

Kadınlarda Yineleyen Üriner Sistem Enfeksiyonları ve Antibiyotik Direncindeki Değişiklikler

Deniz Özkaya, Deniz Gökengin

Özet: Bu yayının amacı, üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ'ler)'nda izole edilen bakterilerin antimikrobiyallere karşı direnç özelliklerini belirlemek ve kadınlarda birincil ve yineleyen enfeksiyonlardaki direnç farklılıklarını irdelemektir. Aralık 2001-Haziran 2002 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, idrar kültürü ile kanıtlanan ÜSİ tanısı alan 101 kadın hasta çalışmaya alındı. Kültür antibiyogram sonuçlarına ve ÜSİ'nin tipine göre uygun antibiyotikle tedavi edilen hastalar, tedavi bittikten sonraki 15 gün içinde kontrole çağırıldı. Ortalama 6.67 (1-12) ay boyunca izleme alınan 85 hastanın 37'sinde (%43.5) yineleyen ÜSİ saptandı. Bu hastaların %30.5'i basit ÜSİ, %58.8'i komplike ÜSİ, %40'ı da gebe grubundandı. İzleme alınan 85 hastanın ilk kültürlerinde 71 *E. coli*, altı *K. pneumoniae*, üç enterokok, iki *P. mirabilis*, bir *Enterobacter sp.*, bir *S. saprophyticus* ve bir *Candida sp.* olmak üzere toplam 85 köken; yineleme atakları sırasında yapılan kültürlerde ise, 72 *E. coli*, altı *K. pneumoniae*, iki enterokok ve bir *Staphylococcus aureus* olmak üzere toplam 81 köken izole edildi. İlk kültürden izole edilen 71 *E. coli* kökeninin 37'sinde (%52.1) direnç saptanmazken, yineleyen ataklardan izole edilen 72 *E. coli* kökeninin 25'inde (%34.7) antibiyotik direnci görülmedi. Aradaki bu fark, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Fisher'in kesin testi: $p < 0.05$). İlk ve yineleyen ataklardan elde edilen kökenler karşılaştırıldığında, tüm antibiyotiklere karşı belirgin derecede bir direnç artışı saptanmakla birlikte, bu artışın ampisilin, amoksisilin-klavulanat, siprofloksasin, sefuroksim ve seftriaksonda istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü. Sonuç olarak, daha önce ÜSİ geçirmemiş kadınlardan izole edilen kökenlerin antibiyotik duyarlılıklarının, birden çok kez ÜSİ geçirenlerden elde edilen kökenlerin antibiyotik duyarlılığından çok farklı olması nedeniyle, yineleyen ÜSİ ataklarında idrar kültürü ve antibiyogram testi yapılmadan, hastanın, ilk atakta kullanılan antimikrobiyal ile kendi kendine üç günlük tedavi uygulaması şeklindeki önerinin, yineleyen enfeksiyonlarda tedavi başarısı açısından ne derece güvenilir olduğu bir kez daha gözden geçirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Yineleyen üriner sistem enfeksiyonu, antibiyotik direnci.

Summary: Recurrent urinary tract infections in women and variations in the antibiotic resistance patterns of their causative agents. The aim of this study was to determine the resistance patterns of bacteria isolated from urinary tract infections (UTIs) and examine the differences between the first and follow-up cultures in women with regard to the resistance patterns of causative agents. One hundred and one women who received a diagnosis of primary UTI in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department of Ege University's Medical School, between December 2001 and June 2002 were included. All diagnoses were confirmed with urine culture. Patients who were treated according to the antibiotic susceptibility results were asked to attend the clinic for reevaluation within 15 days after the completion of antibiotic therapy. Thirty seven out of 85 patients (43.5%) who were followed-up for 1-12 (mean 6.67) months had recurrent UTIs. Among those, 30.5% had non-complicated UTI, 58.5% had complicated UTI and 40% had pregnancy. First urinary cultures of 85 patients yielded 85 causative agents. They were *E. coli* (n=71), *K. pneumoniae* (n=6), *Enterococcus spp.* (n=3), *P. mirabilis* (n=2), *Enterobacter sp.* (n=1), *S. saprophyticus* (n=1), and *Candida sp.* (n=1). In addition, 81 causative agents were isolated from recurrent UTIs. They were *E. coli* (n=72), *K. pneumoniae* (n=6), *Enterococcus* (n=2), and *Staphylococcus aureus* (n=1). No resistance was detected in 37 out of 71 (52.1%) *E. coli* strains which were isolated from the first cultures; however only 25 out of 72 (34.7%) *E. coli* strains isolated from the recurrent attacks did not have resistance against any antibiotic. This difference was statistically significant (Fisher's exact test: $p < 0.05$). Although the rate of resistance to all antibiotics seemed to increase, the increase was statistically significant only for ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid, ciprofloxacin, cefuroxime and ceftriaxone. There was also a significant difference between the resistance patterns of microorganisms isolated from women who had their first UTI and who had recurrent UTIs. Thus, the recommendation in guidelines of self-treatment of women with the same antimicrobial used in the first attack may cause treatment failure and should be reconsidered.

