

Karabük İli ve Çevresinde İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Escherichiacoli Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Antibiotic Susceptibility of Escherichia coli Strains Isolated From Urine Cultures in Karabuk Province and Surrounding Region

¹Cüneyt KURU, ¹Elçin KAL ÇAKMAKLIOĞULLARI

¹Karabük Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Karabük, Türkiye

Cüneyt Kuru: <https://orcid.org/0000-0002-8055-0891>

Elçin Kal Çakmaklıoğulları: <https://orcid.org/0000-0002-2497-207X>

ÖZ

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) bakteriyel enfeksiyonlar arasında en yaygın olanıdır ve bu enfeksiyonlarda en sık izole edilen etken *Escherichia coli* (*E.coli*)'dir. Biz bu çalışmada, idrar kültüründe *E.coli* üreyen suşların antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirerek bölgemiz için uygun ampirik tedavi seçeneklerini saptamayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Nisan 2016 - Aralık 2017 tarihleri arasında çeşitli poliklinik ve servislerden gönderilen 21488 idrar kültürü retrospektif olarak incelendi. İdrar kültürlerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri için Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistem kullanıldı. 1875 poliklinik ve 390 servis hastasından toplam 2265 *E.coli* suşu izole edildi.

Bulgular: Poliklinik hastalarından izole edilen suşların amikasinine %99,2, imipeneme %98,4, nitrofurantoin %97,6, meropeneme %97,3, fosfomisine %96,8 ve gentamisine %84,4; servis hastalarından izole edilenlerin ise amikasinine %99,1, imipeneme %96,6, fosfomisine %96,5, nitrofurantoin %95,7, meropeneme %93,1 ve gentamisine %82,2 oranında duyarlı oldukları saptandı.

Sonuç: Bölgesel antibiyotik direnç oranlarının izlenmesi ampirik tedaviye yön vermek açısından gereklidir. Böylece hem hastanın tedavisi etkin bir şekilde yapılacak hem de uygun olmayan ampirik tedaviden kaynaklanan zaman ve maliyet kaybının önüne geçilmiş olacaktır. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlara göre amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem, nitrofurantoin ve fosfomisinin bölgemizdeki üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde öncelikle tercih edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Ampirik tedavi, *Escherichia coli*, idrar kültürü, Karabük, üriner sistem enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: Urinary tract infections (UTI) are the most common bacterial infections and *Escherichia coli* (*E.coli*) is the most isolated pathogen from UTI. In this study we aimed to evaluate antibiotic susceptibility profiles of *E.coli* strains isolated from urine cultures and to determine appropriate alternatives of empirical treatment in our region.

Materials and Methods: In this study 21488 urine cultures of the patients who admitted to various departments between April 2016 and December 2017 were evaluated retrospectively. Automated system Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, USA) was used for identification and antibiotic susceptibility testing of bacteria obtained from urine cultures. A total of 2265 *E.coli* strains were identified belonging to 1875 outpatients and 390 inpatients.

Results: Antibiotic sensitivity rates were detected for *E.coli* isolated from outpatients as 99.2% to amikacin, 98.4% to imipenem, 97.6% to nitrofurantoin, 97.3% to meropenem, 96.8% to fosfomycin and 84.4% to gentamicin; from inpatients as 99.1% to amikacin, 96.6% to imipenem, 96.5% to fosfomycin, 95.7% to nitrofurantoin, 93.1% to meropenem and 82.2% to gentamicin.

Conclusion: Regional antibiotic resistance monitoring is essential in order to guide empirical therapy. Thus, the treatment of the patients will be done effectively and the loss of time and cost resulting from inappropriate empirical treatment will be prevented. In our study, we found that amikacin, gentamicin, imipenem, meropenem, nitrofurantoin and fosfomycin should be preferred for empirical treatment of urinary tract infections in our region.

Keywords: empirical therapy, *Escherichia coli*, Karabük, urine culture; urinary tract infection

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Cüneyt Kuru
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Demir Çelik Kampüsü, Balıklar Kayası Mevkii,
78050 KARABÜK
Tel: (0370) 415 87 00 /1847
Fax: (0370) 412 48 65
GSM: 0(530) 466 80 46
E-Mail: drcuneytkuru@gmail.com

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 21/02/2019
Kabul Tarihi/ Accepted: 19/06/2019
Online Yayın Tarihi/ Published: 31/03/2020

