



# Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. ve Antimikrobiyal Dirençleri

*Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella spp. in Community-Acquired Urinary Tract Infections and Their Antimicrobial Resistance*

Arzu Şenol<sup>1</sup> , Yusuf Yakupoğulları<sup>2</sup> , Feray Ferda Şenol<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

<sup>3</sup>Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Elazığ, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) üretimi, Gram-negatif patojenlerde görülen en önemli antimikrobiyal direnç mekanizmasıdır. Bu çalışmada, toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ'ler)'nden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. türlerinde GSBL üretim sıklığı ve antibiyotik direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Bu geriye dönük kesitsel araştırmada, toplum kökenli ÜSİ tanısı konulan 520 hastanın idrar kültüründe üreyen *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarına ait GSBL üretimi ve antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları saptanmış ve suşların GSBL üreticisi olup olmama durumuna göre antibiyotik direnç sıklıklarındaki değişimler karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Toplam 220 hastada *E. coli* ve 38 hastada *Klebsiella* spp. üremiştir. İzolatların GSBL oluşturma sıklığı sırasıyla %40 ve %47.4, karbapenem direnci oranı ise %3.1 olarak bulunmuştur. İzolatların en fazla dirençli olduğu antibiyotikler amoksisilin-klavulanat (%46), siprofloksasin (%44.9) ve seftriakson (%42.2) olarak; en az dirençli oldukları ilaçlar ise kolistin (%0.3), fosfomisin (%1.5), amikasin (%3.1) ve nitrofurantoin (%4.2) olarak saptanmıştır. GSBL üreten suşlarda, kolistin, nitrofurantoin ve fosfomisin dışında araştırılan tüm antibiyotiklere istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha yüksek direnç bulunmuştur.

**Sonuçlar:** Bu çalışmada, toplum kökenli izolatların neredeyse yarısının GSBL üreticisi olduğu ve bu suşların karbapenemler ve kolistin gibi son seçenek antibiyotikler de dahil olmak üzere birçok antibiyotiğe karşı direnç kazandığı gösterilmiştir. *E. coli* ve *Klebsiella* spp. gibi toplum kökenli ÜSİ'lerdeki en sık patojenlerin antimikrobiyal direnç oranlarının artışı engellemek için tedavilerinin mümkün olduğunca duyarlılık testi sonuçlarına göre planlanması gerekmektedir.

## Abstract

**Objective:** Production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) is the most important antimicrobial resistance mechanism among Gram-negative pathogens. In this study, ESBL frequency and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolated from community-acquired urinary tract infections (UTIs) are investigated.

**Methods:** In this retrospective cross-sectional study, ESBL rates and the results of antimicrobial susceptibility tests were determined for *E. coli* and *Klebsiella* spp. grown in the urine cultures of 520 patients with community-acquired UTI, and the changes in the antimicrobial resistance rates of the isolates were compared in terms of ESBL production.

**Results:** *E. coli* had grown in 220 samples and *Klebsiella* spp. in 38 samples. ESBL production frequencies of the isolates were found as 40% and 47.4%, respectively, and the rate of carbapenem resistance was found as 3.1%. Among the isolates, the highest resistance was found for amoxicillin-clavulanate (46%), ciprofloxacin (44.9%), and ceftriaxone (42.2%), while the lowest resistance was found for colistin (0.3%), fosfomycin (1.5%), amikacin (3.1%), and nitrofurantoin (4.2%). In ESBL-producers, significantly higher resistance was found for all antibiotics studied, except colistin, nitrofurantoin and fosfomycin.

**Conclusions:** In this study, it was shown that almost half of the community-acquired isolates were ESBL-producers, and these isolates had acquired resistance against many antimicrobials including the last resorts such as carbapenems and colistin. To reduce the progress of resistance rates in *E. coli* and *Klebsiella* spp. which are the most common pathogens in community-acquired UTIs, their therapies should be planned according to the results of susceptibility tests as much as possible.

**ORCID iDs of the authors:** A.Ş. 0000-0002-8537-0195; Y.Y. 0000-0002-5545-3467; F.F.Ş. 0000-0003-4705-5757

**Cite this article as:** Şenol A, Yakupoğulları Y, Şenol FF [Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in community-acquired urinary tract infections and their antimicrobial resistance]. *Klimik Derg.* 2020; 33(2): 163-8. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Arzu Şenol, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

E-posta / E-mail: asenol2017@gmail.com

(Geliş / Received: 5 Nisan / April 2020; Kabul / Accepted: 22 Temmuz / July 2020)

DOI: 10.5152/kd.2020.34

Klimik Dergisi. 2020; 33(2): 163-8.

