.8 bulunmuştur⁽¹¹⁾. NHSN'nin 2014 verilerine göre ise cerrahi alan enfeksiyonlarında MRSA oranı % 42.6, santral kateter ilişkili enfeksiyonlarda % 50.7, kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarında ise % 52.0'dır⁽²⁰⁾. Asya ülkelerinde yapılan çalışmalara göre ise hastane kökenli MRSA (HK-MRSA) oranı Çin'de % 45.8, Güney Kore'de % 73, Hindistan'da % 45, Japonya'da % 41, Tayvan'da % 55.9 olarak bulunmuştur⁽⁵⁾. Ülkemiz Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi'nin (UAMDSS) 2013 yılı

verilerine göre *S.aureus* suşları arasındaki MRSA oranı % 26.9'dur⁽¹⁸⁾. Ülkemizde 2010 ile 2012 yılları arasında yapılan çeşitli çalışmalarda bu oran % 27.3 ile % 74 arasında bulunmuştur^(1,2,6,10,13). Çalışmamızda da 2016 yılında MRSA oranı % 15.3 olarak bulunmuş ve ülkemiz oranlarına göre düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hastane kaynaklı veya toplum kaynaklı MRSA ayırımına gidilememiştir. Yara yeri örneklerinin çoğunlukla toplum kaynaklı, kan örneklerinin de hastane kaynaklı enfeksiyonlar olabileceği düşünüldüğünde 2016 yılına ait bu örneklerle ait MRSA oranları birbirine yakın çıkmıştır (Tablo 3). Ancak daha ayırıcı çalışmalar gerekmektedir.

Son yıllarda, invazif MRSA enfeksiyon sıklığında düşüş gözlenmekte ve bu durum çeşitli yayınlarda bildirilmektedir^(11,14,17,19). EARS-Net'in 2015 verilerine göre 2011 yılından bu yana Avrupa ülkelerindeki ortalama MRSA oranlarında düzenli bir azalma bildirilmektedir. Direnç oranı 2011'den 2015 yılına kadar % 18.8'den % 6.8'e düşmüştür⁽¹¹⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) programının 2015 yılı verileri invazif HK-MRSA insidansının 2014 yılına göre % 10 oranında düştüğünü göstermektedir⁽³⁾. EARS-Net'in 2003-2008 yıllarındaki Türkiye MRSA oranları ise sırasıyla % 43, % 40, % 35, % 36, % 34, % 38'dir⁽⁹⁾. Bu verilere UAMDSS'nin 2013 yılı verileri de eklendiğinde Türkiye'deki MRSA oranlarında da düştüğü görülebilmektedir (2003-2013, % 43 - % 26.9). EARS-Net, UAMDSS ve ABCs'nin kullandığı tüm veriler kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) sıvısından elde edilen klinik örnekler olup invazif MRSA enfeksiyonlarını göstermektedir^(3,11,18). Bu veriler ülkemiz-

de ve bir çok dünya ülkesinde invazif MRSA enfeksiyonundaki azalmayı göstermektedir. Çalışmamızda da, hastanemizdeki MRSA oranı 2007-2008 tarihleri arasında % 34 iken, 2016 yılı içerisinde % 15.3 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda test edilen eritromisin, klindamisin, ko-trimoksazol ve sip-rofoksasin antibiyotiklerine de dirençte düşüş görülmüştür. Çalışmamızda Avrupa, Amerika ve ülkemizdeki verilere paralel olarak geçen dokuz yıllık süre içerisinde metisiline direnç oranında düşüş saptanmıştır. Çalışmamızda hem invazif hem de non-invazif enfeksiyonlardan elde edilen *S.aureus* suşları dahil edilmiştir. Suşların çoğu (% 51.8) kan kültüründen izole edilmiştir. Suşlarımızdaki MRSA oranındaki düşüşün sebebi invazif MRSA enfeksiyonundaki enfeksiyon kontrol önlemlerine (el hijyeni, temas izolasyonu, uygun antibiyoterapi gibi) bağlı düşüş olabilir. Çalışmamızın eksik yönü, yıllara göre HK-MRSA TK-MRSA, invazif ve non-invazif MRSA enfeksiyonlarının belirlenmesi ve karşılaştırılması yapılamamıştır. Bu nedenle bulduğumuz MRSA oranlarındaki düşüşün nedeni kesin olarak belli değildir. Bunun için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak daha çok deri ve yumuşak doku gibi non-invazif enfeksiyonlara yol açan TK-MRSA klonları dikkate alındığında, sadece invazif örneklerin değerlendirildiği çalışmaların *S.aureus* suşlarındaki MRSA oranının belirlenmesinde yetersiz kaldığını düşünmekteyiz. David ve ark.⁽⁸⁾ 2003-2008 yılları arasındaki hem invazif hem de non-invazif MRSA enfeksiyonlarına ait verileri kullanarak yaptıkları bir çalışmada aynı yıllarda yapılan ve sadece invazif MRSA enfeksiyonlarına ait veri kullanan diğer çalışmalardan farklı olarak

MRSA oranında % 100'lük bir artış bildirmişlerdir. Ancak son yıllarda, özellikle ülkemizde, TK_MRSA oranları ile ilgili çalışmalara çok fazla rastlanmaktadır. Bu nedenle oranları hakkında net bilgi verilememiştir.

Enfeksiyon etkenlerinin direnç gelişimini engellemek için alınan önlemler hastane kaynaklı enfeksiyonlar üzerinde halen tam olarak etkili değildir⁽¹⁹⁾. Birçok enfeksiyon etkeni giderek daha da direnç kazanmaktadır^(11,18,20). İnvazif MRSA enfeksiyonlarındaki azalma bu önlemlerin HK-MRSA suşları üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da bu bulguyu destekler sonuçlar elde edilmiştir. Ancak alınan önlemlerin *S.aureus* üzerinde ne kadar etkili olduğunun tam olarak anlaşılabilmesi için hem invazif hem de non-invazif MRSA enfeksiyonlarını içeren ayrıca TK-MRSA'ların da dahil edildiği geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Aydeniz Ozansoy F, Cevahir N, Kaleli İ. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında makrolid, linkozamid ve streptogramin B direncinin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(1):1-14.
<https://doi.org/10.5578/mb.8790>
2. Ucak Ö, Koçoğlu E, Taş T, Tekin D, Mengeloğlu FZ. *Staphylococcus aureus* izolatlarında agar tarama ve mikrodilüsyon yöntemleri ile vankomisin direncinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2014;44(1):28-32.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.028>
3. Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*, (2015).
4. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(9):629-41.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro2200>
5. Chen CJ, Huang YC. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Asia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(7):605-23.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12705>
6. Cirit OS, Müderris T, Uzala Mızraklı A, Vurupalmaz Y, Barış A. Yara kültürlerinden izole edilen aerob bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2014;44(4):149-57.
7. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th ed. CLSI Supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; (2016).
8. David MZ, Medvedev S, Hohmann SF, Ewigman B, Daum RS. Increasing burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospitalizations at US academic medical centers, 2003-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(8):782-9.
<https://doi.org/10.1086/666640>
9. EARSS Annual Report 2008 On-going surveillance of *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *E.coli*, *E.faecium*, *E.faecalis*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* (http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf).
10. Ertürk A, Çopur Çiçek A, Köksal E, Köksal Ş, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2012;26(1):1-9.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; (2017).
12. George M, Eliopoulos, Sara E. Cosgrove, Yehuda Carmeli; the impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1433-7.
<https://doi.org/10.1086/375081>
13. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg.* 2012;26(4):171-5.
14. Sancak B. MRSA direnç mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye'de epidemiyolojisi. *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):38-47.
15. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(3):565-6.
16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1,

- (2017). <http://www.eucast.org>.
17. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev. 2015;28(3):603-61. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
18. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, 2013 Yılı Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara. <http://uamdss.thsk.gov.tr>.
19. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: Part 1: causes and threats. Pharmacy and therapeutics. 2015;40(4):277-83.
20. Weiner L, Webb A, Limbago B, Dudeck M, Patel J, Kallen A, Sievert D. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2011-2014. Infection Control & Hospital Epidemiology 2016; 37(11):1288-301. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.174>

ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARININ AMPİRİK TEDAVİSİNİN PLANLAMASINDA ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: TÜRKİYE VE DÜNYADAKİ MEVCUT DURUM VE MÜCADELE STRATEJİLERİ

Mustafa Kemal HACIMUSTAFAOĞLU¹✉, Nezahat GÜRLER²✉, Serhat ÜNAL³✉

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, BURSA

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZ

Antimikrobiyal direnç (AMD) kötü klinik sonuçlar, artmış rekürren enfeksiyon ve ölüm riski nedeniyle çok önemli, dünya genelinde prevalansı hızla artan bir sorundur. Son yıllarda aşırı ve akılcı olmayan antibakteriyel kullanımına bağlı artan direnç gelişimi sorununa karşın gelişen teknolojiye rağmen yeni bir antibakteriyel ilaç kullanıma alınamamıştır. Bu durum AMD probleminin hızla büyümesine neden olmaktadır. Türkiye ESAC-Net kapsamındaki tüm Avrupa ülkeleri arasında en yüksek oranda antibakteriyel ilaç kullanımına sahip ülke konumundadır. Solunum yolu enfeksiyonları oldukça yaygın ve yüksek antibiyotik kullanım oranları açısından hastane kaynaklı enfeksiyonlarda olduğu kadar, toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavisi için de süregiden bir sorun ve AMD önleme stratejileri için zorlu bir alandır. Gerek birinci basamak gerekse hastane düzeyinde aşırı ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi için alınacak tedbirlerin AMD ile mücadelede rolü büyüktür. Bu derlemede, üst solunum yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinin planlamasında genelde göz ardı edilen AMD, Türkiye ve dünya-daki mevcut durum ve mücadele stratejileri açısından ele alınacaktır.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal direnç, antibiyotik kullanımı, solunum yolu enfeksiyonları

ABSTRACT

Antimicrobial Resistance in the Planning of the Empirical Therapy of Upper Respiratory Tract Infections: Current Situation and Treatment Strategies in Turkey and in the World

Antimicrobial resistance (AMR) is a very important problem with increasing prevalence worldwide and poor clinical outcomes due to recurrent infections and risk of death. In spite of the increased development of antibiotic resistance due to excessive and irrational antibacterial use in recent years, a new antibacterial drug has not been developed despite the developing new technologies. This situation causes rapidly growing AMR problem. As a country among all ESAC-net European countries, Turkey has the highest rate of antibacterial drug use. Respiratory tract infections are a common problem in terms of high prevalence and high rates of antibiotic use, as well as an ongoing problem for the treatment of community-acquired and hospital-acquired infections and represent a challenge for AMR prevention strategies. Approaches to prevent excessive and irrational use of antibiotics at both the primary and hospital levels have a significant role in combating AMR. In this review, AMR which is generally ignored in the planning of empirical treatment of upper respiratory tract infections will be evaluated in terms of the current situation and strategies to combat, in Turkey and in the world.

Keywords: antimicrobial resistance, antibiotic use, respiratory tract infections

İletişim adresi: Mustafa Hacimustafaoglu. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA
GSM: (0532) 441 91 98

e-posta: mkemal@uludag.edu.tr

Alındığı tarih: 27.11.2018, Yayına kabul: 06.12.2018

Yazarların Orcid ID noları: M. K. H. 0000-0003-4646-660X, N. G. 0000-0002-1134-658X, S. Ü. 0000-0003-1184-4711

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç (AMD), mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişerek antimikrobiyal ajanların etkisiz kalması olarak tanımlanır. AMD, fenotipik veya genotipik direnç şeklinde olabilir. Genetik direnç, doğal (kromozomal) veya edinsel (kromozomal mutasyon ve horizontal transfer yoluyla ekstrakromozomal) olabilir. Klinik sorun oluşturan AMD, genellikle edinsel gelişir ve bakteriler arasında horizontal transfer yoluyla ekstrakromozomal olarak kazanılır. Mikroorganizmaların genetik yapılarını değiştirerek direnç kazanma özellikleri, antimikrobiyal ajanlara karşı verdikleri savaşta en önemli doğal güçleridir. Öte yandan, kontrolsüz antibiyotik kullanımı antibiyotiklerin çevresel ve ekolojik etkilerinin de olabilmesi nedeniyle bir hasta için reçete edilen bir antibiyotiğin, birçok hastada doğrudan veya dolaylı yollarla kolonizasyon durumunu etkileyebilmesine bağlı olarak, AMD gelişiminin çok yönlü bir şekilde ivme kazanmasına neden olmaktadır^(37,82). 2009 da yapılan bir çalışmada bakteriyel genom sekans analizlerinin incelenmesiyle 400 farklı bakteri tipinde 20.000'den fazla potansiyel direnç geninin saptandığı bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾. Antibiyotiklere çoklu dirençli (MDR) mikroorganizmalarının bazıları çok virulan seyredebilir ve/veya invaziv enfeksiyona yol açabilir. ABD'de, AMD bakterilere bağlı olarak yılda en az 23.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir ki, bu yaklaşık 7/100.000 gibi önemli bir mortalite insidansına karşı gelir⁽²⁾. Ayrıca AMD ülke çapında önemli bir ekonomik yük de oluşturur. ABD'de MDR bakterilere bağlı ve yüksek mortalite ile sey-

reden enfeksiyonların tahmini ekonomik yükü >20 milyar dolar/yıl olarak tahmin edilmiştir^(16,48).