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) poliklinik ve servis hastalarında en sık karşılaşılan enfeksiyonlardandır. *Enterobacteriaceae* ailesinden Gram negatif bakteriler sıklıkla ÜSE nedeni olmakla birlikte en sık karşımıza çıkan etken *Escherichia coli* (*E.coli*)'dir.¹⁻³ ÜSE tedavisinde sefalosporinler, trimetoprim-sulfametoksazol ve kinolonlar gibi antibiyotiklerin ampirik kullanımı oldukça yaygındır.⁴ Bununla birlikte dünyada ve ülkemizde antibiyotiklere karşı gittikçe artan bir di-renç olduğu görülmektedir.^{5,6}

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, bir yöredeki üriner enfeksiyonlarda etkenlerin ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesinin gerektiğini bildirmektedir.⁷ Ampirik tedavide tercih edilecek antibiyotiğin doğru seçilebilmesi tedavi başarısını önemli ölçüde arttıracaktır. Bunu sağlayabilmek için bölgede en sık ÜSE nedeni olan etkenin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranlarının belirlenmesi gerekir.

Biz bu çalışmada, Karabük ili ve çevresinden hastanemize başvuran hastaların idrar kültür sonuçlarını retrospektif olarak inceleyip *E.coli* üreyen suşların antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirerek bölgemizde antibiyotik direnç profilini saptamayı ve ampirik tedavi başarılarında literatüre ışık tutmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında, çeşitli poliklinik ve servislerden gön-derilen idrar örneklerinde anlamlı üremesi saptanan *E.coli* suşları çalışmaya dahil edildi. Sonuçlar poliklinik ve servisten gönderilen idrar kültür istemine göre ikiye ayrıldı. Her iki grup için in-vitro antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak incelendi. Poliklinik ve servis hastalarından izole edilen *E.coli* suşları için antibiyotik duyarlılık oranları yüzde olarak hesaplandı. Çalışma için Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Tarih: 31.10.2018 No: 10/3).

İdrar örnekleri %5 koyun kanlı agar (Becton Dickinson, ABD) ve Eosine Methylene Blue (EMB) agara (Becton Dickinson, ABD) 0.01 ml hacmindeki özelerle ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Tek tür ve $\geq 10^5$ cfu/ml üremesi olan örnekler değerlendirmeye alınmıştır. Üreyen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics,

ABD) otomatize sistem kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.⁸

BULGULAR

Çalışmamızda Nisan 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında poliklinik hastalarından 17079, servis hastalarından 4409 olmak üzere toplamda 21488 idrar kültürü sonucu incelendi. Poliklinik hastalarına ait 2921 üremenin 1875'inde (%64,2); servis hastalarına ait 1022 üremenin 390'unda *E.coli* (%38,2) saptandı. Servis hastalarında saptanan antibiyotik duyarlılık oranları tüm antibiyotiklerde poliklinik hastalarına göre düşük olarak bulundu (Tablo 1).

Poliklinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarının invitro antibiyotik duyarlılıkları sırasıylaamikasin (%99,2), imipenem (%98,4), nitrofurantoin (%97,6), meropenem (%97,3), fosfomisin (%96,8), gentamisin (%84,4), siprofloksasin (%77,5), sefepim (%74), seftriakson (%73,5), trimetoprim/sulfometoksazol (%70,1), sefiksim (%69,4), norfloksasin (%62,2), amoksasilin/klavulanik asit (%61) ve ampisilin (%41) olarak bulundu (Sekil 1). Servis hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarının invitro antibiyotik duyarlılıkları ise sırasıyla amikasin (%99,1), imipenem (%96,6), fosfomisin (%96,5), nitrofurantoin (%95,7), meropenem (%93,1), gentamisin (%82,2), trimetoprim/sulfometoksazol (%69,5), siprofloksasin (%58,5), sefepim (%54,3), seftriakson (%50,9), norfloksasin (%50,9), sefiksim (%47), amoksasilin/klavulanik asit (%43), ampisilin (%28) olarak bulundu (Sekil 2).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bakteriyel enfeksiyonlar arasında ilk sırayı alan ÜSE'lerinde en sık izole edilen etken *E.coli*'dir.⁹ ÜSE şikayetleri ile başvuran hastalara anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal idrar analizlerine göre sıklıkla idrar kültürü istenmeden ya da kültür istenilen hastaların sonuçlarının çıkması beklenmeden ampirik tedavi başlanmaktadır.¹⁰ Bölgedeki direnç profilini bilmeden başlanan uygunsuz ampirik tedavi sıklıkla zaman ve para kaybına neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda tüm yaş gruplarında ÜSE'de en sık izole edilen bakteri-nin *E.coli* olduğu belirtilmektedir.¹¹⁻¹⁴ Tosun ve ark. yaptıkları çalışmada ayaktan hastalarda % 66,1, yatan hastalarda ise % 39,8 olarak en sık *E.coli* saptamışlardır.¹⁵ Bizim yaptığımız çalışmada da poliklinik hastalarında % 64,2 servis hastalarında ise %38,2 olarak en sık

E.coli izole edilmiş olup verilerimiz literatürle uyum sağlamaktadır.