**Anahtar Sözcükler:** Üriner sistem infeksiyonları, genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.

Klimik Dergisi. 2020; 33(2): 163-8.

**Key Words:** Urinary tract infections, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.

## Giriş

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ'ler), toplumda yaklaşık %20 oranında görülen ikinci veya üçüncü en sık infeksiyon hastalığıdır (1,2). Her yıl dünyada 150 milyondan fazla kişinin bu hastalığa yakalandığı öngörülmektedir (3). Birçok bakteri türü ve mantar, ÜSİ'ye neden olmakla birlikte *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'nin bu infeksiyonların yaklaşık %90'ına yol açtığı bildirilmektedir (4).

Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar (GSBL'ler), orijinal olarak *Enterobacteriaceae* üyelerinde görülen, penisilinleri, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize eden transfer edilebilir  $\beta$ -laktamazlardır (5). Bu enzimleri üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'ye karşı kullanılacak en etkili  $\beta$ -laktam karbapenemlerdir. Karbapenemler, birçok Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriye karşı yüksek etkinlik göstermektedir. Karbapenem tüketimi son 30 yılda önemli ölçüde artmış ve *Enterobacteriaceae* türlerinde karbapenem direnci yaygın hale gelmiştir (6). Günümüzde, böylesi dirençli bakterilerin oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde kolistin yaygın olarak kullanılmaya başlanmış, ancak son 10 yılda yükselen kolistin direnci, tedavisi güç infeksiyonları beraberinde getirmiştir (7). Türkiye, GSBL sıklığı yüksek ülkelerden biridir. Hastane kaynaklı ÜSİ'lerin yarısından fazlasının ve toplum kökenli infeksiyonların yaklaşık 1/4'ünün GSBL-pozitif *E. coli* veya *Klebsiella pneumoniae* tarafından oluşturulduğu bildirilmiştir (4,8). Bu tür dirençli patojenlere karşı etkili olabilecek yeni antimikrobiklerin geliştirilememiş olması ve bu suşların neden oldukları yüksek mortalite ve morbidite, GSBL ve karbapenem direncinin kontrol altına alınmasını daha da önemli bir konu haline getirmiştir.

Toplum kökenli infeksiyonlarda GSBL ve karbapeneme dirençli türlerin sürveyansı, sorunun büyüklüğünün belirlenmesine, önleyici girişimlerin planlanmasına ve kullanılacak alternatif tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır. Ülkemizdeki hastanelerde GSBL üreten ve karbapeneme dirençli etkenlerin sıklığı hakkında yeterli sayılabilecek çalışmalar olmasına rağmen toplum kaynaklı infeksiyonlardaki durum hakkında göreceli az veri bulunmaktadır. Bu çalışmada, yaklaşık 16 aylık bir dönemde bir şehir hastanesine başvuran yetişkin hastalarda toplum kökenli ÜSİ etkeni olarak izole edilmiş *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'de GSBL ve karbapenem direnci sıklığının saptanması ve bu etkenlerin duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz veriler, ülkemizde daha önce farklı yerlerde saptanan direnç sıklıklarıyla karşılaştırılarak mevcut rehberlerde bildirilen ampirik tedavi önerileri değerlendirilmiştir.

## Yöntemler

**Çalışma tasarımı:** Geriye dönük kesitsel bir araştırma olarak dizayn edilen bu çalışma, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi'nde yapılmıştır. Bu hastane, 1038 yataklı bir üçüncü düzey sağlık kurumu olup yıllık 1 755 639 hasta muayenesi ve 45 312 hasta yatışı yapılmaktadır. Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan

uygunluk onayı alınmıştır (11.04.2019/97132852; Karar No: 21).

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne 1 Ocak 2018 ile 30 Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran hastalar arasında ÜSİ semptomları bulunan ve idrar mikroskopisinde  $\geq 10$  lökosit/ml olan yetişkinlerin verileri incelendi. İdrar kültüründe en az  $10^4$  koloni oluşturan birim (KOB)/ml üremesi anlamlı bakteriüri olarak kabul edildi. Toplumda gelişen veya hastaneye yatışın ilk 48 saatinde ortaya çıkan ÜSİ'ler toplum kökenli ÜSİ olarak tanımlandı (9). Son bir ayda hastaneye yatış öyküsü olan hastaların verileri çalışmadan dışlandı. Bir hastada aynı tür tarafından oluşturulan birden çok üremelerde sadece bir izolata ait veriler çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, kan beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi.

