

İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARININ KLİNİKTE SIKÇA KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ ORANLARININ ARAŞTIRILMASI

Investigation of Resistance Rates of Escherichia Coli Strains Isolated From Urine Cultures to Antibiotics Frequently Used in Clinics

Ayşegül TUNA¹ Ferhat ARSLAN¹ İlknur AKKUŞ¹ Eftal BÖKE¹ Ömer ŞAHİN¹
Birgül KAÇMAZ¹ Serdar GÜL¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada bölgemizde üriner enfeksiyonlara yol açan *E. coli* suşlarının klinikte sıkça kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranlarının tespit edilmesi ve bu bulguların ampirik antibiyotik tedavisinde yol gösterici olması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Haziran 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında ayaktan hastalardan alınan idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşları'nın antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix™ M50 bakteri identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testi otomatize sistemle çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 335'i kadın 99'u erkek hastadan izole edilmiş 434 *E. coli* suşu dahil edilmiştir. 434 suşun 43'ünün (%9.9) de genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ürettiği tespit edilmiştir. *E. coli* suşlarına karşı en yüksek direnç oranları florokinolonlar ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı saptanırken en düşük direnç oranları karbapenem, amikasin, fosfomisin ve nitrofurantoin karşı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmada elde edilen direnç oranları göz önüne alındığında basit sistiti olan hastaların ampirik ayaktan tedavileri için bölgemizde fosfomisin, nitrofurantoin ve TMP-SXT uygun tedavi seçenekleri olarak görülmektedir. Yüksek direnç oranları nedeniyle ampirik florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar üreten suşların tedavisinde de karbapenemler ve amikasin uygun tedavi seçenekleri olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, duyarlılık

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to determine the resistance rates of *E. coli* strains that cause urinary infections in our region against commonly used antibiotics in the clinic and to guide these findings in empirical antibiotic therapy.

Material and Methods: In the study, antibiotic susceptibility of *E. coli* strains isolated from urine cultures obtained from outpatients between June 2022 and June 2023 in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory of Kırıkkale University Medical Faculty Hospital was studied with BD Phoenix™ M50 automated system.

Results: A total of 434 *E. coli* strains isolated from 335 female and 99 male patients were included in the study. It was determined that 43 (9.9%) of 434 strains produced extended spectrum beta-lactamases. The highest resistance rates against *E. coli* strains were determined against fluoroquinolones and third-generation cephalosporins, while the lowest resistance rates were determined against carbapenems, amikacin, fosfomycin and nitrofurantoin.

Conclusion: Considering the resistance rates obtained in the study, fosfomycin, nitrofurantoin and TMP-SXT are seen as suitable treatment options in our region for the empirical outpatient treatment of patients with simple cystitis. Empirical use of fluoroquinolones should be avoided due to high rates of resistance. Carbapenems and amikacin are also seen as suitable treatment options in the treatment of extended spectrum beta-lactamases producing strains.

Keywords: *Escherichia coli*, extended spectrum beta-lactamases, sensitivity



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +905380270138
Geliş Tarihi / Received: 06.07.2023

Dr. Ayşegül TUNA
E-posta / E-mail: draaslan87@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 07.08.2023

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) enfeksiyonlar en sık görülen enfeksiyon hastalıkları arasındadır. ÜSE insidansı bimodal seyir göstermekte olup cinsel yönden aktif 15-24 yaş arası ve postmenopozal kadınlarda pik yapmaktadır (1,2). Kadınların %10-12'sinin yılda en az bir kez ÜSE geçirdiği tahmin edilmektedir (3). Üriner sistem enfeksiyonu etiyojisinde en sık etken *E. coli*'dir. Son iki dekatta *E. coli*'ye karşı tüm dünyada artan bir direnç paterni göze çarpmaktadır. Özellikle florokinolonlar ve trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-SMX) gibi tedavide sıklıkla kullanılan ajanlara karşı artan direnç oranları gözlenmektedir (4,5). Son yıllarda toplum kökenli *E. coli* suşlarında dahi genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretimi tedavide önemli bir sorun oluşturmaya başlamıştır (6). ESBL üreten suşlarda oral tedavi opsiyonları azalmakta, tedavi başarısızlığı artmakta, hastaneye yatış oranları ve tedavi maliyetleri de yükselmektedir (7,8).