Key Words: Urinary tract infection, recurrence, antibiotic resistance.

Giriş

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ'ler) kadınlarda en sık görülen bakteriyel infeksiyonlardan biridir (1-3). Kadınlarda bu infeksiyonların karakteristik bir özelliği, tekrarlamaya eğilimli olmasıdır (4). Kadınların yaklaşık %50-80'i, yaşamlarının herhangi bir döneminde ÜSİ geçirmekte ve bu olguların %20-50'sinde infeksiyon tekrarlamaktadır (5-7). ÜSİ'lerin önem taşıdığı bir başka konu da, hem birincil hem de yineleyen infeksiyonlarda, son yıllarda giderek artan oranlarda görülen antibiyotik direncidir. Dirençli bakteri infeksiyonları, bir yandan ampirik seçilen ilaçların infeksiyonu tedavi etmede yetersiz kalmasına neden olurken, diğer yandan ciddi bir ekonomik yük getirmektedir (8-10).

Günümüzde, özellikle ampirik olarak sık kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direncin boyutlarının büyüdüğü ve ÜSİ'lerde kullanılacak antibiyotik sayısının giderek kısıtlandığı dikkati çekmektedir. ÜSİ'lerde kültür ve antibiyogram sonuçlarının elde edilmesine kadar geçen sürede ampirik olarak kullanılacak etkin ve ucuz antibiyotiğin seçimi için, o bölgede en sık tanımlanan üropatojenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, antibakteriyel ilaçların yaygın ve uygun olmayan indikasyonlarla bilinçsizce kullanımına bağlı olarak, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki antibiyotik direnç oranlarının, gelişmiş ülkelere göre çok daha yüksek olduğu ve giderek arttığı gösterilmiştir (11-13).

Bu çalışmanın amacı, ÜSİ'lerde izole edilen bakterilerin antimikrobiyallere karşı direnç özelliklerini belirlemek ve kadınlarda birincil ve yineleyen infeksiyonlardaki direnç farklılıklarını irdelemektir.

Yöntemler

Aralık 2001-Haziran 2002 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikro-

biyoloji Anabilim Dalı'nda, idrar kültürü ile kanıtlanan ÜSİ tanısı alan, 16-80 (ortalama 40.45) yaş arasındaki 101 kadın hasta çalışmaya alındı (Tablo 1). Kültür antibiyogram sonuçlarına ve ÜSİ'nin tipine göre üç gün, yedi gün veya 14 gün süreyle uygun antibiyotikle tedavi edilen hastalar, tedavi bittikten sonraki 15 gün içinde kontrole çağrıldı. İlk 15 gün içinde yapılan kontrol idrar kültürlerinde yine aynı bakteri üreyen hastalar nüks olarak kabul edildi. İlk kontrol kültüründe sonuç negatif bulunduktan sonra, izleyen kontrol kültürlerinde yeniden bakteri izole edilen hastalar ise reinfeksiyon olarak değerlendirildi. İlk kontrole gelen hastalara, en az altı ay süreyle aylık kontrollere gelmeleri, yakınmaları olduğunda ise hiç beklemeden hemen gelmeleri öğütlendi. İlk kontrole gelen toplam 85 hasta, 1-12 ay (ortalama 6.7 ay) boyunca izlendi. Bu süre içinde yineleme olan hastalarda kültür ve antibiyogram işlemleri tekrarlandı.