Ampirik tedaviye başlanacak antibiyotiğin direnç profilinin %20'nin altında olması önerilmektedir.¹⁶ Bizim yaptığımız çalışmada poliklinik ve servis hastalarında amikasin, imipenem, nitrofurantoin, meropenem, fosfomisin ve gentamisin direnç oranları %20'nin altında bulundu. Fosfomisin üriner sistem patojenlerinin çoğuna etkili bakterisid bir ajan olup, idrarda kısa sürede ulaştığı yüksek konsantrasyon nedeniyle komplike olmayan sistitin ampirik tedavisinde endikedir.^{17,18} Yaşar ve ark. yaptıkları çalışmada genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) üreten ve üretmeyen *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığını yüksek oranda bulmuşlardır (%95; %98). Böylece fosfomisinin toplum kökenli ve kinolon direnci olan GSBL pozitif *E.coli* suşları saptanmış hastaların ayaktan tedavisinde uygun bir seçenek olabileceği belirtilmiştir.¹⁸ Deveci ve ark. yaptıkları çalışmada ise fosfomisin direncini %0 olarak bulmuşlardır.¹⁹ Bizim yaptığımız çalışmada poliklinik hastalarında bu oran %96,8 servis hastalarında ise %96,5 duyarlılık ile yapılan çalışmalara benzer bulunmuştur.

Duman ve ark. yatan ve ayaktan hasta grubunda etkili antibiyotikleri amikasin ve imipenem olarak tespit etmişlerdir. Bu durum karbapenemlerin GSBL pozitif *E.coli*'lere karşı dirençli olmalarına ve amikasinin ise geçmişe göre daha az kullanılmasına bağlanmıştır.²⁰ Bizim yaptığımız çalışmada da benzer olarak amikasin ve karbapenemler hem poliklinik hem de servis hastalarında yüksek duyarlılıkta bulunmuştur.

Bayram ve ark.'nın²¹ yaptığı çalışmada nitrofurantoin duyarlılığı GSBL pozitif suşlarda % 82, negatiflerde ise %90 bulunmuştur. Nitrofurantoinin son yıllarda kullanımı azalmış olsa da diğer antibiyotiklerin direnç oranlarındaki artış göz önünde bulundurulduğunda fosfomisin ve amikasin ile birlikte tekrar kullanımı gündeme gelmiştir.²¹ Alos ve ark. İspanya'da yaptıkları çalışmada komplike olmayan ÜSE'de nitrofurantoin direncini %0 olarak bulmuşlardır.⁷ Bizim yaptığımız çalışmada da poliklinik ve servis hastalarında saptanan yüksek nitrofurantoin duyarlılık oranları dikkat çekicidir.

Toplum kaynaklı ÜSE'lerin tedavisinde, trimetoprim/sulfametoksazol, siprofloksasin, penisilinler, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdir.²² Yaptığımız çalışmada bu antibiyotiklerin direnç oranları %20'nin üzerinde olup ampirik tedavi için uygun olmadıkları saptan-

mıştır. Sefalosporinlere karşı tespit edilen yüksek direnç oranlarının GSBL pozitif *E.coli* suşlarındaki artışın sonucu olduğu düşünülmektedir. Ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit, trimetoprim/sulfametoksazol ve siprofloksasine karşı saptanan yüksek direnç oranları ampirik tedavide sıklıkla kullanımlarının bir sonucu olabilir.^{5,23,24} Çalışmamızda antibiyotik duyarlılıkları servis hastalarında daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu durum servis hastalarında geniş spektrumlu antibiyotiklerin tercih edilmesi ya da daha dirençli suşlarla enfekte olmaları nedeniyle açıklanabilir.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, bir yöredeki üriner enfeksiyonlarda etkenler ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesinin gerektiğini bildirmektedir.⁷ Aykan ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizde, üriner sistem enfeksiyon etkeni *E.coli*'lerin antibiyotik direnç profillerinin coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. Bölgeler arasındaki bu oran değişikliklerinin, epidemiyolojik faktörler, enfeksiyon kontrol önlemleri, antibiyotiklerin kullanım sıklığı ve kullanım politikaları ile ilgili olabileceği söylenmiştir.⁵ Her bölge hatta il ve hastanelere göre antibiyotik direnç profillerinin periyodik olarak belirlenmesi ve tedavilerin buna uygun olarak düzenlenmesi ile tedavide zaman ve maliyet kaybının engelleneceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak poliklinik hastalarında fosfomisin ve nitrofurantoinin; servis hastalarında ise amikasin, imipenem, fosfomisin, nitrofurantoin, meropenem ve gentamisinin bölgemizdeki üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde öncelikle tercih edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Etik Komite Onayı: Çalışmamız Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 31.10.2018, karar no: 10/3) tarafından onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir – C.K., E.K.Ç.; Denetleme - C.K., E.K.Ç.; Malzemeler - C.K., E.K.Ç.; Veri toplama ve işleme - C.K., E.K.Ç.; Analiz ve yorum - C.K., E.K.Ç.; Yazıyı yazan - C.K., E.K.Ç.
Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Ethics Committee Approval: Our study was approved by the Karabuk University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 31.10.2018, decision no: 10/3).