Son yıllarda aşırı ve uygunsuz antibakteriyel kullanımına bağlı olarak AMD gelişimi giderek artmaktadır. Ancak gelişen teknolojiye rağmen yeni antibakteriyel ilaç geliştirme çalışmaları ihtiyacı karşılayabilecek düzeyde değildir. Bu nedenle AMD sorunu hızla büyümekte ve bu olumsuz durum en azından bazı çoklu dirençli mikroorganizmalara karşı yüzyıl öncesi çaresizliğe dönüşün olası sinyallerini vermektedir⁽⁸³⁾. Dirençli mikroorganizmalar daha çok hastanelerde görülmesine rağmen, giderek topluma da yayılmaktadır. Bu durum tehlikenin boyutunu potansiyel olarak daha da arttırır. Dolayısıyla AMD; hastalar, sağlık hizmeti sağlayıcıları, ilaç sanayi ve toplum paydaşlarının tümünü etkileyen, global ölçekte bir sorun olupsağlık hizmetinin tüm düzeylerinde AMD ile mücadelenin öncelikli konumda olması gerektiği vurgulanmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antibiyotik direncinin 21.yy'ın en önemli üç halk sağlığı tehdidinden biri olduğunu öne sürmektedir⁽³⁾.

TÜRKİYE'DE ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARI VE AMD

Akut üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) genellikle virüs kaynaklıdır. Viral enfeksiyonlarda antibiyotiklerin klinik semptomları iyileştirme veya sekonder bakteriyel enfeksiyonları önlemede rolü yoktur⁽³⁶⁾. Buna rağmen, çoğu viral olan ve büyük oranda kendiliğinden düzelen bu hastalık grubunda, hastalarının üçte ikisinden fazlası gereksiz antibiyotik tedavisi

almaktadır^(11,46). Uygun olmayan antibiyotik kullanımı vücut florasını bozmakta ve sıklıkla uzun süre devam edebilen dirençli suşların oluşmasına ve ardından toplumda yayılmasına neden olmaktadır. TEB 2016 yılı raporuna göre; antibiyotiklerin tüm satılan ilaçlar içindeki pazar payı ortalama %10 kadar olup, ilaç grupları arasında beşinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde yazılan her üç reçetenin birinde antibiyotik yer almakta olup, Türkiye OECD ülkeleri arasında günlük kullanım miktarına göre antibiyotik tüketiminde birinci sırada yer almaktadır⁽⁷⁹⁾. Oldukça yaygın bu hastalık grubunda aşırı ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi için alınacak tedbirlerin, toplumdan kazanılmış solunum yolu patojenlerinde AMD sorunu ile mücadelede rolü büyüktür.

Toplum kaynaklı üst solunum yolu infeksiyonlarında etkenler ve AMD

***Streptococcus pneumoniae* (Pnömonokok)**

Direnç mekanizmaları

S.pneumoniae suşlarında penisiline direnç, penisilin bağlayan proteinlerdeki değişikliklerle ilgilidir. Penisilinler ve diğer beta-laktamlara direnç gelişmesinden PBP-1a, PBP-2x, PBP-2a, PBP-2b genleri sorumludur. Geniş spektrumlu sefalosporinlerin PBP-1a ve PBP-2x'e afiniteleri daha yüksektir ve sefalosporinlere direnç bu genlerdeki değişikliklerle ilişkilidir^(20,30,85).

Penisilin direnci

S.pneumoniae'de penisilin direnci tüm dünyada önemli bir sorundur ve Türkiye dahil birçok ülkede 1980'li yıllardan beri

saptanan dirençli suşlar her geçen gün artış göstermektedir^(8,28,70). Bazı ülkelerde kontrollü antibiyotik kullanımı başta olmak üzere bazı önlemler alınarak direncin artışı kontrol altına alınmış ve direncin düşüş gösterdiği gözlenmiştir^(1,30). Ülkemizde *S.pneumoniae* suşlarında henüz yüksek düzeyde olmasa da orta düzeyde penisilin direnci söz konusudur ve dirençli suşlar giderek artmaktadır. Penisiline dirençli pnömokok suşları ilk kez 1992 yılında Ankara'dan Tunçkanat ve ark.⁽⁷⁸⁾ tarafından bildirilmiş; % 26.3 orta düzeyde, % 7.3 yüksek düzeyde direnç saptanmıştır. Bunu izleyen yıllarda çeşitli merkezlerden, gittikçe artan sayıda penisiline dirençli suşlar bildirilmeye başlanmış; penisiline orta düzeyde direncin % 51'lere, yüksek düzeyde direncin % 15'e yükseldiği bildirilmiştir^(70,77).

Makrolid direnci:

Pnömonoklarda penisiline dirençli suşların artmasıyla, alternatif antimikrobiklerin daha fazla kullanılmasına bağlı olarak makrolidler başta olmak üzere diğer antimikrobiklere de direnç gelişmeye başlamıştır. Çapraz direnç nedeniyle eritromisine dirençli suşlar klaritromisin, azitromisin gibi diğer makrolid grubu antibiyotiklere de dirençli olurlar^(22,26). Makrolidlere direncin, giderek artmakta olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur^(49,64). Avrupa Antimikrobiyal Direnç İzleme Sistemi'nin (EARSS) 2005 yılı verilerine göre, Türkiye'deki pnömokoklarda eritromisin direnç oranı %10 iken, bu oran 2008 yılında % 29'a yükselmiştir^(21,22).

Antibiyotik Direnç Sürveyansı (SOAR) Türkiye de dahil olmak üzere, Orta Doğu, Afrika, Latin Amerika, Asya-Pasifik ve

Bağımsız Devletler Topluluğu genelinde 2002 yılından bu yana AMD izlemine hedeflemiş ve devam eden bir sürveyans çalışmasıdır^(68,73). SOAR çalışmasının Türkiye bacasında makrolid direncinin 2002-2009 döneminde % 14.7'den giderek % 17.3 ve % 38.1'e, 2011-2013 döneminde ise %49'a çıktığı bildirilmiştir.

Çoğul direnç:

Penisilin dirençli pnömokoklarda, diğer antibiyotiklere de direnç gelişmekte ve yüksek düzeyde penisiline dirençli bulunan suşlarda tetrasiklin, eritromisin ve kloramfenikole de direnç saptanmaktadır⁽⁶¹⁾. Ülkemizde penisiline duyarlı suşlarda, eritromisin, kloramfenikol ve TMP/SMX'e direnç oranları sırasıyla % 2, % 9 ve % 13 olarak bulurken, penisiline düşük düzeyde dirençli suşlarda, bu oranları sırasıyla % 28, % 7 ve % 86 olarak rapor edilmiştir⁽⁶⁹⁾. Bir diğer çalışmada penisilin duyarlı suşlarda eritromisin, kloramfenikol, tetrasiklin ve TMP/SMX direnci sırasıyla % 1.3, % 0, % 16.5 ve % 24.0 olarak bulunmuşken, penisilin orta derecede dirençli suşlarda bu oranlar sırasıyla % 13.6, % 9.1, % 45.4 ve % 77.3 olarak bulunmuştur⁽³⁵⁾. Bir diğer çalışmada pnömokoklarda izolatların % 12.4'ünün eritromisin, tetrasiklin ve TMP/SMZ'ye çoklu direnç gösterdiği bulunmuş⁽³⁴⁾ ve bir başka çalışmada 50 *S.pneumoniae* kökeninin tamamının, disk difüzyon yöntemiyle makrolid grubu antibiyotiklere (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), % 88'inin klindamisine dirençli bulunduğu rapor edilmiştir⁽⁷²⁾.

Haemophilus influenzae

Toplum kaynaklı solunum yolu infek-

siyonlarının en önemli etkenlerinden olan *Haemophilus influenzae* beta laktam antibiyotikler başta olmak üzere birçok antibiyotiğe duyarlı iken, günümüzde direnç problemi bu bakterilerde de yaşanmaktadır.

Direnç mekanizmaları:

Ampisilin direnci beta laktamaz oluşumu ile ilgilidir. Beta laktamaz enzimini kodlayan genler plazmidlerle taşınarak ampisiline direncin gelişmesine neden olmuştur. *H.influenzae* ve diğer *Haemophilus* cinslerinde saptanan ampisilin direncinden TEM-1 tipi beta laktamazlar sorumludur. TEM-1 tip beta laktamazlar 3 mega daltonluk transpozonlarla taşınır. *H.influenzae*'da ilk kez 1981'de saptanan fakat nadir olarak bulunan ROB-1 adı verilen ikinci tip beta laktamaz bulunabilir.

H.influenzae suşları arasında ampisiline dirençli, ancak beta laktamaz oluşturmayan suşlar (BLNAR) da bulunmaktadır. Çoğu ülkede çok seyrek karşılaşılan bu suşlarda direnç, hücre duvarında bulunan penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklik veya hücre duvarının antimikrobik maddeye afinitesinin azalması ile ilişkilidir.

Ampisilin direnci

Günümüzde birçok ülkede kontrollü antibiyotik kullanımının dışında, 2000'li yıllarda *H.influenzae* tip b aşısının rutin aşılama takvimlerine alınması ve aşılamanın yaygınlaşmasıyla bu bakterilerle infeksiyonların ve bununla ilgili olarak beta laktamaz oluşturan suşların ve AMD'nin azaldığı belirtilmektedir. Öte yandan bazı ülkelerde bu yıllarda bile yüksek oranlar bildirilmiştir^(25,27,31).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda da

özellikle 2000'li yılların başında *H.influenzae* suşlarında beta laktamaz oluşumu bölgeler, merkezler arasında çok çeşitlilik göstermiştir. 1987-2002 yılları arası yapılmış olan çalışmaların derlendiği bir yazıda ampisilin direncinin % 0-% 37 oranında bulunduğu bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Amoksisilin-klavulanik asit direnci

SOAR çalışmasında beta-laktamaz pozitif *H.influenzae* suşlarında bile amoksisilin-klavulanik asit duyarlılık (Clinical and Laboratory Institute (CLSI) ve yüksek doz pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) kriterlerine göre) % 95.7 bulunmuştur⁽⁶⁸⁾.

Makrolid direnci

Makrolid grubu antibiyotikler in vitro ortamda *H.influenzae* üzerinde etkilidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda makrolidlerin *H.influenzae*'da etkinliği konusunda değişken sonuçlar saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada⁽⁷⁾ üst solunum yolu infeksiyonu düşünülen 0-6 yaş grubu çocuklardan izole edilen ve % 42.4'ü serotip b olan suşların klaritromisin ve azitromisine direnç oranlarını sırasıyla % 50 ve % 4.5 olarak bulunmuş, diğer çalışmalarda da azitromisine direnç bulunmazken^(29,45,52), klaritromisine % 2.7⁽⁴⁵⁾ direnç saptanmıştır.