ÜSİ'ye ait belirti ve bulguları olan, sistemik bulguların eşlik etmediği ve anlamlı bakteriiürinin saptandığı, nörolojik ve/veya yapısal açıdan normal üriner sisteme sahip hastalar basit ÜSİ grubuna, ÜSİ gelişme riskini artıran veya sağaltımın başarısız olmasına neden olan herhangi bir durumun söz konusu olduğu hastalar komplike ÜSİ grubuna, gebeler gebe grubuna dahil edildi (14,15).

Tek tip bakteri üreyen plaklarda koloni sayımı yapılarak bakteriler, Gram boyaması, koloni morfolojileri ve biyokimyasal özelliklerine göre tanımlandı. Asemptomatik hastalarda, alınan iki farklı örnekteki $\geq 10^5$ /ml ve semptomatik hastalarda ise $\geq 10^2$ /ml şeklindeki koloni sayıları anlamlı kabul edildi (16,17). Üreyen tüm bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards önerilerine uygun olarak, modifiye Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı (18). Enterokoklarda yüksek düzey

Tablo 1. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

		Basit	Komplike	Gebe	Toplam	
Yaş Grupları	15-24	Başvuran Hasta	8	3	52	63
		ÜSİ Saptanan Hasta (%)	2 (25)	-	3 (5.7)	5 (7.9)
	25-34	Başvuran Hasta	38	4	143	185
		ÜSİ Saptanan Hasta (%)	9 (23.6)	2 (50)	14 (9.7)	25 (13.5)
	35-44	Başvuran Hasta	51	21	36	108
		ÜSİ Saptanan Hasta (%)	12 (23.5)	6 (23.8)	2 (5.5)	20 (18.5)
	45-54	Başvuran Hasta	82	37	4	123
		ÜSİ Saptanan Hasta (%)	8 (9.7)	14 (37.8)	-	22 (17.8)
	55-64	Başvuran Hasta	38	21	-	59
		ÜSİ Saptanan Hasta (%)	4 (10.5)	8 (38)	-	12 (20.3)
	≥65	Başvuran Hasta	14	25	-	39
		ÜSİ Saptanan Hasta (%)	5 (35.7)	12 (42.8)	-	17 (43.5)
Toplam	Başvuran Hasta	231	111	235	577	
	ÜSİ Saptanan Hasta (%)	40 (17.3)	42 (37.8)	19 (8)	101 (17.5)	

Yaş gruplarına göre ÜSİ oranları arasında yapılan karşılaştırmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (χ^2 testi: $p < 0.05$).

Tablo 2. İlk ve Yineleyen Kültürlerden İzole Edilen *E. coli* Kökenlerinin Antibiyotiklere Direnç Durumu

	İlk İnfeksiyonda Direnç Oranı (%)	Yineleyen İnfeksiyonda Direnç Oranı (%)	**p Değeri
Ampisilin	(46.4)	(63.8)	<0.05
Amoksisilin-klavulanat	(28.1)	(48.6)	<0.05
TMP-SMZ	(32.3)	(47.2)	>0.05
Siprofloksasin	(8.4)	(44.4)	<0.05
Sefuroksim	(1.4)	(27.7)	<0.05
Seftriakson	Direnç yok	(9.7)	<0.05
Amikasin	(1.4*)	(2.7)	>0.05
İmipenem	Direnç yok	Direnç yok	-

* Orta düzeyde direnç
** Fisher'in kesin testi

amiglikozid direncini tanımlayabilmek için 120 µg'lık gentamisin diskleri kullanıldı.

İki kez tekrarlanan kültürlerinde kontaminasyon saptanan veya anlamlı bakteriüri olduğu halde tedavi gerektirecek bir predispozan faktörü bulunmayan yakınmasız ve pyürisiz hastalar izlem grubuna dahil edilmedi.

İstatistiksel değerlendirmeler, Windows için SPSS 10.0 paket programı kullanılarak, Pearson χ^2 ve Fisher'in kesin testi ile yapıldı.