Ayaktan hastalarda ÜSE tedavisi genellikle ayaktan ve ampirik oral antibiyotiklerle yapılmaktadır. Kadınlarda görülen basit sistitte rutin olarak idrar kültürü alınması da önerilmez. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA) basit sistit tedavisinde 3 gün TMP-SMX, 5 gün nitrofurantoin veya tek doz fosfomisin tedavisi önerirken Avrupa kaynaklı rehberler fosfomisin ve nitrofurantoini ilk seçenek olarak önermektedir (7,8). Üriner patojenlere karşı antibiyotik direnç oranları coğrafi olarak farklılıklar gösterebilmekte hatta aynı bölgedeki farklı hastanelerde farklı direnç paternleri gözlenebilmektedir. Aynı merkezde direnç oranlarında zaman içerisinde de değişiklikler olmaktadır. Bu nedenle özellikle üriner patojenlere karşı direnç oranları belirli zamanlarda tespit edilmeli, ampirik antibiyotik tedavisi bu veriler doğrultusunda planlanmalıdır.

Bu çalışmada biz de hastanemize ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinde üreyen *E. coli* suşlarının pratikte en sık kullandığımız antibiyotiklere karşı direnç oranlarını tespit ederek bu doğrultuda antibiyotik seçimine yön verebilmeyi amaçladık

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında Haziran 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında ayaktan hastalardan alınan kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşları dahil edilmiştir. Son altı ay içerisinde antibiyotik kullanımı olan hastalar, dirençli patojenlerle kolonize olduğu bilinen hastalar, tekrarlayan üriner enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bakterilerin tür tayini, antibiyotik direnç paternleri ve ESBL üretimini belirlemek için BD Phoenix™ M50 bakteri identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testi otomatize sistemi ile çalışılmıştır. Tanımlayıcı istatistik için "yüzde" değeri kullanılmıştır.

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 08.11.2023, karar no: 2023.10.04).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 434 suşun %77.2'si kadın (n=335), %22.8'i erkek (n=99) hasta örneklerine aitti. %9.9 (n=43) oranında ESBL üretimi tespit edilmiştir. Karbapenem tüm suşların duyarlı olduğu tek antibiyotik türü olarak saptanmıştır. Aminoglikozid grubundan amikasin % 1.38 (n=6) ile ikinci etkili antibiyotik olduğu gösterilmiştir. Suşların antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: E. coli suşlarının antibiyotiklere karşı direnç oranları

Antibiyotik	Duyarlı (n)	Dirençli (n)	Direnç oranı (%)	2014 Yılı Üropatojenik <i>E.coli</i> 'lerde direnç oranı (% - n) (12)
Amikasin	428	6	1.38	-
Ampisilin-sulbaktam	389	45	10.36	-
Fosfomisin	425	9	2.07	-
Siprofloksasin	344	90	20.73	18.2 - 6
TMP-SMX	375	59	13.59	21.2 - 7
Seftriakson	372	62	14.28	3 - 1
Nitrofurantoin	418	16	3.68	-
Sefksim	351	83	19.12	-
Piperasilin-tazobaktam	420	14	3.22	-
Meropenem	434	0	0	-

TARTIŞMA

Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve ülkemizde üriner enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan ajanlar olan florokinolonlar ve TMP-SMX'e karşı son on yılda direnç oranlarında belirgin artış mevcuttur (1). IDSA, matematiksel modelleme çalışmalarına dayanarak bir bölgede TMP-SMX'e karşı direnç oranı %20'nin üzerindeyse bu ajanın üriner enfeksiyonların ampirik tedavisinde kullanılmamasını tavsiye etmektedir. Diğer antimikrobiyal ajanlar için bu kadar net bir eşik değeri belirlenmemiştir ancak bazı rehberler florokinolonlara karşı direnç oranı %10'un üzerinde olduğunda bu ajanın piyelonefritin ampirik tedavisinde kullanılmamasını tavsiye etmemektedir (9,10). Ülkemizde yapılan çalışmalarda idrardan izole edilen E.coli suşlarında TMP-SMX'e karşı direnç oranları %21-60 arasında değişmektedir (11-13). Bizim çalışmamızda direnç oranı %13.59 olup Türkiye genelindeki direnç oranlarından düşüktür. Hastanemizde benzer hasta popülasyonunda 2014 yılında yapılan çalışmada bu oran %21.2 olup bu durum, aynı bölgedeki direnç paternlerinin zaman içerisinde değişebileceğini göstermektedir (12). Direnç oranının azalmasının sebebinin yüksek direnç nedeniyle bu antibiyotigin merkezimizde ampirik olarak kullanımının kısıtlanması olabileceği düşünülmektedir. Mevcut direnç oranlarıyla TMP-SMX bölgemizde sistit tedavisinde ampirik tedavi için uygun bir ajan haline gelmiştir.