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

Author Contributions: Concept - C.K., E.K.Ç.; Supervision - C.K., E.K.Ç. ; Materials - C.K., E.K.Ç.; Data Collection and Processing - C.K., E.K.Ç.; Analysis and Interpretation - C.K., E.K.Ç.; Writing - C.K., E.K.Ç.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

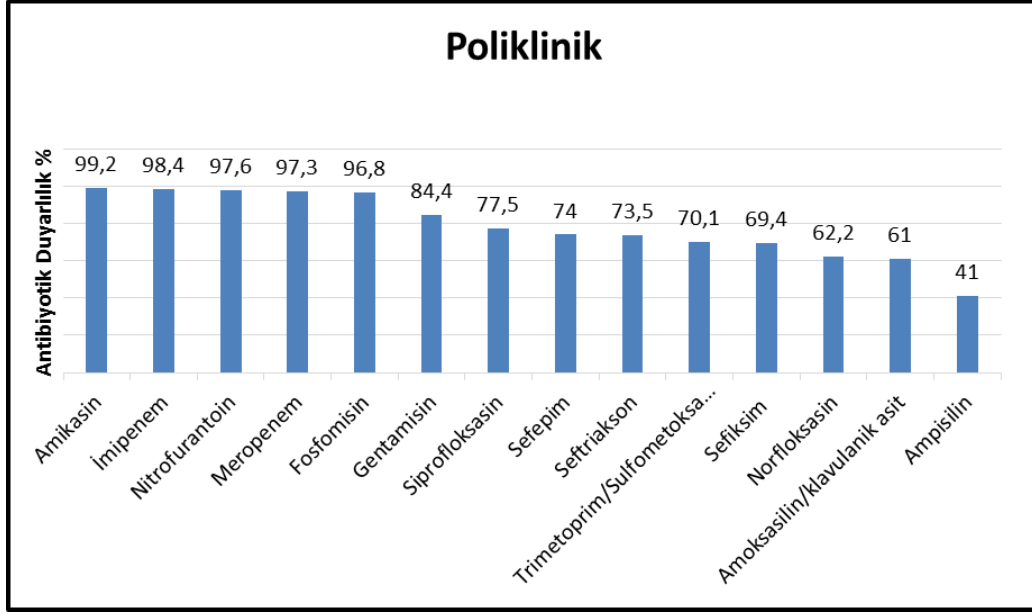
KAYNAKLAR

- Doğru A, Karatoka B. The resistance rates of urinary tract infections: Our data from year 2010. Turkish journal of urology. 2013;39 (4):237-243.
- Çalışkan E, Dede A. Ayaktan başvuran hastalarda üriner sistem enfeksiyonuna 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.
- Schito GC, Naber KG, Botto H et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009;34(5):407-413.
- Wagenlehner FM, Wullt B. Antimicrobials in urogenital infections. International Journal of Antimicrobial Agents. 2011;38S:3-10.
- Aykan ŞB, Ciftci İH. Türkiye’de İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu: Bir Meta-Analiz. Mikrobiyol Bul. 2013;47(4): 603-618.
- Hoban DJ, Nicolle LE. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009–2010. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2011;70(4):507-511.
- Alos JJ, Serrano MG. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. Clin Microbiol Infect. 2005;11:199-203.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0;2016.
- Allocati N, Masulli M. *Escherichia coli* in Europe: An Overview. Int J Environ Res Public Health. 2013;10(12):6235-6254.
- Rosenberg M. Pharmacoeconomics of treating uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents.1999;11:247-251.
- Demirtürk N, Demirdal T. İdrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2005;35:103-106.
- Eroğlu M, Koçoğlu E. Toplum kaynaklı erişkin üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları: geriye dönük çalışma. Türk Üroloji Derg. 2007;33(1):100-103.
- Kıbar F, Yaman A. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2004;34:162-170.
- Aşgın N, Çakmaklıoğulları EK. In-vitro antibiotic resistance profile of *E.coli* strains isolated from community-acquired paediatric urinary tract infections in Karabuk province. J Contemp Med. 2017;7(3):241-245.