Sonuçlar

İdrar kültürü ile kanıtlanan ÜSİ tanısı alan 101 hastadan 85'i en az bir, en fazla 32 günde olmak üzere ortalama 11.7 günde kontrol için başvurdu ve sonrasında düzenli olarak takibe geldi. Ortalama 6.67 (1-12) ay boyunca izleme alınan 85 hastanın 37'sinde (%43.5) yineleyen ÜSİ saptandı. Bu hastaların %30.5'i basit ÜSİ, %58.8'i komplike ÜSİ, %40'ı da gebes grubundandı.

İzleme alınan 85 hastanın ilk kültürlerinde, 71 *E. coli*, altı *K. pneumoniae*, üç enterokok, iki *Proteus mirabilis*, bir *Enterobacter* sp., bir *Staphylococcus saprophyticus* ve bir *Candida* sp. olmak üzere toplam 85 köken; yineleme atakları sırasında yapılan kültürlerde ise, 72 *E. coli*, altı *K. pneumoniae*, iki enterokok ve bir *Staphylococcus aureus* olmak üzere toplam 81 köken izole edildi.

İlk kültürden izole edilen 71 *E. coli* kökeninin 37'sinde (%52.1) hiçbir antibiyotiğe direnç saptanmazken, yineleyen ataklardan izole edilen 72 *E. coli* kökeninin 25'inde (%34.7) antibiyotik direnci görülmedi. Aradaki bu fark, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Fisher'in kesin testi: $p < 0.05$). Sonuç olarak, ilk atak ve yinelemelerden elde edilen toplam 143 *E. coli* kökeninin 62'sinde (%43.3) antimikrobiyal direnç saptanmazken, 79 (%55.2) kökende ampisiline, 55 (%38.4) kökende amoksisilin-klavulanata, 57

(%39.8) kökende TMP-SMZ'ye, 38 (%26.5) kökende siprofloksasine, 21 (%14.6) kökende sefuroksime, üç (%2) kökende amikasin ve yedi (%4,8) kökende seftriaksona direnç olduğu görüldü. Kökenlerin hiçbirinde imipeneme direnç saptanmadı. İlk ve yineleyen ataklardan elde edilen kökenler karşılaştırıldığında, tüm antibiyotiklere karşı belirgin derecede bir direnç artışı saptanmakla birlikte, bu artışın ampisilin, amoksisilin-klavulanat, siprofloksasin, sefuroksim ve seftriaksonda istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü. İlk ve yineleyen ataklarda izole edilen *E. coli* kökenlerinin antimikrobiyallere direnç durumları Tablo 2'de görülmektedir.

Hastalar basit, komplike ve gebe gruplarına ayrılarak incelendiklerinde ise birincil ve yineleyen infeksiyonlarda izole edilen *E. coli* kökenlerinin antibiyotik direnç durumları Tablo 3'te görülmektedir.

Takibe düzenli gelen 85 hastanın ilk kültürlerinde altı ve yineleyen kültürlerinde altı olmak üzere toplam 12 *K. pneumoniae* kökeni elde edildi. İlk infeksiyonlardan elde edilen kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde, bu kökenlerin tümünün (%100) ampisiline, beşinin (%83.3) amoksisilin-klavulanata, ikisinin (%33.3) TMP-SMZ'ye dirençli olduğu saptandı; diğer antibiyotiklere direnç görülmedi. Yinelemelerden elde edilen kökenlerin altısında (%100) ampisilin direnci, ikisinde (%33.3) ise amoksisilin-klavulanata, TMP-SMZ'ye ve seftriaksona karşı direnç olduğu saptandı. *Klebsiella* kökenlerinin hiçbirinde, sefuroksim, amikasin, siprofloksasin ve imipeneme direnç saptanmadı. İzole edilen *Klebsiella* kökenlerinin sayısının az olması nedeniyle, iki grup arasında istatistiksel karşılaştırma yapılmadı.