Moraxella catarrhalis

Solunum yolu infeksiyonlarında *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*'dan sonra en önemli etkenlerdendir. *M.catarrhalis* suşlarında penisilin G'ye duyarlılık 1980'li yıllarda % 80'den fazla iken son yıllarda beta laktamaz oluşturan suşların oranının % 95'in üzerine çıktığı bildirilmektedir⁽⁷⁴⁾. Beta

laktamaz oluşturan suşlar kromozomal olarak kodlanan BRO-1 veya BRO-2 enzimlerini oluşturarak penisilin, ampisilin ve amoksisiline direnç gösterirler⁽⁷⁴⁾. *M.catarrhalis* penisilin, ampisilin ve amoksisiline oluşturdıkları beta laktamaz nedeniyle dirençli olmalarına rağmen, diğer antibiyotiklere duyarlıdırlar⁽⁷⁴⁾.

A grubu beta hemolitik streptokoklar (*Streptococcus pyogenes*)

Günümüzde birçok bakteride antibiyotiklere direnç önemli bir sorun iken, A grubu beta hemolitik streptokoklara penisilin G, kullanıma sunulduğu 1940'lı yıllardan bu yana hala en etkili antibiyotik olup, henüz direnç gelişmemiştir⁽¹⁶⁾.

Son 10 yılda Türkiye'de solunum yolu patojenlerinde antimikrobiyal direnç durumuna genel bakış: SOAR çalışmaları

SOAR çalışmalarının 10 yıllık bulguları topluca ele alındığında solunum yolu patojenlerinde AMD sorunu açıklıkla ortaya koyulabilir.

SOAR-Türkiye 2002-2009 bulgularına göre⁽⁷³⁾:

- Toplum kökenli SYE etkeni olarak 900 *S. pneumoniae* izolatu için 2002 ve 2009 yılları arasında duyarlılık oranlarında; penisilinde (% 74.7'den % 46.2'ye), sefaclorda (% 85.3'den % 53.5'e; p<0.001) ve klaritromisinde (% 85.3'den % 61.9'a; p<0.001) belirgin (yaklaşık % 50-60) azalma varken, amoksisilin/klavulanik asit duyarlılığında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (% 100'den % 97.7'ye; p=0.116).

- İncelenen 930 *H.influenzae* izolatında ampisilin (% 90.8-95.5), amoksisilin/klavu-

lanik asit (%99.5-100.0), klaritromisin (% 95.2-100.0) ve sefaklor (% 90.4-99.2) için % 90'ın üzerinde duyarlılık bulunmuş; sadece sefaklor duyarlılığında zamanla anlamlı azalma (% 99.2'den % 90.4'e; $p<0001$) bildirilmiştir.

SOAR-Türkiye 2011-2013 sonuçlarına göre⁽⁶⁸⁾:

- Test edilen 339 *H.influenzae* izolatında beta-laktamaz pozitifliği % 6.8 iken, % 9.1 oranında beta-laktamaz negatif + ampisilin-dirençli (BLNAR) izolata rastlanmıştır⁽⁵⁶⁾. Test edilen 333 *S. pneumoniae* izolatına göre penisilin (% 38), eritromisin (% 51) ve sefuroksim (% 47 ve 65) için düşük; amoksisilin/klavulanik asit, seftriakson (% 76 ve 97) ve levofloksasin (% 98) için ise yüksek duyarlılık gösterilmiştir.

- 2011-13 yılı verilerinde, *S.pneumoniae* izolatlarında önceki SOAR bulgularına göre, eritromisin direncinde artış (2004-2005'deki %15.6'ya karşı % 45.8)⁽⁸⁰⁾ ve sefaklor aktivitesinde azalma (2002-2003'deki % 85.3'e

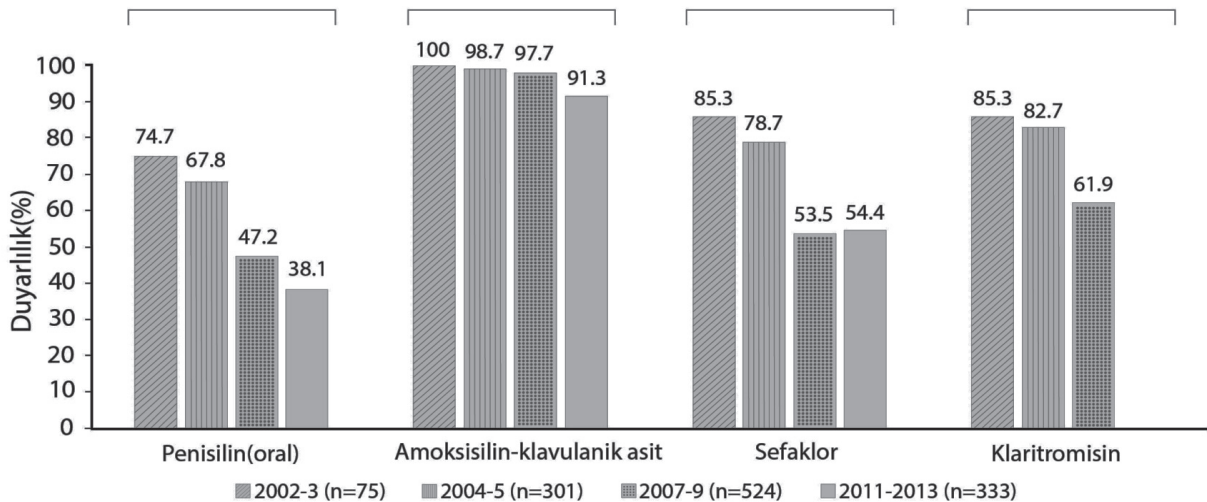
karşı % 54.4'e)⁽⁷¹⁾ mevcut iken, amoksisilin/klavulanik asite direnç gelişimi daha az düzeydedir (duyarlılık 2002-2003'deki % 100'e karşı % 91.3)^(70,73).

- Yüksek duyarlılık (>% 95) gösteren diğer ajanlar ise sadece seftriakson ve levofloksasindir⁽⁶⁸⁾.

SOAR çalışmasına göre 2002-2013 Gram (+) bakteri izolatlarında antimikrobiyal duyarlılık profilleri Şekil 1⁽⁷³⁾ ve Şekil 2'de⁽⁶⁸⁾ özetlenmiştir.

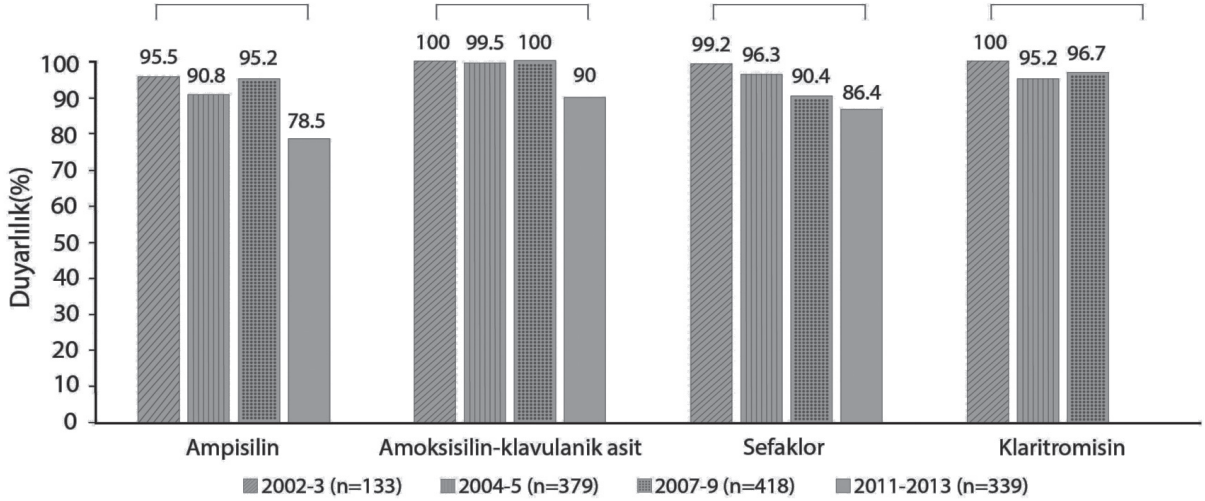
Türkiye hem antibiyotik kullanım oranı hem de belli başlı respiratuvar patojenlerin direnç paternleri açısından diğer Avrupa ülkelerine göre istisnai verilere sahiptir⁽⁶⁸⁾. En çarpıcı farklılık *S.pneumoniae* için 2012 EARS-Net raporunda⁽²⁴⁾ belirtilen Avrupa geneli (% 11.9) ve Avrupa'daki en yüksek oranlara (Malta % 39.8, Romanya % 37.2, Bulgaristan % 28.6) göre daha yüksek (% 61.8) ve giderek artış eğilimi gösteren penisilin direncidir^(68,73). Pnömonokoklar için penisilin direnç oranlarını belirtirken

2002-2003, 2004-2005, 2007-2009 ve 2011-2013 yılları arasında Antimikrobiyal duyarlılık (CLSI)



Şekil 1. *S.pneumoniae* duyarlılık eğilimleri (SOAR 2002-2013).

**2002-2003, 2004-2005, 2007-2009 ve 2011-2013 yılları arasında
Antimikrobiyal duyarlılık (CLSI)**



Şekil 2. *H. influenzae* duyarlılık eğilimleri (SOAR 2002-2013).

ve/veya kıyaslarken CLSI/EUCAST standart yaklaşımlar belirtilmeli ve kıyaslamaların buna göre yapılması uygundur. Oranların ve yorumlarının; 2008'deki CLSI sınır değişiminden önceki yıllar ve sonrasında veya EUCAST'a göre farklı olabileceği ve oral penisilin direnç oranlarıyla menenjit için belirtilmiş olan penisilin direnç oranlarının birbirinden farklı olabileceğinin akılda tutulması gerekir. Beta-laktamaz pozitif *H.influenzae* oranları, ülkelerarası değişkenlik göstermekte; örneğin Kore'de % 52.4 iken, Türkiye'de düşük seyretmektedir (% 6.8)^(5,54,70). Buna karşın BLNAR suş oranında yükseklik (% 9.1) mevcuttur^(70,87). Makrolid direnci de Türkiye'de Avrupa ortalamasına göre daha yüksektir (% 49'a karşın % 17), ve bir artış eğilimi söz konusudur^(24,68). Ayrıca levofloksasine direnç oranı (% 3.5), Avrupa (% 1), ABD (% 0) ve 2003 Türkiye (% 0) bulgularına göre daha yüksektir^(19,57,68,87). Global bir çalışmada pnömokoklarda bebeklerde yüksek penisilin

(% 79.6) ve eritromisin (% 68.0) duyarlılığı bildirilmiştir⁽³²⁾. Öte yandan SOAR 2012-13 verileri penisilin duyarlılığının çocuklarda erişkinlere göre daha düşük olduğuna ve amoksisilin-klavulanik asit hariç bazı oral ajanların (sefakolor, sefpodoksim, sefuroksim ve penisilin) çocuklardan alınan *S. pneumoniae* izolatlarında daha az etkili olduğuna işaret etmiştir^(68,70).

Türkiye Avrupa'da en yüksek antibiyotik kullanım oranına; ilaç grupları bazında penisilinlerde dördüncü, sefalosporinlerde birinci, makrolidlerde dokuzuncu, kinolonlarda dördüncü en yüksek kullanım oranına sahip ülkedir⁽⁸¹⁾. Aşırı antimikrobiyal kullanımı direnç gelişiminin ana tetikleyicisidir. Bu aşırı kullanımının birçok antibiyotik için tespit edilen yüksek düzey ve geniş çaplı *S.pneumoniae* direncine yol açması şaşırtıcı değildir⁽⁶⁸⁾.

Öte yandan, diğer patojenler için değişken bir direnç paterni söz konusudur. Örneğin makrolid duyarlılığı *M.catarrhalis*

için azalmış, *H.influenzae* için azalmamıştır. Keza *H.influenzae*'da beta-laktamaz pozitif izolat oranı düşük, BLNAR oranı ise yüksek seyretmiştir⁽⁶⁸⁾. Dolayısıyla, SOAR verileri, Türkiye'de AMD dinamiklerini anlayabilmek için ülkeye özgü sürveyans verilerine ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir^(68,73).