**Kültür, tanımlama ve duyarlılık testleri:** Hastalardan sabah ilk idrarın orta kısmı steril vidalı kapaklı kaplara alınarak laboratuvara ulaştırıldı. Bu örneklerden koyun kanlı agar ve eozin-metilen mavisi (EMB) agarı (Oxoid, Basingstoke, Birleşik Krallık) besiyerlerine ekim yapılarak 18-24 saat  $35^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildi. Yapılan değerlendirmede, anlamlı üreme olan örnekler tanımlama ve duyarlılık testlerine alındı.

Üreyen bakterilerin tanımlamaları, antimikrobiyal duyarlılıkları, GSBL ve karbapenem direnci incelemeleri, MicroScan WalkAway 96 (Beckman Coulter, Brea, CA, ABD) otomatize bakteri tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık cihazında EUCAST kriterleri kullanılarak gerçekleştirildi. Suşların kolistine duyarlılıkları EUCAST önerileri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle araştırıldı. Kolistin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  olan suşlar kolistine dirençli olarak kabul edildi (9).

**İstatistiksel değerlendirme:** Hastalara ait veriler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student t-testiyle; kategorik verilerin analizi ise  $\chi^2$  testiyle yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar IBM SPSS Statistics for Windows. Version 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirildi. Yapılan karşılaştırmalarda p değeri 0.05'ten küçük olan değişkenler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Yaklaşık 16 aylık dönemde 520 hastaya toplum kökenli ÜSİ tanısı konuldu. Bunlardan idrar kültüründe *E. coli* veya *Klebsiella* spp. üreyen 258 hastanın yaş ortalaması  $56.3 \pm 19.4$  yıl; cinsiyet dağılımları ise 77 (%29.8) erkek ve 181 (%70.2) kadındı. Hastaların ortalama beyaz küre sayısı  $8983 \pm 3717/\text{ml}$ , eritrosit sedimentasyon hızı  $32.2 \pm 20.3$  mm/saat ve serum CRP değerleri  $40.9 \pm 66.7$  mg/dl olarak ölçüldü.

Çalışılan hastaların 314 (%60)'ünde anlamlı üreme saptandı. Bunlardan 220 (%70)'si *E. coli*, 38 (%12.1)'i *Klebsiella* spp. (37 *K. pneumoniae*, 1 *K. ozaenae*), 10 (%3.1)'u *Pseudomonas* spp., 10 (%3.1)'u *Enterococcus* spp., 8 (%2.5)'i *Can-*

**Tablo 1. Genişlemiş Spektrumlu  $\beta$ -Laktamaz-Pozitif ve -Negatif *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. Suşlarında Antibiyotik Direnç Oranları**

Antibiyotik	<i>Escherichia coli</i>			<i>Klebsiella</i> spp.			Toplam Sayı (%)
	Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamaz		p	Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamaz		p	
	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)		Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)		
Siprofloksasin	80 (90.9)	18 (13.6)	<b>0.01</b>	16 (88.9)	2 (10)	<b>0.01</b>	116 (44.9)
Amoksisilin-Klavulanat	88 (100)	10 (7.6)	<b>0.01</b>	18 (100)	2 (10)	<b>0.01</b>	118 (46)
Seftriakson	88 (100)	2 (1.5)	<b>0.01</b>	18 (100)	1 (5)	<b>0.01</b>	109 (42.2)
Piperasilin-Tazobaktam	28 (31.8)	0	<b>0.01</b>	6 (33.3)	0	<b>0.01</b>	34 (13.1)
Meropenem	6 (6.8)	0	<b>0.01</b>	2 (11.1)	0	0.16	8 (3.1)
İmipenem	6 (6.8)	0	<b>0.01</b>	2 (11.1)	0	0.16	8 (3.1)
Amikasin	6 (6.8)	0	<b>0.01</b>	2 (11.1)	0	0.16	8 (3.1)
Kolistin	0	0	0.32	1 (5.6)	0	0.33	1 (0.3)
Nitrofurantoin	5 (5.7)	2 (1.5)	0.25	2 (11.1)	2 (10)	1.00	11 (4.2)
Fosfomisin	2 (2.3)	0	0.16	1 (5.6)	1 (5)	1.00	4 (1.5)
Kotrimoksazol	51 (57.9)	24 (18.1)	<b>0.03</b>	12 (66.6)	5 (25)	0.09	92 (35.6)

*didia albicans*, 6 (%1.9)'sı *Staphylococcus saprophyticus*, 6 (%1.9)'sı *Enterobacter cloacae* ve geri kalan 16 izolat ise farklı bakteri türlerine ait üremelerdi.