İzole edilen diğer mikroorganizmalara bakıldığında, tanımlanan tek *S. aureus* kökeninin penisiline ve oksasiline, *S. saprophyticus* kökeninin sadece penisiline, *Enterobacter*

Tablo 3. Hasta Gruplarına Göre İlk ve Yineleyen Kültürlerde Elde Edilen *E. coli* Kökenlerinin Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumları

Antibiyotikler	Basit		Komplike		Gebe	
	İlk Kültür (%)	Yineleme (%)	İlk Kültür (%)	Yineleme (%)	İlk Kültür (%)	Yineleme (%)
Ampisilin	(25.8)	(50)	(70.3)	(73.3)	(46.1)	(40)
Amoksisilin-Klavulanat	(16.1)	(50)	(48.1)	(51.1)	(15.3)	(20)
TMP-SMZ	(22.5)	(31.8)	(51.8)	(57.7)	(15.3)	(20)
Siprofloksasin	(3.2)	(36.3)	(18.5)	(53.3)	Direnç yok	Direnç yok
Sefuroksim	Direnç yok	(18.1)	Direnç yok	(33.3)	(7.6)	(20)
Seftriakson	Direnç yok	(13.6)	Direnç yok	(8.8)	Direnç yok	Direnç yok
Amikasin	Direnç yok	Direnç yok	Direnç yok	(4.4)	(7.6) ^{1,2}	Direnç yok
İmipenem	Direnç yok	Direnç yok	Direnç yok	Direnç yok	Direnç yok	Direnç yok

¹ Amikasine orta düzey direnç.

² Tek hastada amikasin direnci görüldü. Bu hastada yineleme olmadı. Bu nedenle yinelemelerde amikasin direncinden söz edilmedi.

kökeninin ise ampisiline, TMP-SMZ'ye ve amoksisilin-klavulanata karşı dirençli olduğu gözlemlendi. İzole edilen beş enterokok kökeninde %60 penisilin ve gentamisin, %20 siprofloksasin direnci; iki *P. mirabilis* kökeninde ise %50 ampisilin, amoksisilin-klavulanat ve TMP-SMZ direnci saptandı.

İrdeleme

ÜSİ'ler, halen polikliniklerde en sık karşılaşılan infeksiyon hastalıkları arasında bulunduğundan, antibiyotik kullanma nedenlerinin de en başında gelmektedirler. Sık kullanılan antibiyotiklere karşı hızla direnç gelişmesi, bu infeksiyonlarda kullanılacak antibiyotik sayısını giderek kısıtlamaktadır. Bakterilerin antibiyotiklere direnç oranlarının bölgesel farklılıklar göstermesi ve genel olarak bakterilerin antibiyotiklere dirençlerinin tüm dünyada artması nedeniyle, ÜSİ'lerde kültür ve antibiyogram sonuçlarının elde edilmesine kadar geçen sürede ampirik olarak kullanılacak etkin ve ucuz antibiyotik için seçimi için, o bölgede izole edilen etkenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları mutlaka bilinmelidir (10-12).

Bu çalışmada, ÜSİ tanısı alan ve ortalama 6.67 ay boyunca izlenen 85 hastada en sık izole edilen iki bakteri, hem ülkemizde, hem de diğer ülkelerde yapılan birçok çalışmada olduğu gibi, sırasıyla *E. coli* ve *K. pneumoniae* olmuştur. (6,19-21). Özellikle bu iki bakterinin antibiyotik direnç durumları, yukarıda belirtilen nedenlerle, ÜSİ ataklarında ilk seçenek antibiyotikleri belirleyebilmek açısından önem taşımaktadır. Çalışmada, ilk ve yineleyen ataklarda izole edilmiş olan *E. coli* kökenlerinin yarısından fazlasının, sık kullanılan antibiyotiklere yüksek düzeyde dirençli bulunmuş olması düşündürücüdür.

Geçmiş yıllarda, *E. coli*'nin etken olduğu ÜSİ'lerde ilk seçenek antimikrobiklerin ampisilin, birinci kuşak sefalosporinler ve TMP-SMZ olduğu bildirilmiş ve bu ilaçlar yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak yakın tarihte, dünyada ve