Türkiye'de antibiyotik kullanımı

Türkiye'de antibiyotikler ilaç piyasasının % 20'sini oluşturmakta, ayaktan başvuran hastalara en sık reçete edilen ilaçlar arasında yer almakta ve akılcı olmayan antibiyotik kullanım oranının ise oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir⁽⁵³⁾. "Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017" bünyesinde yayınlanan 2015 yılı "Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketimi Araştırma Raporu"na göre ülkemizde en fazla tüketilen antibakteriyel ilaç grupları; beta laktamaz inhibitörü içeren penisilin kombinasyonları, 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, kinolon ve makrolidlerdir⁽⁸⁰⁾. Sağlık Bakanlığı Reçete Bilgi Sistemi 2016 raporlarına göre 2013-2015 yılları aile hekimi ve diğer hekimlere ait toplam e-reçeteler arasında, antibiyotik bulunduran reçete oranları % 30'ların üzerindedir (Bkz. Sağlık Bakanlığı Reçete Bilgi Sistemi 2016; <https://rbs.saglik.gov.tr/>).

Türkiye Doğu Avrupa Ülkeleri arasında en yüksek antibiyotik kullanım oranına sahiptir. İlaç grupları bazında bakıldığında, penisilinlerde dördüncü, sefalosporinlerde birinci, makrolidlerde dokuzuncu, kinolonlarda dördüncü en yüksek kullanım oranı gösteren ülkedir^(80,81).

ÜSYE'DE AMD GELİŞİMİ VE ÖNLENMESİNDE KRİTİK ÖNEME SAHİP FAKTÖRLER

1. Tanı koyma ve viral-bakteriyel infeksiyon ayrımında zorluk

Solunum yolu infeksiyonları için potansiyel etiyolojik mikroorganizmalar olan *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *S.aureus* solunum yollarında, normal florada kolonize olarak bulunur⁽⁵⁸⁾. Bu nedenle kolonizasyon veya solunum yolu infeksiyonu etkeni olduğu ayrımını yapmak kolay değildir. Ek olarak, ÜSYE çoğunlukla viral orijinli olup, komplikasyonlu seyreden olguların dışında tedavi tamamen semptomatiktir. Bazı ayırt edici klinik bulguları olmakla birlikte klinik seyir genellikle benzer olduğundan ve birinci basamakta genelde tanı testleri yapılmadığı için, viral ve bakteriyel infeksiyonları birbirinden ayırmak güç olabilir.

2. Ampirik tedavi seçiminin zorlukları

Teorik olarak, doğru klinik tanını yapılması ve bakteriyel etiyolojinin belirlenmesi, doğru antibiyotiğin doğru doz ve uygun aralıklarla verilmesi için zorunludur. Ancak pratikte birçok olguda gerçek etken olan mikroorganizmanın mikrobiyolojik tespiti sıklıkla yapılamadığından çoğu respiratuvar infeksiyon ampirik olarak tedavi edilmektedir. Ampirik tedavinin başarısı büyük ölçüde sorumlu ajan ve direnç profillerine dair lokal veya en azından bölgesel ya da global AMD verilerinin bilinmesine bağlıdır^(68,73). Ampirik tedavi seçiminde dirençli suşlar dahil tüm olası patojenlerin göz önünde bulundurulması önemlidir. Tedavi önerisi maksimal bakteriyel eradikasyonun farmakokinetik/farmakodinamik

(FK/FD) öngördürücülerini kullanarak, bakteriyel eradikasyonun hedeflenmesi esasına göre şekillendirilmeli ve lokal direnç paternleri ile uyumlu olmalıdır⁽⁶⁾.

3. ÜSYE’de penisilin dışı antibiyotik kullanımı: sefalosporinler ve makrolidler

Beta-laktam antibiyotiklerin atipik etkenlere karşı etkisiz oluşu ve yapılan değişik çalışmalarda *H.influenzae* suşlarında yüksek oranda beta-laktamaz aktivitesinin tespit edilmesi nedenleriyle tek başlarına ampirik tedavide kullanılmalarının uygun olmayacağı görüşü mevcuttur⁽⁷⁶⁾. Makrolid antibiyotikler ve doksisisiklinin tek başına ampirik kullanılmalarının ise pnömokoklardaki yüksek direnç nedeniyle problem oluşturabileceği belirtilmektedir⁽⁷⁶⁾. Penisilin direncinden farklı olarak makrolid direncinin kliniğe yansıyan ve tedavi başarısızlıklarına neden olan bir fenomen olmasından hareketle⁽⁴¹⁾, solunum yolu infeksiyonlarında ampirik tedavide atipik ve diğer bakteriyel etken olasılığı yüksek ise beta laktam antibiyotiklerin bir makrolid ile kombinasyonu uygun olabilir⁽⁷⁶⁾.

4. Direnç profili hakkında bilgi eksikliği ve yeterli çalışma yapılmaması

AMD’nin ortaya çıkmasında ve yayılmasında direnç gelişimine yol açan koşul ve risklere dikkat etmemenin ve bilgi eksikliğinin büyük rolü vardır. Antimikrobiyal ilaç duyarlılığı paternlerine dair oldukça çok sayıda çalışma olmasına rağmen, AMD’nin klinik hastalık yüküne ve maliyetlerine yönelik çok az çalışma mevcuttur⁽⁴⁷⁾. AMD dinamik bir problemdir ve klinik uygulama rehberleri sürekli yeni direnç verileri dikkate alınarak güncellenmektedir. Bu nedenle

5-10 yıl önceki çalışmaların sonuçları yeni gelişen AMD özellikler dikkate alındığında güncel klinik pratik açısından yetersiz olabilmektedir⁽⁴⁷⁾.

Yeni antibiyotik geliştirilmesi çalışmaları henüz başarılı olamadığından, mevcut ajanların MDR patojenlerin tedavisinde sinerjistik kombinasyonlar ile yeni kullanım biçimleri bulunmasına yönelik ileri araştırmalara, mevcut ilaçların kullanımlarını optimize etmek için farmakolojik özelliklerine dair daha çok bilgi edinmeye ve bakteriyel patojenlerin ve duyarlılıklarının daha erken belirlenerek hedefe yönelik tedavi ile direnç gelişimi riskinin azaltılmasını sağlayacak daha iyi tanısal testlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır⁽⁴³⁾.

5. Hastane ve toplum kökenli infeksiyonlarda AMD

Eş-zamanlı yüksek antibiyotik tüketimi, kritik hastaların tedavisi ve patojenlere yoğun maruziyet nedeniyle hastaneler direnç gelişimi için yüksek riskli alanlardır. Hastaneler, dirençli mikroorganizmaların yayılımı ve dirençli genlerin yatay transferi için de ideal bir ortam sunarlar^(63,71). Dolayısıyla AMD gelişimin önlenmesi yaklaşımlarının yanı sıra, MDR mikroorganizmaların hastane ve diğer sağlık hizmeti kurumlarında yönetimi çok önemlidir^(63,71). Ancak toplum kaynaklı infeksiyonların da akılcı yönetimi AMD önlenmesinde önemlidir. Örneğin dirençli mikroorganizmaların toplum kaynaklı pnömöni (TKP) etyolojisinde de önemli role sahip olduğu, uygun-suz antibiyotik kullanımının TKP için de yaygın olduğu ve mortalite ile bağlantılı olabileceği, bu durumun tedavi açısından getirdiği zorlukların hastane kökenli infek-

siyonlar kadar büyük çaplı olduğu gittikçe daha çok anlaşılmaktadır^(4,15,59,62). Bu açıdan, toplum kaynaklı izolatların sürveyans çalışmalarına hastane izolatlarına göre daha seyrek dahil edilmesi ve buna bağlı olarak toplumdaki direnç oranları hakkında daha az bilgi edinilmesi önemli bir sorundur⁽⁴⁾.

6. Bakteriyel eradikasyon ve klinik iyileşme

Endokardit, menenjit, osteomyelit ve nötropenik hastalardaki infeksiyonlar gibi çok sayıda infeksiyonda klinik etkililik için aktif bakteriyel eradikasyon bir gerekliliktir. Günümüzde solunum yolu infeksiyonlarında da optimal klinik başarı için bakteriyel eradikasyonun sağlanması gerektiğine dair klinik kanıtlar mevcuttur. Solunum yolu infeksiyonlarında artan antibiyotik direnç oranları patojenlerin standart tedavi rejimleri ile eradikasyonunu önlemekte, bu durum dirençli suşların tedavinin bitimini takiben tekrar kolonizasyonuna ve popülasyonda dirençli klonların yayılımında artışa neden olmaktadır⁽¹⁸⁾. Bu nedenle, solunum yolu infeksiyonlarında antibiyotik seçiminde, toplumsal zeminde daha geniş düşünülmesi, dirençli organizmaların infeksiyon sahası ve nazofarenkste taşıyıcılığının devam etme olasılığı akılda tutulmalı ve FK/FD parametrelerin tedavinin bakteriyel eradikasyon potansiyelini öngördürücü rolünden faydalanılması önemlidir⁽¹⁸⁾.

7. Viral infeksiyonlarda uygunsuz antibiyotik kullanımı ve klinik düzelme

Antibiyotiklerin viral infeksiyonların tedavisinde ve sonrasında bakteriyel infeksiyon gelişimini önlemede, birkaç istisna dışında, kullanımı olmadığı halde, akut tonsillofarenjit, akut orta kulak iltihabı ve akut viral

rinosinüzitler uygunsuz antibiyotik kullanımının sıklıkla gözlemlendiği durum-lardır⁽⁸⁶⁾. Örneğin, akut farenjitte etkenin yaklaşık % 60-70 virüsler olup, tedavisinde antibiyotiklerin yeri olmadığı influenza infeksiyonlarında bir komplikasyon (bronşit, pnömoni, sinüzit) gelişmedikçe antibiyotik vermenin hiç bir yararı olmadığı ve akut bronşitin birinci basamak hekimlerinin en sık karşılaştığı solunum yolu infeksiyonlarından biri iken sadece %10'unda bakteriyel etkenlerin tablodan sorumlu olması nedeniyle sıklıkla antibiyotik verilmesine gerek olmadığı bilinmektedir, bu olgulara rutin antibiyotik verilmesi ciddi bir AMD riski oluşturmaktadır^(12,55). SYE için antibiyotik kullanım oranına dair bir ülkemizde yapılan bir çalışmada, akut bronşit, akut sinüzit otitis media ve pnömoni olgularının tamamına, tonsillofarenjit olgularının % 94'üne, nonspesifik ÜSYE olgularının ise % 34'üne antibiyotik reçetelendiğinin bildirilmesi AMD'e yönelik potansiyel risk açısından dikkat çekicidir⁽⁷⁴⁾.

8. Yeni antibiyotik ve hızlı tanı testi araştırma-geliştirme çalışmalarının durumu

Antimikrobiklerin aşırı kullanımı direnç gelişim ve yayılım hızını artırırken, bu dirençli bakterilere yönelik yeni geliştirilen ilaçların eksikliği sorunu daha da sıkıntılı hale getirmektedir. Yeni antibiyotik geliştirilmesi, firmalar tarafından, gerek kısa süreli kullanım ve kısa sürede direnç gelişim riski ve gerekse yeni antibiyotik geliştirme sürecinin pahalı ve çokça düzenleme içeren bir süreç olması yüzünden finansal açıdan getirisi olmayan bir yatırım olarak görülüyor olabilir. Oysa infeksiyonların başarılı şekilde tedavi edilmesi kanser ve kronik hastalıklardaki tedavi başarısını

dolaylı yoldan artıracığından, bu yöndeki araştırmalar, ilaç firmalarını antibiyotik araştırma-geliştirme alanına tekrar girmeye sevk edecek itici gücü sağlayabilir.

Bir mikroorganizmanın antimikrobiyal duyarlılığının hızlı ve güvenilir tespiti, doğru tedaviyi garantileyerek geniş spektrumlu tedavilere olan gereksinimi azaltır ve böylelikle AMD gelişimini kısıtlar⁽⁶³⁾. Moleküler yöntemler, spesifik direnç tespit süresini kısaltmış ve sekans teknolojilerindeki gelişmeler sekansı yapılan bakteriyel genom sayısında artış sağlayarak daha geniş tanısal uygulama alanı yaratmıştır⁽⁶³⁾. AMD moleküler temellerinin daha iyi anlaşılması bakteriyel genomlarda direnç genlerinin tespitine yönelik ARGANNOT, ResFinder ve CARD veritabanı gibi biyoinformatik araçların geliştirilmesini kolaylaştırmıştır⁽⁶³⁾. Ek olarak, kütle spektrofotometri teknikleri bakteriyel türlerin hızlı tespitinde oldukça faydalı olup, bazı antibiyotik gruplarında direnç profillerinin tayininde kullanımları ile çok iyi sonuçlar elde edilmiştir^(17,63). Benzeri şekilde, nanopartiküller ve bakteriyel mikroenkapsülasyonun klinikte kullanımı başarılı olup, ilerleyen yıllarda gelişimleri tamamlanabilecektir^(56,63).