İzole edilen *E. coli* suşlarının 88 (%40)'i ve *Klebsiella* spp. suşlarının 18 (%47.4)'i GSBL üreticisi; 6 (%2.7) *E. coli* ve 2 (%5.2) *Klebsiella* spp. suşu ise karbapeneme dirençli idi. *E. coli* izolatlarının hepsi kolistine duyarlı iken, 1 (%2.6) *Klebsiella* spp. suşunda kolistin direnci saptandı. Çalışılan her iki tür bakteriye karşı siprofloksasin, amoksisilin-klavulanat ve seftriakson en az etkili antibiyotikler olarak bulundu. *E. coli*'de bu antibiyotikler için direnç oranları %40.9-44.5; *Klebsiella* spp.'de ise %47.3-52.6 aralığında değişiyordu.

Yapılan istatistiksel analizde tüm GSBL üreticisi suşların bu üç antibiyotiğe karşı olan direnci anlamlı olarak yüksek olup GSBL üreten *E. coli* izolatlarında yine kotrimoksazol için anlamlı düzeyde yüksek direnç mevcuttu. Çalışılan *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarının antimikrobiyal direnci ve direnç oranlarının GSBL üretimine göre istatistiksel karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

### İrdeleme

Kültür, enfeksiyon hastalıklarında kesin tanı yöntemidir. ÜSİ'si olan kişilerin %36-80'inde idrar kültürü pozitif sonuçlanmaktadır (10,11). Ancak bu değerler, hastanın yaşı, cinsiyeti, enfeksiyonun yerleşim yeri, patojenin türü ve kabul edilen anlamlı üreme sınırına göre değişim gösterebilmektedir. ÜSİ tanısında kullanılan anlamlı üreme değerleri, hasta, patojen ve idrar alım tekniği gibi bazı özelliklere göre  $10^2$ - $10^5$  KOB/ml arasında değişmektedir. Dolayısıyla ÜSİ bulgularıyla gelen hastaların kültür sonucunun idrardaki lökosit sayısı ile birlikte değerlendirilmesi doğru tanı için kritik öneme sahiptir.

Tan ve arkadaşları (12), klinik semptomlar ve anlamlı bakteriyel üreme değeri olan hastaların idrarında pyüri (her büyük büyütme alanında 5-10 lökosit) varlığında %85'in

üzerinde bir duyarlılıkla ÜSİ tanısının doğru konulduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda, uyumlu klinik bulgular ve önemli sayılabilecek pyürisi (>10/ml) olan hastalar arasından, *E. coli* ve *Klebsiella* spp. gibi önemli üropatojenlere ait veriler incelenmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların %60'ının idrar kültüründe anlamlı üreme saptanmış olup bu değer mevcut literatür oranlarıyla uyumlu bulunmuştur. Klinik semptomlar ve pyüriye rağmen anlamlı üreme saptanmamış olan yaklaşık %40 hastada ise başta klasik idrar kültüründe üretilmeyen anaeroplara, mikoplazma, ureaplazma veya mikobakteri gibi farklı patojenlerin ya da örnek alımı ve kültür tekniğine bağlı birtakım sorunların söz konusu olabileceği düşünülmüştür.

Bir hastada anamnez ve fizik muayene bulgularıyla enfeksiyon hastalığından şüphelenildiğinde doğrudan ve dolaylı testlerle tanıya gidilmektedir. Kan lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi değerlerdeki artışlar, hastada bir enfeksiyon hastalığının olup olmadığına yönelik dolaylı tanı bulgularıdır. Çalışmamızda ÜSİ tanısı alan hastalarda bu parametrelerde normale göre hafif-orta düzeyli artışların olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda üreme saptanan 314 hasta örneğinin 220'sinde *E. coli* ve 38'inde *Klebsiella* spp. en sık izole edilen ilk iki patojen olmuş ve bu iki etken tüm kültür-pozitif hastaların %82.1'ini; araştırılan 520 hastanın ise yaklaşık yarısını oluşturmuştur. Çalışmamızda incelenen *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının %40-47'sinde GSBL varlığı saptanmıştır. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda toplum kökenli ÜSİ'si olan hastaların *E. coli* izolatlarında GSBL sıklığı %5.5 (13) ile %50.5 (14); *Klebsiella* spp. türlerinde ise %47 (15) ile %63.6 (16) arasında değiştiği bulunmuştur. Hollanda'da yapılan bir çalışmada, toplum kökenli ÜSİ etkeni *E. coli* suşlarının GSBL sıklığı %2.2 (17), Fransa'da %4.2 (18) ve İspanya'da ise %10.3 (19) olarak bildirilmiştir. Bu veriler dikkate alındığında, elde ettiğimiz GSBL sıklığının ülkemiz verilerine yakın olduğu; an-