ülkemizde yapılan çok sayıda araştırmada, bu ilaçlara dirençli kökenlerin giderek çoğaldığı dikkati çekmektedir. İki ayrı çalışmada, Latin Amerika ülkelerinde, *E. coli* kökenlerinde TMP-SMZ'ye %43-74 gibi yüksek oranda direnç olduğu bildirilmiştir (22,23). Gelişmiş ülkelere bakıldığında ise bu direncin çok daha düşük oranlarda olduğu, fakat yıllar içinde artış gösterdiği dikkati çekmektedir. Örneğin, Kahlmeter (24,25) 17 ülkenin katıldığı uluslararası iki çalışmada, kadınlarda komplike olmayan ÜSİ'lerde etken olan *E. coli* kökenlerinde en yüksek direncin yaklaşık %30 ile ampisiline olduğunu belirtmiştir. Yine aynı çalışmada, siprofloksasin direnci ise %2.3-3 olarak saptanmıştır. Grüneberg (26), Londra Üniversite Hastanesi'nde 1971-1992 yılları arasındaki 22 yıllık dönemde, *E. coli*'deki TMP-SMZ direncinin, hastane dışı kökenlerde %0.8'den %18.4'e yükseldiğini bildirmektedir.

Ülkemizde ve bölgemizde yapılan çalışmalarda da, TMP-SMZ direncinin, bölgelere göre değişmek üzere, *E. coli*'de %29-68 (10,11,27-29,32-34), *K. pneumoniae*'de ise %20.6-49 (11,27,28,30-33) arasında bulunmuş olması, bu çalışmada elde edilen, sırasıyla %39.8 ve %33.3 oranlarını destekler niteliktedir. Benzer, hatta daha yüksek oranlar, ampisilin, ampisilin-sulbaktam ve amoksisilin-klavulanik asid için de geçerlidir (11,27-29,31-35). Bu oranların, henüz az gelişmiş ülkelerdeki oranlar kadar olmasa da gelişmiş ülkelerdeki direnç oranlarından çok daha yüksek oldukları aşikârdır.

Bu çalışmada olduğu gibi, ülkemize ait birçok başka araştırmada da, ÜSİ'de izole edilmiş olan etkenlerin en duyarlı oldukları antibiyotiklerin seftriakson, amikasin ve imipenem olduğu gözlemlenmektedir (11,27,28,31-33,35,36). ÜSİ sağaltımına ilişkin rehberlerde, TMP-SMZ direncinin %15-20'nin üzerinde olduğu bölgelerde, ilk tercih edilecek ilaçların fluorokinolonlar olduğu belirtilmektedir (37). Ülkemizde ve tüm dünyada kinolonlar, uzun yıllardan bu yana, belirtilen

nedenle ve kullanım kolaylığı açısından ÜSİ'lerin sağaltımında ilk seçenek ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Ancak, yapılan araştırmalar, fluorokinolonlara direncin her geçen gün biraz daha arttığını ortaya koymaktadır. Örneğin, aynı bölgede 1995 yılında yapılan bir çalışmada fluorokinolonlara direnç oranları *E. coli* için %5, *K. pneumoniae* için %6 olarak belirtilmiştir (28). Sunulan çalışmada, her ne kadar *K. pneumoniae* kökenlerinde kinolonlara direnç saptanmamışsa da, ilk epizodlarda direnç oranının *E. coli* için %8.4 olduğu, ilk ve yineleyen epizodlar birlikte ele alındığında ise oranın %26.5 gibi yüksek düzeylere ulaştığı görülmektedir. Özellikle kısa süreli veya düşük doz kinolon kullanımının, mutant kökenlerin seçilmesine yol açarak, bu direncin gelişmesine ve yaygınlaşmasına katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (38). Kinolonlara karşı bu denli yüksek oranda direnç gelişmiş olması, gelecekte ÜSİ'lerin sağaltımında ciddi sorunlar yaşayabileceğimizin bir göstergesidir.

Ancak 2005 yılında Arslan ve arkadaşları (39) tarafından yapılmış çok merkezli bir çalışmada elde edilen bulgular, geçmişte yüksek düzeyde direnç saptanmış ve artık ilk seçenek olarak önerilemeyen ilaçlara karşı zaman içinde direnç durumunun değişebileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada, *E. coli* kökenlerinde ampisiline direnç oranları yine yüksek (%51) bulunurken, TMP-SMZ'ye direncin, şaşırtıcı bir biçimde %6 olduğu saptanmıştır. TMP-SMZ'ye direnç oranlarındaki bu beklenmedik düşüşün, bu ilacın, yüksek direnç oranları nedeniyle uzun yıllardan bu yana ÜSİ sağaltımında tercih edilmemesine ve kullanımının azalmasına bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Bu bulgular, direncin dinamik bir süreç olduğunu ve rehberlerin, her yıl yeni değişimler doğrultusunda yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini açıkça göstermektedir.