DÜNYA GENELİNDE AMD VE GLOBAL MÜCADELE STRATEJİLERİ

Dirençli patojenlere bağlı infeksiyonlar tedavilerindeki sorunlar nedeniyle daha kötü klinik sonuçlar verilebilmesi rekürren infeksiyon ve ölüm riski ile ilişkili olduğundan, AMD dünya genelinde giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Her yıl Avrupa da 25 bin, ABD’de 23 bin ve dünya genelinde 700 binden fazla kişinin antibiyotik-

dirençli mikroorganizmalar nedeniyle öldüğü ve bu rakamın 2050 yılı itibariyle 10 milyon/yıla ulaşacağı tahmin edilmektedir^(13,51).

Son yıllarda, özellikle hastane kökenli infeksiyonlarda antibakteriyel ajanlara karşı çoklu ilaç direnci (MDR) gösteren bakteriyel patojenlerin oranında ve mutlak sayısında çarpıcı bir artış söz konusu olup, bunun getirdiği maliyet yükünün yıllık 20 milyar \$ dolayında olduğu belirtilmektedir^(43,60,75). Öte yandan, günümüzde toplum kaynaklı infeksiyonlarda, ülkeler arası farklılıklar mevcut olmakla birlikte, antibiyotik direncinde artış eğilimi olduğu ve besi hayvanlarında antibiyotik tüketimi ile insan bakterilerinde direnç gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir^(23,55).

Hızla büyüyen AMD sorununun önüne geçmek için birçok strateji geliştirilmektedir. Bunlar arasında antimikrobiyal yönetim programları, akılcı olmayan antibiyotik kullanımının önlenmesi, yeni antimikrobiyal ajan keşfinin promosyonu ve ülkeler bazında insan, hayvan ve çevresel AMD izlemine yönelik sürveyans sistemlerinin geliştirilmesi sayılabilir⁽³³⁾.

Buna yönelik olarak global öneriler doğrultusunda 2016’da hazırlanan 10 maddelik AMD ile mücadele planı kısaca şöyle özetlenebilir⁽⁵⁰⁾:

1. Global düzeyde, özellikle çocuk ve adolesanlarda, AMD temalı bir toplumsal farkındalık kampanyasının başlatılması
2. Direnç yüzünden artık kullanılamayanların yerini alacak yeni ilaçların geliştirilmesini motive etmek üzere politika yapımcıların gerekli adımları atması
3. Antibiyotiklerin insan ve hayvanlarda gereksiz kullanımının ve dolayısıyla

buna bağlı hızlanan direnç gelişiminin önlenmesi için başvuru semptomlarına dayalı antibiyotik reçeteleme yerine, pahalı olmayan ve hızlı tanı testleri geliştirilmesi için yatırımlarının önünün açılması

4. Çevresel yayılımın sürveyans verileri ile durumu ortaya koyarak, tarım sektöründe yoğun ve gereksiz antibiyotik kullanımının ve önüne geçilmesi; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) ile işbirliği yapılarak insan sağlığı için elzem olan antibiyotiklerin hayvanlarda kullanımına dair kısıtlamaların geliştirilmesi

5. Enfeksiyon yayılımının önlenmesi için hijyenik uygulamaların geliştirilmesi

6. İlaç direnci ve insan ve hayvanlarda antimikrobiyal kullanımına dair global veri toplama süreçlerinin iyileştirilmesi

7. Aşı ve alternatiflerinin üretim ve kullanımının promosyonu

8. Enfeksiyon hastalıkları alanında çalışan insan sayısı, ücreti ve itibarının artırılması

9. Global İnnovasyon Fonu kurularak bu konuda erken-evre ve ticari olmayan araştırmaların desteklenmesi

10. G20 ve UN aracılığı ile eyleme yönelik global koalisyon sağlanması

Ayrıca, 2017 yılında DSÖ Temel İlaç Listesini, hangi antibiyotiğin ne zaman kullanılması gerektiği konusunda bir rehber oluşturmak ve reçete alışkanlıklarını değiştirebilmek amacıyla; güvenlik, ilaçlar “erişim”, “izleme” ve “rezerv” olarak üç kategori şeklinde güncellenmiştir⁽⁸⁴⁾.

• “Erişim” kategorisi, direnç açısından daha düşük potansiyele sahip ve her zaman hazır bulunması gereken amoksisilin gibi ilaçları içerir.

• “İzleme” kategorisindeki antibiyotikler, yalnızca az sayıda enfeksiyon için kullanılması gereken ikinci seçenek tedavilerdir. Komplike olmayan sistit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan siprofloksasin bu kategoride yer almaktadır.

• “Rezerv” grubunda, kolistin ve yeni jenerasyon sefalosporinler gibi ilaçları içeren ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ve MDR bakterilere karşı kullanılan “son çare ilaç” olarak adlandırılan ilaçlar bulunmaktadır.

Direnç kontrolünde başarı oranı, yürürlükte olan ve tüm tarafları (hükümet yetkilileri, sağlık çalışanları, akademisyenler, ilaç firmaları ve tüketiciler) kapsayan bir AMD stratejisi olan ülkelerde daha yüksektir⁽³⁷⁾. Bunun için başvurulacak yöntemler arasında şunlar sayılabilir: akılcı antibiyotik kullanımına dair tüm uygulama alanlarını kapsayan yönetim programları; stabil ve kısıtlı bir antibiyotik listesi hazırlanması; standart tedavi rehberleri; reçete takibi programları; bakteriyel direnç ve antibiyotik kullanımı sürveyansı; her düzeyde sosyal normları ve yerleşik davranış kalıplarını değiştirmeye odaklı eğitimler; yanı sıra insan-dışı antibiyotik kullanım alanlarının kontrolü; enfeksiyon kontrolüne dair tedbirler; hızlı tanı testlerinin geliştirilmesine yönelik programlar.

Yüksek-kalitede, kapsamlı ve gerçek zamanlı sürveyans verilerinin AMD ile mücadeledeki vazgeçilmez rolü nedeniyle, ulusal AMD sürveyans sistemlerinin geliştirilmesi ve uluslararası paydaşlarca koordinasyonu bilimsel ve politik öncelikli bir hedef olarak önerilmektedir.

ÜSYE'DE KILAVUZLAR VE LOKAL DİRENÇ PROFİLİ BULGULARI İLE UYUMLU AMPİRİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

ÜSYE'de dünyada yapılmış çalışmaların ışığı altında değişik ÜSYE tipleri için ampirik tedavi seçenekleri (antibiyotik verilmemesini de içerecek şekilde) geliştirilmiştir. Aşağıda ampirik tedavi ile ilgili kısa bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Ancak ampirik tedavi seçenekleri için hazırlanan kılavuzların lokal verilerin de dikkate alınarak düzenlenebileceği ve güncellenebileceği dikkate alınmalıdır.

Akut rinosinüzit (A. rinit, soğuk algınlığı, common cold, nezle):

Etken genelde viraldir, antibiyotik tedavisi gerekmez.

Akut farenjit / tonsillit / tonsillofarenjit (ATF):

Çoğunlukla viraldir; majör semptomlar arasında öksürük, burun akıntısı, ses kısıklığı, konjonktivit, ishal sayılabilir.

Etken A grubu streptokok ise, viral infeksiyon bulguları yoksa, hızlı antijen testi ya da boğaz kültürü pozitif ise antibiyotik tedavisi gereklidir. Bu durumda ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, tonsillerde eritem ve eksuda ve ağrılı servikal LAP görülür. Önerilen ilk seçenek penisilin tedavisi, alternatif tedavi ise oral sefalosporin ve makrolidler; ve tedavi süresi 10 genellikle gündür⁽¹⁰⁾.

Grup A streptokok (GAS) *Streptococcus pyogenes* olarak bilinir, bakteriyel akut farenjit/tonsillit/tonsillofarenjitin en sık nedenidir. Çocuklarda bir metaanalizde boğaz ağrısı ile başvuran çocuklarda % 37 (% 95 CI

% 32-43) GAS pozitif olarak saptanmıştır⁽⁶⁶⁾. GAS tonsillofarenjiti 5-15 yaş grubu ve okul çağında daha sık görülür. Üç yaş ve üzeri çocuklarda tipik olarak akut başlayan ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, fizik muayenede eksüdatif tonsillofarenjit, damakta peteşi, hiperemik uvula, büyük kızamık tonsiller, büyük ağrılı/hassas anterior servikal lenfadenopati, bazı olgularda kızıl döküntüsüyle seyredir. Üç yaş altındaki çocuklarda GAS infeksiyon bulguları daha farklıdır. Genellikle düşük ateş (<38.3°C) uzamış burun akıntısı ve burun tıkanıklığı ve anterior servikal adenopati ile seyredir ve bu bulgular infantil streptokokus olarak isimlendirilir.

Akut tonsillofarenjit düşünülen bir çocukta etkenin bakteriyel (esas olarak GAS) veya viral olup olmadığı tedavi ve yönetimi açısından önemlidir. Viral tonsillofarenjiti düşündüren bulguların (konjonktivit, burun akıntısı, öksürük, ses kısıklığı, anterior stomatit, ishal gibi) olmaması, yukarıda belirtilen GAS tonsillofarenjiti bulgularının olması, özellikle 5-15 yaş okula giden çocuk ve kış ve erken ilkbahar mevsiminde olunması GAS tonsillofarenjitini destekler. Klinik olarak GAS tonsillofarenjitini düşündüren bu durumlarda ve ayrıca akut romatizmal ateş veya post streptokokal glomerülonefrit şüphesinde mikrobiyolojik test yapılması (hızlı antijen tanı testi veya boğaz kültürü gibi) önerilir. Sadece viral tonsillofarenjiti destekler bulgular varlığında mikrobiyolojik test GAS ihtimali düşük olduğu için rutinde önerilmez^(66,67).

Akut otitis media (AOM):

AOM'da etkenler bakteriyel

(*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*) veya viral (RSV, influenza gibi) olabilir. Bakteriyel etkenler sık görülmesinden ötürü genellikle antibiyotik verilmesi önerilir. Bazı ülkelerde risk faktörü olmayan hafif AOM olgularında başlangıçta antibiyotik vermeden klinik izlem bir alternatif olarak önerilebilir.

Akut otitis media (AOM) vakalarının % 50'sinden *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*, geri kalan % 50'sinden *M.catarrhalis* ve diğer mikroorganizmalar büyük oranda olmak üzere, ayrıca virüsler, düşük virülanslı mikroorganizmalar ve nadiren *S.pyogenes* ya da *S.aureus* sorumludur.

Akut otitis media vakalarının yarısından fazlası spontan olarak (antibiyotik tedavisiz) düzelir. Ağrı ve işitme kaybının iyileşmesi antibiyotik tedavisinin amaçlarından- dır. *M.catarrhalis*'in düşük virülanslı bir patojen olmasından dolayı sebep olduğu infeksiyonların % 80'inden fazlası tedavisiz iyileşebilir. Buna karşılık, *H.influenzae* infeksiyonlarının % 50'sinde, *S.pneumoniae* infeksiyonlarının % 19 ya da daha azında sadece spontan rezolüsyon meydana gelebilir. Pnömonokoklar mastoidit ve komşuluk yoluyla menenjitte sebep olabilecek en muhtemel invazif patojenlerdir.

AOM hastalarında *S.pneumoniae* eradikasyonu amacıyla yapılan yüksek doz amoksisilin-klavulanik asit tedavisinin 4-6. gününde % 96 oranında başarılı ve bu tedavinin azitromisine göre daha etkin olduğu bildirilmiştir⁽³⁹⁾. Üst solunum yollarından elde edilen *M.catarrhalis* organizmalarının tamamının beta-laktamaz pozitif olsa da amoksisilin-klavulanik asite duyarlılık korunmaktadır⁽³⁹⁾.