- Tosun AI, 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.
- Gupta K, Hooton TM, Naber K 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):103-120.
- Falagas ME, Giannopoulou KP. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. Clin Infect Dis. 2008;46(7):1069-1077.
- Yaşar KK, Pehlivanoğlu F. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. ANKEM Derg. 2011;25(1):12-16.
- Deveci Ö, Yula E. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. Dicle Tıp Derg. 2011;38 (3):298-300.
- Duman Y, Güçlüer N. *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu-beta-laktamaz (GSBL) varlığı. Fırat Tıp Derg. 2010;15(4):197-200.

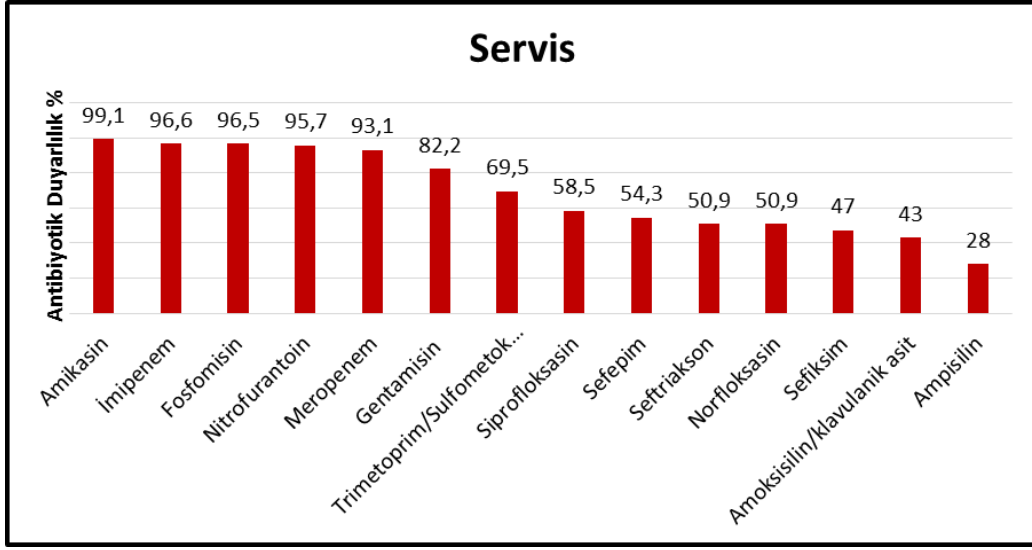
21. Bayram Y, Eren H. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif Escherichia coli suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni. ANKEM Derg. 2011;25(4):232-236.
22. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:1487-1488.
23. Mengeloğlu FZ, Demircan F. İdrar kültürlerinden soyutlanan Escherichia coli izolatlarının fosfomisine karşı in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2011;25(2):99-102.
24. Afşar İ, Gönül B. Escherichia coli'nin klinik izolatlarının fosfomisin trometamol ve diğer antibiyotiklere in-vitro duyarlılığı. ANKEM Derg. 2005;19(2):77-79.

Tablo1.Servis ve poliklinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarının in-vitro antibiyotik duyarlılık oranları (%).

Antibiyotik	Duyarlılık oranları (%)	
	Poliklinik	Servis
Ampisilin	41	28
Amoksisilin/klavulanik asit	61	42,7
Amikasin	99,2	99,1
Gentamisin	84,4	82,2
Sefksim	69,4	47
Seftriakson	73,5	50,9
Sefepim	74	54,3
Siprofloksasin	77,5	58,5
Norfloksasin	62,2	50,9
Nitrofurantoin	97,6	95,7
Fosfomisin	96,8	96,5
Trimetoprim/Sulfometoksazol	70,1	69,5
İmipenem	98,4	96,6
Meropenem	97,3	93,1



Şekil 1. Poliklinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarının in-vitro antibiyotik duyarlılıkları.



Şekil 2. Servis hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarının in-vitro antibiyotik duyarlılıkları.