Direnç gelişiminin, kullanılan sağaltım rejimi ile ilişkisini araştırmak amacıyla, ilk idrar kültürlerinden izole edilen üropatojenlerle, yinelemelerden elde edilen üropatojenler arasındaki antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Yineleyen infeksiyonlarda izole edilen kökenlerin tüm antibiyotiklere direncinde belirgin bir artış saptanmakla birlikte, bu artış özellikle siprofloksasin ve sefuroksimde olmuştur. Siprofloksasinde yaklaşık beş kat, sefuroksimde ise 20 kat olan bu artış, bu iki ilacın toplumda edinilmiş ÜSİ'lerin sağaltımında en sık tercih edilen ilaçlar olmasına bağlanabilir. Her ne kadar yineleyen atakların nüks mü yoksa yeni bir kökenle reinfeksiyon mu olduğunu kesin olarak ayırt etmek mümkün olmasa da, bu atakların bir kısmının, ilk infekte eden bakterinin antibiyotiklere direnç geliştirmesi sonucunda infeksiyonun nüksmesi şeklinde olduğu açıktır.

Bakterilerin antibiyotik dirençleri hasta gruplarına göre karşılaştırıldığında, basit ÜSİ grubunda izole edilen bakterilerin antibiyotiklere direncinin çok düşük oranda olduğu görülmektedir. Oysa, komplike ÜSİ grubunda elde edilen direnç kalıplarının, yineleyen infeksiyonlarda elde edilen oranlarla büyük bir benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Bu

nun nedeni, ÜSİ'ye zemin yaratan faktörlerin bulunduğu komplike ÜSİ grubundaki hastaların, sık ÜSİ geçirmeleri nedeniyle sık antibiyotik kullanmaları olabilir. Özellikle oral kullanılan antibiyotiklerin, dışkı florasında bulunan üropatojenler arasında dirençli kökenlerin gelişmesine neden olma riski vardır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen veriler, antibiyotiklere direncin sürekli bir değişim içinde olduğunu ortaya koymaktadır. Oral kullanım avantajı ve direnç oranının henüz yaygın olmaması nedeniyle, ülkemizde basit üriner infeksiyonların sağaltımında en uygun seçeneklerin halen siprofloksasin ve sefuroksim olduğu söylenebilir. Hatta son yıllarda, TM-SMZ'ye karşı direnç oranlarının gerilemiş olması nedeniyle, bu ilacın da yeniden ampirik kullanıma girmesi mantıklı gibi görünmektedir. Ancak, bu çalışmada ortaya konulduğu gibi, daha önce ÜSİ geçirmemiş kadınlardan izole edilen kökenlerin antibiyotik duyarlılıklarının, birden çok kez ÜSİ geçirenlerden elde edilen kökenlerin antibiyotik duyarlılığından çok farklı olması nedeniyle, yineleyen ÜSİ ataklarında idrar kültürü ve antibiyogram testi yapılmadan, hastanın, ilk atakta kullanılan antimikrobiyal ile kendi kendine üç günlük tedavi uygulaması (40) şeklindeki önerinin, yineleyen infeksiyonlarda tedavi başarısı açısından ne derece güvenilir olduğu bir kez daha gözden geçirilmelidir.

Kaynaklar

1. Raz R, Gennesin Y, Wasser J. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 152-6
2. Ünal S, Akalın HE. Üriner sistem infeksiyonları. In: Kanra G, Akalın HE, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1993: 167-89
3. Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 269-71
4. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 91-9
5. Uzun Ö. Gebelikte üriner sistem infeksiyonları. *İnfeks Hast Ser* 1999; 2(3): 172-6
6. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Suppl 1): 1-7
7. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol* 1999; 17: 415-20
8. Kocagöz S. Üriner sistem infeksiyonlarında direnç sorunu. In: Uzun Ö, Ünal S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları I*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001: 373-8
9. Reeves DS. Antimicrobial resistance surveillance: current initiatives are not enough. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 1
10. Şencan İ, Sevinç ME. Toplum kökenli üropatojen *Escherichia coli* izolatlarında antimikrobiyal direncin izlemi. *Klimik Derg* 2002; 15(3): 85-8
11. Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç. Yatan ve ayakta hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2002; 32: 69-74
12. Kunin CM, ed. *Urinary Tract Infections: Detection, Prevention and Management*. 5th ed. Baltimore MD: Williams and Wilkins,