Gram pozitif respiratuvar organizmalar arasında penisiline dirençli *S.pneumoniae*

ve makrolid ve metisiline dirençli *S.aureus* en büyük tedavi zorluğunu oluşturan gruplar olup, penisilin dirençli *S.pneumoniae* oranları Asya'da % 50'lere dek çıkabilmekte, Akdeniz ülkelerinde ise % 25 dolaylarında seyretmektedir⁽⁴²⁾. Penisiline dirençli *S.pneumoniae* suşlarının dünya genelinde eş-zamanlı olarak tetrasiklin, eritromisin ve kloramfenikole de direnç göstermesi ve *S.pneumoniae* için makrolid direnç oranlarının dünya genelinde %18-75 dolaylarında seyretmesi ayrıca önemlidir⁽³⁸⁾. Çapraz direnç nedeniyle eritromisine dirençli suşlar klaritromisin, azitromisin gibi diğer makrolid grubu antibiyotiklere de dirençli olurlar^(20-22,26,85).

Farklı yaklaşımlar da olmakla birlikte, komplikasyonsuz ve kesin tanı almış AOM'da başlangıç antibiyotik tedavisi şu durumlarda önerilmektedir⁽³⁹⁾:

- ≥6 aylık çocuklarda şiddetli (orta dereceli veya şiddetli otalji veya en az 48 saattir devam eden otalji veya ≥39 °C vücut ısısı varlığı) bilateral veya unilateral AOM
- 24 aydan küçük çocuklarda şiddetli olmayan (48 saatten az süreli hafif otalji, <39°C vücut ısısı) bilateral AOM
- 6-23 aylık çocuklarda şiddetli olmayan unilateral AOM (yakın gözlem kararı da alınabilir, bu durumda semptom başlangıcını takip eden 48-72 saat içinde kötüleşen veya durumunda düzelme olmayan hastalarda antibiyotik tedavisine geçilir)
- ≥24 aylık çocuklarda şiddetli olmayan bilateral veya unilateral AOM (yakın gözlem kararı da alınabilir, bu durumda semptom başlangıcını takip eden 48-72 saat içinde kötüleşen veya durumunda düzelme olmayan hastalarda antibiyotik tedavisine geçilir)

Antibiyotik tedavisi için önerileri ise şöyle sıralamak mümkündür⁽³⁹⁾:

- amoksisilin: AOM tedavisinde birinci sırada seçilecek antibiyotiktir. Son bir ay içinde amoksisilin kullanım öyküsü, eş-zamanlı pürülan konjonktivit veya penisilin alerjisi olmayan hastalarda özellikle tercih edilir.

- beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotikler: Son 30 gün içinde amoksisilin kullanım öyküsü mevcut veya eş-zamanlı pürülan konjonktivit, rekürren AOM veya amoksisiline yanıtız rekürren AOM öyküsü olan hastalarda.

- sefuroksim, sefdinir, sefpodoksim, seftirakson gibi 2. ve 3. kuşak sefalosporinler.

Başlangıç tedavisi altında persistant şiddetli semptomlar veya otolojik bulgular da iyileşme gözlenmemesi durumunda ise⁽³⁹⁾:

- ilk antibiyotik amoksisilin ise amoksisilin-klavulanik asit kullanılabilir;

- ilk antibiyotik amoksisilin-klavulanik asit veya oral sefalosporin ise IM seftriakson (3 günlük) kullanılabilir;

- trimetoprim-sulfametoksazol ve eritromisin-sulfioksazol pnömokokal sürveyans verilerine göre güncel direnç oranları yüksek olduğu için uygun seçenekler değildir;

- rekürren AOM olgularında, atakların sayısını azaltmaya yönelik profilaktik antibiyotik kullanımı tavsiye edilmemektedir.

AOM çocuklarda prensip olarak ve tedavi yaklaşımı olarak bakteriyel etkenli bir infeksiyon olarak düşünülür. Bazı durumlarda tek başına viral veya bakteri+viral infeksiyonda olabilir. AOM tedavisinde değişik ülkelerin (ABD, Kanada,

Japonya, Hollanda, Avustralya gibi) rehberlerinde bazı farklılıklar olabilir. Bu farklılıklar esas olarak başlangıçta antibiyotik başlama veya gözlem yaparak gerekirse antibiyotik verme veya hiç vermeme yaklaşımı şeklinde olabilir. En kabul gören ABD rehberi Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Aile Hekimleri Birliği tarafından 2013 yılında yeniden düzenlenmiştir. Buna göre AOM tanısı konan; <6 ay bütün bebeklere antibiyotik verilmeli, 6-23 ayda genellikle antibiyotik verilmeli veya ciddi olmayan tek taraflı AOM'da ailenin de uygun görmesiyle ve yakın takiple 48-72 saat gözlenmeli ve düzelme olmazsa antibiyotik verilmelidir. >24 ay çocuklarda ise antibiyotik yazılmalı veya şiddetli olmayan AOM bulguları varsa gene ailenin kararıyla yakın gözlem önerilmeli ve 48-72 saat içinde düzelme olmazsa antibiyotik verilmelidir⁽³⁹⁾.

AOM ve ABRS'de en sık bakteriyel etkenler yukarıda bahsedildiği gibi, *S.pneumoniae*, non-type b *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'tir. Penisilin duyarlı *S.pneumoniae*'da başlangıç tedavisi olarak normal doz amoksisilin (50 mg/kg/g, 3 doza bölerek oral) önerilir. Penisilin duyarlı olmayan *S.pneumoniae*'larda ise, tedavide yüksek doz amoksisilin (90 mg/kg/g, 2 doza bölerek oral) önerilir. Hastanın yukarıda bahsedilen risk faktörleri (son bir ayda antibiyotik kullanımı, küçük bebek, önceki tedaviye yanıtızlık, kreş veya yuvaya devam etme gibi) var ise yüksek doz amoksisilin önerilir. Non-tip b *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'in beta-laktamaz üretmeyen duyarlı suşlarının neden olduğu AOM için de ilk seçenek olarak amoksisilin normal doz önerilir. Beta-laktamaz üreten dirençli suşlarında ise 2. ve 3. kuşak sefalosporinler

veya tercihan beta-laktamaz inhibitörlü amoksisilin (amoksisilin+ klavulanik asit; normal doz amoksisilin dozu olarak) önerilir. Dirençli etkenin hangi bakteriye ait olduğu bilinmiyorsa, her üç bakterinin de dirençli suşlarını içeren tedavi olarak yüksek doz amoksisilin+klavulanik asit (amoksisilin dozu 90 mg/kg/g olacak şekilde ayarlanır ve günde 2 doza bölerek verilir) uygun bir seçenek olacaktır. Tedavi süresi genellikle çocuklarda 10 gün olarak planlanır. AOM'da olan tedavi yaklaşımı etkenlerin benzer olması nedeniyle ABRS'de aynı prensipler çerçevesinde önerilir.

Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS)

Klinik tanı sonrası başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi için önerileri şöyle özetlenebilir⁽³⁸⁾:

- Çocuklarda ve erişkinlerde genellikle ilk seçenek olarak amoksisilin veya amoksisilin-klavulanik asit kullanılabilir.

- Aşağıdaki durumlarda yüksek doz amoksisilin (veya amoksisilin-klavulanik asit) kullanılmalıdır:

- o Penisiline-dirençli invaziv *S.pneumoniae* için yüksek endemik (>% 10) bölgelerde yaşayanlar,

- o Şiddetli enfeksiyonu olanlar (ateş >39°C ve sistemik toksisite ve süpüratif komplikasyon riski),

- o Kreşe devam edenler,

- o <2 veya >65 yaşında olanlar,

- o Yakın zamanlı hospitalizasyon geçmişi olanlar, bir ay içinde antibiyotik kullanımı öyküsü olanlar,

- o İmmünkompromize hastalar.

- Makrolidler (klaritromisin ve azitromisin) yüksek *S.pneumoniae* direnci (% 30), trimetoprim-sulfametoksazol ise yüksek

S.pneumoniae ve *H.influenzae* direnci (% 30-40) nedeniyle önerilmez. 2. ve 3. kuşak oral sefalosporinler değişken *S.pneumoniae* direnci gösterirler, tedavide bunun dikkate alınması gerekir.

- Erişkinlerde doksisilin respiratuvar patojenlere yüksek duyarlılık ve mükemmel FK/FD özellikleri nedeniyle amoksisilin-klavunata alternatif olarak ilk-sıra tedavide kullanılabilir.

- Penisilin alerjisi varsa;

- o erişkinlerde doksisilin veya respiratuvar florokinolon (levofloksasin veya moksisfloksasin) önerilir

- o çocuklarda respiratuvar florokinolon (levofloksasin) kullanımı ancak daha güvenli bir alternatif olmadığı koşullarda ve uygun gerekçe ile mümkündür

- Tip I penisilin hipersensitivitesi olan çocuklarda levofloksasin, non-tip I hipersensitivitesi olanlarda ise 3. kuşak oral sefalosporin (sefiksim, sefdinir veya sefpodoksim), klindamisin kullanılabilir.

- *S.aureus* (özellikle MRSA) ABRS için potansiyel bir patojen olmakla birlikte, ilk ampirik tedavinin bunu kapsamaması gerekliliği yoktur, başlangıçta önerilmez.

İlk başlanan ampirik tedavi süresi komplike olmayan ABRS tanılı erişkinlerde 5-7 gündür. Çocuklarda daha uzun süreli 10-14 günlük tedavi önerilmektedir. Semptomlarda tedavinin 48-72 saati içinde kötüleşme veya 3-5 günlük tedaviye rağmen düzelme olmaması durumunda alternatif tedaviye geçilmelidir (Tablo 1). Bu hastalar, dirençli patojen, non-enfeksiyöz patoloji veya yapısal bir anormallik olasılığı veya diğer tedavi başarısızlığı nedenleri açısından değerlendirilmelidir. Direkt sinüs aspirasyonu veya endoskopi kılavuzluğunda orta

Tablo 1. Çocuklarda ve erişkinlerde ABRS antibiyotik tedavisi önerileri^(10,14).

ENDİKASYON	ÇOCUKLAR		ERİŞKİNLER	
	Birinci-sıra (günlük doz)	İkinci-sıra (günlük doz)	Birinci-sıra (günlük doz)	İkinci-sıra (günlük doz)
Başlangıç ampirik tedavi	Amoksisilin-klavulanik asit (45 mg/kg/gün PO bid)	Amoksisilin-klavulanik asit (90 mg/kg/gün PO bid)	Amoksisilin-klavulanik asit (500 mg/125 mg PO tid, veya 875 mg/125 mg PO bid)	Amoksisilin-klavulanik asit (2000 mg/125 mg PO bid) Doksisislin (100 mg PO bid veya 200 mg PO qd)
B-laktam alerji		Levofloksasin (10-20 mg/kg/gün PO 12-24 sa bir)		Doksisislin (100 mg PO bid veya 200 mg PO qd)
Tip I hipersensitivite		Amoksisilin-klavulanik asit (90 mg/kg/gün PO bid)		Levofloksasin (500 mg PO qd)
Tip I dış hipersensitivite				Moksifloksasin (400 mg PO qd)
Antibiyotik direnci riski veya başarısız ilk tedavi		Klindamisin (30-40 mg/kg/gün PO tid) artı Sefksim (8 mg/kg/gün PO bid) veya sefepodoksım (10 mg/kg/gün PO bid)		Amoksisilin-klavulanik asit (2000 mg/125 mg PO bid)
		Levofloksasin (10-20 mg/kg/gün PO 12-24 sa bir)		Levofloksasin (500 mg PO qd)
				Moksifloksasin (400 mg PO qd)
Hospitalizasyon gerektiren şiddetli infeksiyon		Ampisilin/sulbaktam (200-400 mg/kg/gün IV 6 sa bir)		Ampisilin/sulbaktam (1.5-3 g IV 6 sa bir)
		Seftriakson (500 mg/kg/gün IV 12 sa bir)		Levofloksasin (500 mg PO or IV qd)
		Sefotaksim (100-200 mg/kg/gün IV 6 sa bir)		Moxifloksasin (400 mg PO or IV qd)
		Levofloksasin (10-20 mg/kg/gün IV 12-24 sa bir)		Seftriakson (1-2 g IV 12-24 sa bir)
				Sefotaksim (2 g IV 4-6 sa bir)

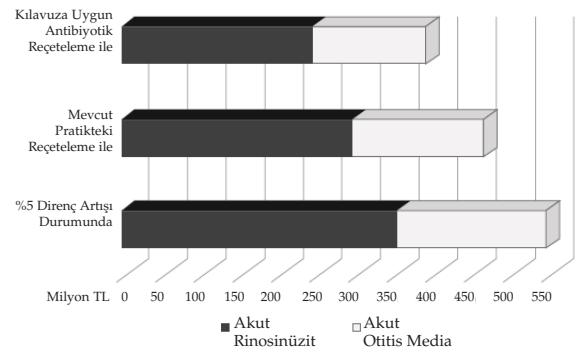
Bid: günde iki kez; IV: intravenöz; PO: oral; qd: günde üç kez.