Ülkemizde E. coli'ye karşı florokinolon direnci %7-41 arasında değişmektedir (11,14-18). Bizim çalışmamızda bu oran %20.73 olup Türkiye geneliyle benzerdir. Kinolonların uygunsuz ve yaygın kullanımı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan direnç oranlarına yol açmaktadır. Kinolonlar basit sistit tedavisinde birçok rehber tarafından ilk seçenek olarak önerilmemesine rağmen hekimler tarafından sıklıkla ve kontrolsüz olarak reçete edilmektedir. Mevcut direnç oranıyla florokinolonların bölgemizde piyelonefritin ampirik tedavisinde kullanımı uygun görünmemektedir. Ülkemizde E. coli suşlarında %42-64 arasında amoksisilin+klavulonat (AMC) direnci gözlenmektedir (11,14). Yüksek direnç oranları nedeniyle ülkemizde AMC üriner enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Çalışmamızda AMC'ye karşı saptadığımız %10 direnç oranı ortalamamızın altındadır ve bu durumun sebebinin ilacın azalan kullanımı olduğu düşünülmektedir.

Nitrofurantoin ve fosfomisin gerek yüksek etkinlik oranları, gerekse düşük yan etki profilleri nedeniyle üriner enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu ajanların oral yolla kullanılabilmesi de hastaların ayaktan tedavilerini mümkün kılmaktadır (9,19). Ülkemizde bu iki ajana karşı direnç oranları genellikle %10'un altındadır

(11,14). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da fosfomisine karşı %2.07, nitrofurantoinine karşı da %1.38 oranında direnç saptanmıştır. Bu bulgular bu iki ajanın bölgemizde sistitin ayaktan tedavisi için uygun ampirik tedavi seçenekleri olabileceğini göstermektedir.

Sefalosporinlerin, özellikle de üçüncü kuşak sefalosporinlerin üriner enfeksiyonlarda yaygın kullanımı bu ajanlara karşı ülkemizde direnç oranlarının artmasına sebep olmuştur (20). Oral verilebilmesi nedeniyle sefiksime de üriner enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılmakta ve ülkemizde bu ajana karşı da %20'nin üzerinde direnç saptanmaktadır (11,21-22). Bizim çalışmamızda seftriakson ve sefiksime karşı %14.28 ve %19.12 oranında direnç saptanmıştır. Hastanemizde 2014 yılında yapılan çalışmada %3 olarak tespit edilen seftriakson direncinin %14.28'e yükselmesi bölgemizde de artan direnç sorununu göstermektedir.

Aminoglikozitler, üriner sistemde bakteriyi yüksek oranda eradike edebildiği ve idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiği için üriner enfeksiyonlarda başarıyla kullanılmaktadır. Nefrotoksiteleri nedeniyle özellikle renal yetmezliği olan hastalarda kullanımları sınırlansa da dirençli enfeksiyonların tedavisinde düşük direnç profilleri nedeniyle tercih edilmektedirler (10,23-25). Bizim çalışmamızda da amikasinine karşı saptanan düşük direnç oranı bu ajanın bölgemiz için önemli bir alternatif olduğunu göstermektedir.

Enterobakterlerde ESBL üretimi dünyada ve ülkemizde önemli bir sorundur (26,27). Çalışmamızda da üretilen suşlarının %9.9'unun ESBL ürettiği saptanmıştır. Antibiyotik kullanım öyküsü, hastaneye yatış öyküsü gibi sebepler ESBL üretimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca Tursun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ESBL üreten enterobakteri insidansının muhtemelen artan antibiyotik kullanımına bağlı olarak kış aylarında arttığı gösterilmiştir (28). ESBL üreten suşlarda tedavi seçenekleri kısıtlı olmaktadır. Bu nedenle hastalarda en sık karbapenemler ve aminoglikozitler kullanılmaktadır. Ülkemizde ESBL üreten E. coli suşlarına karşı karbapenemler ve aminoglikozidler yüksek oranda etkili görünmektedir (1,14). Çalışmamızda karbapenem direnci saptanmamış olup amikasinine karşıda çok düşük düzeyde direnç saptanması bu ajanları bölgemizde ESBL üreten suşların tedavisinde uygun tedavi seçenekleri kılmaktadır.

Sonuç olarak bölgemizde direnç oranları göz önüne alındığında basit sistiti olan hastaların ampirik ayaktan tedavileri için fosfomisin, nitrofurantoin ve TMP-SXT uygun tedavi seçenekleri olarak görünmektedir. Yüksek direnç oranları nedeniyle ampirik florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır. ESBL üreten suşların tedavisinde de karbapenemler ve amikasin uygun tedavi seçenekleri olarak görülmektedir.