- 1997: 305
13. Yaylı G, Oltan N, Ak Ö, Gençer S, Özer S. Üriner infeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında kotrimaksazol direnci. *Klinik Derg* 2000; 13(3): 86-7
 14. Akata F. Kadınlarda alt üriner sistem infeksiyonları. In: Uzun Ö, Ünal S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları I*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001: 329-41
 15. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 773-805
 16. Bilgehan H, ed. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 2. baskı. İzmir: Fakülteler Kitabevi, 1995: 375-84
 17. Nicolle LE. Urinary tract infection in long-term-care facility residents. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 757-61
 18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. M100 S5. Villanova, Pa: NCCLS, 2000
 19. Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 3(11): 513-29
 20. Koneman EW, Allen SD, William MJ, Schreckenberger PC, Winn WC, eds. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 136-47
 21. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001; 135: 41-50
 22. Casellas JM, Blanco MG, Pinto ME. The sleeping giant: antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 29-45
 23. Gales AC, Sader HS, Jones RN; SENTRY Participants Group (Latin America). Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44(3): 289-99
 24. Kahlmeter G. The ECO SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Suppl 1): 15-22
 25. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections; the ECO SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 69-76
 26. Grüneberg RN. Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities, 1971-92. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33(Suppl A): 1-8
 27. Yaylı G, Şahan ON, Göksoy Y. Polikliniğe başvuran hastalardan izole edilen üriner patojenlerde direnç ve empirik tedavi seçenekleri. *Klinik Derg* 1994; 7(1): 35-6
 28. Ulusoy S, Özkan F, Tünger A. İdrar yolu infeksiyonlarından soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. In: *II. Antimikrobik Kemoterapi Günleri* (2-4 Mayıs 1995, Antalya) *Bildiri Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1995: 60
 29. Temeltaş G, Gümüş B, Şener E. Üriner sistem infeksiyonlarında antibiyotiklere karşı gelişen direnç. In: *I. Genitoüriner İnfeksiyonlar Sempozyumu* (11-14 Ekim 2001, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Üroloji Derneği, 2001: 97
 30. Zarakolu P, Çöplü N, Güvener E. 1991 yılında idrar kültürlerinden izole edilen *Klebsiella* suşlarının antibiyotiklere invitro duyarlılığının incelenmesi [Özet]. *Ankem Derg* 1992; 6(2): 229
 31. Altındış M, Tanır HM. İdrar yolu infeksiyonu belirtileri olan kadınların idrar örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirilmesi ve izole edilen Gram negatif çomakların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2001; 31: 192-7
 32. Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2002; 33: 167-73
 33. Birengel S, Kolcu Z, Kurt H, Tekeli E. Üriner sistem infeksiyonu etkeni olan Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları [Özet]. In: *IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (3-8 Ekim 1999, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1999: 223
 34. Özenci MV, Kırdar S, Yüce A, Yuluğ N. Üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen *Escherichia coli* suşlarının sulbaktam-ampisilin ile klavulanik asit- amoksisilin duyarlılıklarının karşılaştırılması. *İnfeks Derg* 1999; 13(1): 71-3
 35. Özkütük A, Esen N, Yapar N. İdrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları [Özet]. In: *IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (3-8 Ekim 1999, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1999: 223
 36. Samastı M, Köksal F, Er E. Toplumdan kazanılmış idrar yolu infeksiyonu etkenlerinin antimikrobik maddelere duyarlılıkları. *Klinik Derg* 1996; 9(3):145-6
 37. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-58
 38. Gales AC, Jones RN, Gordon KA, et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 295-303
 39. Arslan H, Azap ÖK, Ergönül Ö, et al. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 914-8
 40. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001; 135: 9-16