Başlangıç ampirik tedavi süresi komplike olmayan ABRS de erişkinlerde genellikle 5-7 gün, çocuklarda 10-14 gün olarak önerilir.

meatus kültürü (erişkinlerde) ile persistant bakteriyel infeksiyon veya dirençli patojen varlığı gösterilebilirken, naofarengal kültürler güvenilir değildir ve önerilmez.

AKUT RİNOSİNÜZİT VE AKUT OTİTİS MEDIA'DA REHBERLERE GÖRE VE SIK KULLANILAN TEDAVİLERE GÖRE MALİYET KARŞILAŞTIRMASI

Ülkemizde mevcut pratikte reçeteleme ile ARBS ve AOM için çocuk ve erişkinde yayınlanmış iki SOAR arasındaki antibiyotik direnç gelişim oranı dikkate alınarak yapılan bir maliyet çalışmasında, kılavuzlara uygun reçetelemenin ARBS ve AOM maliyetlerinde sırasıyla % 20 ve % 9.8 tasarruf sağladığı; bu tasarruf miktarlarının SGK tarafından bir yılda ödenen toplam antibiyotik bütçesinin % 4.8 ve % 1.3'üne karşılık geldiği tespit edilmiştir⁽⁴⁴⁾. Antibiyotik direncinde % 5 oranında artışın ise ARBS ve AOM maliyetlerinde sırasıyla % 18.3 ve % 14.1 artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 3). Bu araştırma sadece akılcı antibiyotik kullanımı ile tüm antibiyotiklere harcanan rakamlarda AOM ve ARBS'de oranının sadece rehberlere uyum ile kısa sürede yaklaşık % 6 tasarruf sağlanabileceği-



Şekil 3. Akut rinosinüzit ve akut otitis media toplam yıllık maliyetlerinin karşılaştırılması.

ni ortaya koymaktadır. Diğer alanlarda da aynı şekilde akılcı kullanım benimsenerek kaynak artırımı için politikalara geliştirilme-
lidir.

Ülkemizde sağlık kaynaklarımızın daha etkin kullanılarak gelecek nesillere aktarılması gerekmektedir. Çok yakın gelecekte toplumun çok daha fazla kaliteli sağlık hizmetine ihtiyaç duyacağı kesindir. İstenen kaliteli sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğinin sağlanması ise ancak akılcı sağlık politikaları ile mümkündür. Sağlık harcamaları içinde önemli bir paya sahip olan ilaç harcamalarının düşürülebilmesi, yenilikçi ilaçlara daha çok pay ayrılması akılcı ilaç kullanımının önemini vurgulamaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak üst solunum yolu infeksiyonları özellikle çocuklarda olmak üzere tüm yaş gruplarında en sık doktora başvur-
maya neden olan hastalıkların başında gelir. Üst solunum yolu infeksiyonları; akut viral rinit/rinosinüzit, AOM, akut bakteriyel rinosinüzit, akut tonsillofarenjit (viral ve bakteriyel), akut epiglottit, influenza, krup ve pseudokrup, nonspesifik viral infeksiyonlar, nonspesifik viral infeksiyonlara bağlı üst solunum yolu infeksiyonları olmak üzere heterojen hastalık gruplarını içerir. Üst solunum yolu infeksiyonlarının çoğu viral olmaklar birlikte bazıları (streptokok-sik akut tonsillofarenjit, AOM, ABRS, akut epiglottit) özellikle bakteriyel etkenlidir. Antibiyotik seçimi, en sık görülen bakteri-yel etkenler ve bunların direnç özelliklerine göre yapılmalıdır bu çerçevede grup A streptokok tonsillofarenjitinde başlangıçta

seçilecek antibiyotik penisilin, AOM ve ABRS’de ise duyarlıysa amoksisilin, direnç-li ise ve direncin hangi bakteriden kaynak-landığı bilinmiyorsa yüksek doz amoksis-i-lin+ klavulanik asit düşünülmesi uygun olacaktır.

Teşekkür: Yazım koordinasyonu için GSK’ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Amsdemn GW. Pneumococcal resistance in perspective:how well are we combating it? *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(Suppl 2):S125-8.
<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000112526.55182.e0>
2. Antibiotic Resistance Threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Downloaded from <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html> (erişim tarihi 20.1.2018).
3. Antimicrobial resistance: global report on surveil-lance 2014. World Health Organization; 2014. Downloaded from <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/> (erişim tarihi 12.03.2018).
4. Appaneal HJ, Caffrey AR, Jiang L, Dosa D, Mermel LA, LaPlante KL. Antibiotic resistance rates for *Pseudomonas aeruginosa* clinical respiratory and bloodstream isolates among the Veterans Affairs Healthcare System from 2009 to 2013. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;90(4):311-5.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.022>
5. Bae S, Lee J, Lee J, et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):65-71.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00966-09>
6. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strate-gies for optimal outcomes and minimized resis-tance emergence. The consensus group on resis-tance and prescribing in respiratory tract infecti-on. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(1):31-40.
<https://doi.org/10.1093/jac/49.1.31>
7. Baysallar M, Küçükkaraaslan A, Özyurt M. *Haemophilus influenzae*’de in vitro makrolit

- direncinin araştırılması ve yorumlama kriterlerinin değerlendirilmesi. *Infeksiyon Derg.* 2002;16:43-7.
8. Baquero F. Antibiotic resistance in Spain. What can be done? Task force of the general direction for health planning of the Spanish Ministry of Health. *Clin Infect Dis.* 1996;23(4):819-23. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.4.819>
 9. Berkiten R. Beta-lactamase activity and ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* strains isolated in Turkey (1987-2002). *ANKEM Derg.* 2004;18(1):53-60.
 10. Bodur H. Akılcı antibiyotik Kullanımı. Akılcı antibiyotik kullanımı ve farkındalık sempozyumu, Kasım 2015. <http://www.anh.gov.tr> (erişim tarihi 01.2.2018).
 11. Boonyasiri A, Thamlikitkul V. Effectiveness of multifaceted interventions on rational use of antibiotics for patients with upper respiratory tract infections and acute diarrhea. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(Suppl 3):S13-9.
 12. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(Suppl 1):95-103. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.95S
 13. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. (erişim tarihi 01.03.2018).
 14. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):72-112. <https://doi.org/10.1093/cid/cis370>
 15. Cilloniz C, Gabarrus A, Ferrer M, et al. Community-acquired pneumonia due to multidrug- and non-multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest.* 2016;150(2):415-25. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.042>
 16. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Suppl 2):S82-9. <https://doi.org/10.1086/499406>
 17. Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology, FEMS. *Microbiol Rev.* 2012;36(2):380-407. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00298.x>
 18. Dagan R, Klugman KP, Craig WA et al. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(2):129-40. <https://doi.org/10.1093/jac/47.2.129>
 19. Darabi A, Hocquet D, Dowzicky MJ. Antimicrobial activity against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2004 and 2008 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;67(1):78-86. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.12.009>
 20. Erdoğan H, İnan N, Nazik H, Öngen B, Gürler N. Çocuklarda alt solunum yollarından izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci. *ANKEM Derg.* 2004;18(1):12-8.
 21. European Antimicrobial Resistance Surveillance System, (EARSS) Annual Report 2005 Bilthoven, The Netherlands (2005). <https://ecdc.europa.eu> (erişim tarihi 10.10 2017).
 22. European Antimicrobial Resistance Surveillance System, (EARSS) Annual Report 2008 Bilthoven, The Netherlands (2008). <https://ecdc.europa.eu> (erişim tarihi 10.10 2017).
 23. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority, European Medicines Agency. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. *EFSA J.* 2015;13(1):4006-114. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4006>
 24. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobialresistance-surveillance-europe-2012.pdf> (erişim tarihi 01.01.2018).
 25. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: Implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis.* 2002;35(5):547-55. <https://doi.org/10.1086/341896>
 26. Fırat M, Ersoy Y, Eşel D, Bayraktar M, Çaylan R, Durmaz R. Meninjitli hastalardan izole edilen pnömokokların serotip dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul.* 2006;40(3):169-77.
 27. Fraser D, Givon-Lavi N, Bilenko N, Dagan R. A decade (1989-1998) of pediatric invasive pneumococcal disease in 2 populations residing in 1 geographic location: Implications for vaccine choice. *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):421-7.

- <https://doi.org/10.1086/321874>
28. Gren K, Porter Pong S, Low DE. Pneumococcal resistance surveillance in Canada. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(2):314.
 29. Gür D, Özalp M, Sümerkan B et al. Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicentre study in Turkey. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(3):207-11.
[https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00003-1)
 30. Harbarth S, Albdirch W, Braun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: A sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(12):1460-7.
<https://doi.org/10.3201/eid0812.010533>
 31. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):100-21.
<https://doi.org/10.1086/313608>
 32. Hoban D, Baquero F, Reed V et al. Demographic analysis of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae*: worldwide results from PROTEKT 1999-2000. *Int J Infect Dis.* 2005;9(5):262-73.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.07.008>
 33. Hwang AY, Gums JG. The emergence and evolution of antimicrobial resistance: Impact on a global scale. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(24):6440-5.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.04.027>
 34. İlki A, Sagirolu P, Ergormus N, Soyletir G. Trends in antibiotic susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates: four years follow up. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(2):169-75.
 35. Kaleli İ, Aksit F. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains. *FLORA.* 1999;4(4):287-92.
 36. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD000247.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000247.pub3>
 37. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-98.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
 38. Liapikou A, Cilloniz C, Mensa J, Torres A. New antimicrobial approaches to gram positive respiratory infections. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:137-43. Review.
<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.05.003>
 39. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013;131(3):e964-99.
<https://doi.org/10.1542/peds.2012-3488>
 40. Liu B, Pop M. ARDB-Antibiotic Resistance Genes Database. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(Database issue):D443-7.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkn656>
 41. Lonks JR, Garau J, Medeiros AA. Implications of antimicrobial resistance in the empirical treatment of community-acquired respiratory tract infections: The case of macrolides. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(Suppl 2):87-92.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkf512>
 42. Lynch III JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(3):217-25.
<https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283385653>
 43. MacGowan A, Macnaughton E. Antibiotic resistance. *Medicine.* 2017;45(10):622-8.
<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.07.006>
 44. Malhan S, Oksuz E, Unal S. The economic burden of acute bacterial rhinosinusitis and acute otitis media in Turkey: an epidemiology based cost of illness study with respect to clinical practice and available guidelines. *Value in Health.* 2017;20:A785.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2294>
 45. Mamal-Torun M, Alkan E, Altunkum SM, Aksın E, Kulaksız B, Yüksel P: *Haemophilus influenzae*'de antimikrobiklere direnç sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 1998;28:49.
 46. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA.* 2002;287(23):3096-102.
<https://doi.org/10.1001/jama.287.23.3096>
 47. Metlay JP, Singer DE. Outcomes in lower respiratory tract infections and the impact of antimicrobial drug resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(Suppl 2):1-11.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.8.s.2.4.x>
 48. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2):1-37.
 49. Naguchi N, Tano J, Nasu Y, et al. Antimicrobial susceptibilities and distribution of resistance genes for beta-lactams and macrolides in *Streptococcus pneumoniae* isolated between 2002 and 2004 in Tokyo. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1):26-33.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.09.004>
 50. O'Neill J. Review on antimicrobial resistance.