Çatışma Beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/planlama: AT, SG, EB; Analiz-yorum: SG, BK, İA, ÖŞ; Veri sağlama: İA, ÖŞ, FA; Yazım: AT, SG, FA, EB; Gözden geçirme ve düzeltme: AT, BK, İA, EB, FA; Onaylama: BK, ÖŞ

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 08.11.2023, Karar no: 2023.10.04).

KAYNAKLAR

1. Kaye KS, Gupta V, Mulgirigama A, et al. Antimicrobial resistance trends in urine escherichia coli isolates from adult and adolescent females in the united states from 2011 to 2019: Rising ESBL strains and impact on patient management. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):1992-1999.
2. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172.
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13.
4. Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM. In vitro antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2181-2183.
5. Critchley IA, Cotroneo N, Pucci MJ, Jain A, Mendes RE. Resistance among urinary tract pathogens collected in Europe during 2018. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:439-444.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2019.
7. Frazee BW, Trivedi T, Montgomery M, Petrovic DF, Yamaji R, Riley L. Emergency department urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae: Many patients have no identifiable risk factor and discordant empiric therapy is common. *Ann Emerg Med*. 2018;72(4):449-456.
8. Simmering JE, Tang F, Cavanaugh JE, Polgreen LA, Polgreen PM. The Increase in hospitalizations for urinary tract infections and the associated costs in the United States, 1998-2011. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofw281.
9. 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):e103-120.
10. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone, 2010:957-983.
11. Avcıoğlu F, Behçet M. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni Escherichia coli izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2020;50(3):172-177.
12. Gül S, Ecemiş E, Kaçmaz B, Kaygusuz S, Ayaşoğlu E, Kılıç D. İdrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Kırıkkale Üni Tıp Derg*. 2014;16(3):17-21.
13. Tekin A, Deveci Ö, Dal T ve ark. Üropatojen Escherichia coli izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği. *Ankem Derg*. 2012;26(2):61-68.
14. Duran H, Çeçen N, Atik T. İdrar kültüründen izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. *ANKEM Dergisi* 2020;34(2):41-47.
15. Arman D, Agalar C, Dizbay M, et al. Birinci basamak sağlık merkezlerinde toplum kökenli alt üriner sistem enfeksiyonları: Etkenler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2012;1:10.
16. Terek EG, Başoğlu TM. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Ege Tıp Derg*. 2013;52(3):136-140.
17. Yılmaz R, Karaaslan E, Özçetin M, Arslan B, Kılınc M, Kazancı NÖ. Çocuklarda idrar yolları enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Çağdaş Tıp Derg*. 2012;2(1):17-21.
18. Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Derg*. 2010;1(3):182-186.
19. Gupta K. Acute simple cystitis in females. <https://www.uptodate.com/contents/acute-simple-cystitis-in-females#H899949163>. Erişim tarihi:4.07.2023
20. Aktar GS, Ayaydın Z, Onur AR, Vural DG, Temiz H. Resistance rates against various antimicrobials in Escherichia coli strains isolated from urine samples. *Kocaeli Med J*. 2018;7(1):8-13.
21. Aşgın N, Kal Çakmaklıoğulları E. Karabük ilinde toplum kökenli pediatrik üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen E. coli suşlarının in-vitro antibiyotik direnç profili. *J Contemp Med*. 2017;7(3):241-245.
22. Çoban B, Ülkü N, Kaplan H, Topal B, Erdoğan H, Baskın E. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik dirençlerinin beş yıllık değerlendirmesi. *Türk Ped Arş*. 2014;49(2):124-129.
23. Karamanlıoğlu D, Yıldız PA, Kaya M, Sarı N. İdrar kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu β -laktamaz oluşturma sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klinik Derg*. 2019;32(3):233-239.
24. Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsüreççi Y, ve ark. Gram negatif idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç dağılımı: Tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2018;12(1):10-17.
25. Temoçin F, Köse H. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının genişlemiş spektrumlu betalaktamaz üretim oranları ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2018;32(3):79-86.
26. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 4:S341-345.
27. Ho PL, Yip KS, Chow KH, Lo JY, Que TL, Yuen KY. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: A prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66(1):87-93.
28. Tursun S, Arslan Z, Alpcan A, Gül S, Kandur Y. Clinical patterns and seasonal distribution of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in children. *Flora*. 2021;26(1):183-188.