- Tackling a global health crisis: initial steps. Tackling drug-resistant infections globally. London, UK: HM Government (2015).
51. O'Neill J. Review on antimicrobial resistance. Tackling drug-resistant infections globally. Final raport and recommendations. London, UK: HM Government (2016)
52. Özalp M, Anadol D, Kiper N, Gür D. Haemophilus influenzae ve Streptococcus pneumoniae suşlarında antibiyotik direnci, 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Özet kitabı s.723, Antalya (1997).
53. Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. Jpn J Infect Dis. 2005;58(6):338-43.
54. Ozyilmaz E, Akan OA, Gulhan M, et al. Major bacteria of communityacquired respiratory tract infections in Turkey. Jpn J Infect Dis. 2005;58(1):50-2.
55. Öztürk R. Akilci antibiyotik kullanimi ve ülke-mizde antimikrobik maddelere direnç sorunu I.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi etkinlikleri, Toplumdan edinilmiş infeksiyonlara pratik yaklaşımlar Sempozyum Dizisi 2008;61:1-16.
56. Pelgrift RY, Friedman AJ. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. Adv Drug Deliv Rev. 2013;65(13-14):1803-15. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.011>
57. Pfaller MA, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. AWARE Ceftaroline Surveillance Program (2008e2010): trends in resistance patterns among Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in the United States. Clin Infect Dis. 2012;55(Suppl. 3):S187-93. <https://doi.org/10.1093/cid/cis561>
58. Prat C, Lacombe A. Bacteria in the respiratory tract-how to treat? Or do not treat? Int J Infect Dis. 2016;51:113-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.09.005>
59. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(2):153-60. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-305OC>
60. Queenan K, Häsler B, Rushton J. A one health approach to antimicrobial resistance surveillance: is there a business case for it? Int J Antimicrob Agents. 2016;48(4):422-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.06.014>
61. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of Streptococcus pneumoniae. Clin Microbiol Infect. 2009;15(Suppl 3):7-11. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x>
62. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. Chest. 2008;133(3):610-7. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1456>
63. Roca I, Akova M, Baquero F, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. New Microbes New Infect. 2015;6(6):22-9. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
64. Ruggeberg JU, Ketteler K, MacKenzie CR, Von Kries R, Reinert RR, Schrotten RH. Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease. Infection. 2004;32(7):78-81. <https://doi.org/10.1007/s15010-004-3104-2>
65. Sener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, et al. A survey of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in Turkey, 2004-2005. J Antimicrob Chemother. 2007;60(3):587-93. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm232>
66. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. Pediatrics. 2010;126(3):e557-564. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2648>
67. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012;55(10):e86-102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>
68. Soyletir G, Altinkanat G, Gur D, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011-13 in Turkey. J Antimicrob Chemother. 2016; 71(Suppl 1):i71-83. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw075>
69. Sümerkan B, Gökahmetoğlu S, Aygen B, Karagöz S. Klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul. 1997;31:331-8.
70. Şener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, et al. A survey of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in Turkey 2004-2005. J Antimicrob Chemother. 2007;60(3):583-93. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm232>
71. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect.

- 2014;20(Suppl 1):1-55.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>
72. Tiryakioğlu N, Aksu B, Hasdemir UÖ. The relationship between macrolide resistance mechanisms and serotypes of *Streptococcus pneumoniae*. MÜSBED. 2012;2(3):124-9.
73. Torumkuney D, Gur D, Soyletir G, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2002-09 in Turkey. J Antimicrob Chemother. 2016;71(Suppl 1):i85-91.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw067>
74. Tosun E, Oya Topaloglu O, Yalçın A. Respiratory tract infections: antibiotic usage rates and cost of treatment. Türk Aile Hek Derg. 2008;12(1):25-30.
<https://doi.org/10.2399/tahd.08.025>
75. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR). Progress report: recommendations for future collaboration between the US and EU. Atlanta, GA: US Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2014.
76. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. Clin Microbiol Rev. 2007;20(2):368-89.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00040-06>
77. Tuncer İ, Arslan U, Fındık D, Ural O. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında artan penisilin direnci ve bazı antibiyotiklere karşı direnç durumu. ANKEM Derg. 2005;19(1):35-8.
78. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direnci. Mikrobiyol Bul. 1992;26(4):307-13.
79. Türk Eczacılar Birliği. 2016'da sağlık, ilaç ve eczacılık alanında neler oldu? Eczacılar gözünden kuşbakışı bir değerlendirme.
80. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı – 2011. Ankara, 2015. <http://www.akilciilac.gov.tr/?p=2280> (erişim tarihi 10.1.2018).
81. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al; WHO/Europe-ESAC Project Group. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. Lancet Infect Dis. 2014;14(5):381-7.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70071-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70071-4)
82. Viens AM, Littmann J. Is antimicrobial resistance a slowly emerging disaster? Public Health Ethics. 2015;8(3):255-65.
<https://doi.org/10.1093/phe/phv015>
83. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance-2014.
84. WHO updates Essential Medicines List. <http://www.who.int/news-room/detail/06-06-2017-who-updates-essential-medicines-list-with-new-advice-on-use-of-antibiotics-and-adds-medicines-for-hepatitis-c-hiv-tuberculosis-and-cancer> (erişim tarihi 03.1.2018).
85. Yaman A, Kibar F, Büyükçelik Ö, Dündar İH. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg. 2004;18(Ek 1):2.
86. Yıldız I, Varkal MA, Unuvar E. Günümüzde sefalosporinler ve antibiyotik direnci. Çocuk Derg. 2014;14(1):22-7.
87. Zarakolu P, Soyletir G, Gur D et al. Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey. Clin Microbiol Infect. 2003;9(12):1257-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2003.00780.x>

BİLİMSEL HAKEMLERE TEŞEKKÜR

ANKEM Dergisinin 32.cildindeki (2018) makaleleri bilimsel hakem olarak inceleyen, zaman ve emek harcayarak ANKEM Dergisinin kalitesinin artmasına yardımcı olan adları aşağıda belirtilen değerli meslektaş-larımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

ANKEM Dergisi Editörleri
Derya AYDIN
Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
Deniz Bahar AKGÜN KARAPINAR

Zerrin AKTAŞ
Elif AKTAŞ SEPETÇİ
Mustafa ALTINDİŞ
Murat ARAL
Buket ARIDOĞAN
Selahattin ATMACA
Şöhret AYDEMİR
Banu BAYRAKTAR
Salih CESUR
Selahattin ÇELEBİ
İhsan Hakkı ÇİFTÇİ
Nilay ÇÖPLÜ
Devrim DÜNDAR ÖZTÜRK
Aynur EREN TOPKAYA
Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU

Nezahat GÜRLER
M.Ufuk HASDEMİR
Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN
Selçuk KAYA
Arif KAYGUSUZ
Bekir KOCAZEYBEK
Fatma KÖKSAL ÇAKIRLAR
Mehmet KÖROĞLU
Çiğdem KUZUCU
Ömer KÜÇÜKBASMACI
Sevim MEŞE
İpek MUMCUOĞLU
Feza OTAĞ
Ali Metin OTKUN
Tuncer ÖZEKİNCİ

Neşe SALTOĞLU
Selda SAYIN KUTLU
Oğuz Reşat SİPAHİ
Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
Serap SÜZÜK YILDIZ
Seniha ŞENBAYRAK
Gönül ŞENGÖZ
Özge TURHAN
Hatice TÜRK DAĞI
Sercan ULUSOY
Hakan USLU
Mehmet Tefvik YAVUZ
Gülgün YENİŞEHİRLİ
Nisel YILMAZ

ANKEM Dergisi Cilt 32 (2018)

KONU İNDEKSİ

İndeks yazarların verdiği anahtar sözcüklere göre hazırlanmış ve makalenin ilk sayfa numarası ile gösterilmiştir..
Sayı 1:1-36, Sayı 2:37-77, Sayı 3:79-130

A.baumannii	17	GSBL	87,94
Acinetobacter baumannii	37	Hepatit B	9
Ampirik	31	Hepatit C	9
Antibiyotik direnci	37,45,62	HIV	9
Antibiyotik kullanımı	109	HIV-1	72
Anti-HIV	72	HIV-2	72
Antimikrobiyal	31		
Antimikrobiyal direnç	103,109	K.pneumoniae	17
Antimikrobiyal duyarlılık	53	Kan dolaşımı enfeksiyonu	45
		Kan kültürü	45
Çocuk	9	Karbapenem	1,37
		Karbapenem direnci	87
Duyarlılık	31	Klebsiella pneumoniae	1,79
		Klebsiella spp.	87
E.coli	17	KNS	17
ELISA	72	Kolistin	37
Enfeksiyon	53	Kümülatif antibiyotik duyarlılık raporu	17
Enfeksiyon kontrol	45		
Enterococcus spp.	17	Line immunoassay	72
Escherichia coli	1,79,87,94		
		Metisiline direnç	103
Fosfomisin	87		
Fusidik asit	25	Paeruginosa	17
		Piperasilin tazobaktam ilaç kombinasyonu	1
Gebelik	94	Pseudomonas aeruginosa	31
Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz	1,79	S.agalactiae	94

S.aureus	17	Talasemi	9
Serratia spp.	62	Tigesiklin	37
Solunum yolu enfeksiyonları	109	Transfüzyon	9
Staphylococcus aureus	25,103	Üriner sistem enfeksiyonu	79,94
Sürveyans	31	Yara kültürü	53

ANKEM Dergisi Cilt 32 (2018)

YAZARLAR İNDEKSİ

Sayı 1:1-36, Sayı 2:37-77, Sayı 3:79-130

AĞAÇFİDAN Ali 72

AKPOLAT Nezahat 25,62,87

ARI Alpay 1

AŞGIN Nergis 94

ATMACA Selahattin 25,62,87

AYDIN KURÇ Mine 17

BARLAS Nilgün 53

BEKA Hayati 72

BULUT Mehmet Emin 9

ÇALIK Şebnem 1

ÇAYIRÖZ Mehmet Umut 1

DAVARCI İsmail 53

ERAKSOY Haluk 72

EREN TOPKAYA Aynur 17

EROĞLU Semra 94

GÜL Kadri 25,62,87

GÜLEN Dumrul 17

GÜRLER Nezahat 109

HACIMUSTAFAOĞLU Mustafa 109

KAL ÇAKMAKLIOĞULLARI Elçin 94

KILINÇ Osman 31

KOÇOĞLU Mücahide Esra 53

KÖKSAL Muammer Osman 72

KÖSE Hatice 79

MEŞE Sevim 72

OKULU Yavuz 103

OLUT Ali Ilgın 1

ÖZCAN Nida 87

ÖZEKİNCİ Tuncer 25,62,87

PAT Yağız 103

SAMASTI Mustafa 53

SOMER Ayper 72

SÖNMEZ Ufuk 1

ŞAFAK Birol 31

ŞAHİN Ayşe 9

ŞAY COŞKUN Umut Safiye 37,45

TELLİ Murat 103

TEMOÇİN Fatih 79

TOMBAK Özge 17

TOPÇU Birol 31

TOSUN Selma 1

TUNÇ Nedim 31

ÜNAL Serhat 109

YAKUT Salim 25,62,87

YILDIRMAK Zeynep Yıldız 9

YILMAZ Meriç 72

YİŞ Reyhan 1

34. ANKEM

AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI
KONGRESİ

34.

ANKEM KONGRESİ

1-5 Mayıs 2019

Grand Yazıcı Club Turban
Kongre Merkezi / Marmaris

www.2019ankem.org

KONGRE BAŞKANLARI

Prof. Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

16059 Görükle / Bursa

mkemal@uludag.edu.tr

Prof. Dr. Derya AYDIN

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

34010 Topkapı / İstanbul

mdaydin@hotmail.com

KONGRE SEKRETERLERİ

Prof. Dr. Sebahat AKSARAY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Haydarpaşa Numune EAH

Tıbbiye Cad. 34668 Üsküdar/İstanbul

aksaray@hotmail.com

Prof. Dr. Tutku SOYER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Cerrahisi AD. 06230 / Ankara

soyer.tutku@gmail.com

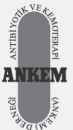
ANKEM Derneği Merkezi

Topkapı Mh. Turgut Özal Millet Cd.

No:176 Kat:5 Daire:16 Fatih, İSTANBUL

Tel: 0 212 219 93 40 Faks:0 212 219 93 41

e-mail: ankem@ankemderneği.org.tr



Organizasyon Sekreteriyası

burkon
TURİZM & KONGRE

444 9 443

kongre@burkon.com

“Sağlık için aşılan,
Antibiyotiği akılcı kullan”