cak bir bütün olarak Türkiye’de GSBL sıklığının Avrupa’dan 3-20 kat daha fazla olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda GSBL üreten suşlarda hemen hemen tüm antibiyotiklere karşı daha fazla direnç olduğu ve özellikle seftriakson, amoksisilin-klavulanat, siprofloksasin ve kotrimoksazol (sadece *E. coli* suşlarında) direncinin GSBL-pozitif izolatlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz verilere göre GSBL üreten suşların tümü seftriakson ve amoksisilin-klavulanata dirençli iken GSBL-negatif izolatlarda bu iki antibiyotiğe karşı direnç %1.5-10 arasında bulunmuştur. Bu durumun daha önceki çalışmalarda da benzer olarak bildirildiği görülmektedir. Ülkemizden son yıllarda yapılan araştırmalarda GSBL üreten patojenlerin neredeyse tamamı seftriaksona ve yaklaşık %90’ı amoksisilin-klavulanata dirençli iken (20,21); GSBL-negatif suşlarda bu iki ilacın etkinliğinin %100 ve %70 olduğu gösterilmiştir (21).

Klavulanik asid, oral olarak kullanılabilen bir  $\beta$ -laktamaz inhibitörü olup klasik TEM ve SHV tipi GSBL enzimlerini inhibe edebilmektedir. Amoksisilin-klavulanata duyarlı GSBL üreticisi türlerin neden olduğu ÜSİ’de bu ilacın kullanımının %85 dolayında tedavi başarısı sağladığı bildirilmiştir (22). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda CTX-M tipi ve bazı TEM türü GSBL enzimlerinin klavulanik asid inhibisyonuna dirençli olduğu ve enterik basiller arasında aktarılabilen Amp-C tipi inhibitöre dirençli  $\beta$ -laktamazların yaygınlığının arttığı saptanmıştır (23-25). Çalışmamızda incelenen suşların GSBL genleri araştırılmamış olmakla birlikte, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde son yıllarda CTX-M’in %90’ın üzerinde en yaygın GSBL türü olduğu göz önüne alındığında (20), çalışmamızda izole ettiğimiz GSBL-pozitif izolatların büyük olasılıkla CTX-M enzimi üreticisi olması ve indüklenebilir Amp-C üreticisi olduğu düşünülmüştür. Bu bulgu bize, ÜSİ’lerde alternatif bir oral tedavi ajanı olan amoksisilin-klavulanik asidin GSBL-pozitif infeksiyonlarda neredeyse tamamen etkisiz hale geldiğini ve ancak GSBL-negatif infeksiyonlarda kullanılabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda test edilen diğer bir  $\beta$ -laktamaz inhibitörlü kombinasyon piperasilin-tazobaktamdır. Bu ilaca karşı tüm GSBL-pozitif suşların %21.5’i dirençli olmasına karşın GSBL-negatif izolatların hiçbirinde bu antibiyotiğe karşı direnç görülmemiştir. Yapılan çalışmalarda toplum kökenli ÜSİ etkeni *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşları arasında GSBL-pozitif türlerde %19.5-%24, GSBL-negatif izolatlarda ise %4-%9 dolayında direnç olduğu bildirilmiştir (14,15). Bu bulgu bize, çoğunlukla hastanede yatarak tedavi görmekte olan hastalara uygulanan piperasilin-tazobaktama karşı toplumumuzda henüz önemli bir direnç gelişmediğini göstermiştir.

Çalışmamızda toplam sekiz izolat (6 *E. coli*, 2 *K. pneumoniae*) imipenem ve meropenem dirençli bulunmuş olup bu izolatların hepsi GSBL üreticisi olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tüm *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatları dikkate alındığında karbapenem direnci %3.1; sadece *E. coli* suşlarında %2.7 ve sadece *K. pneumoniae* suşlarında ise %5.2 olarak bulunmaktadır. Sivas’ta 2012 yılında yapılan bir çalışmada toplum ve hastane kökenli farklı infeksiyonlardan soyutlanan yaklaşık 3600 *E. coli* suşunda imipenem veya meropenem direnci saptanmamış (26); ancak Karamanlıoğlu ve arkadaş-

ları (27)’nin 2019 yılında Ankara’da yaptığı bir çalışmada ise ayaktan takip edilen hastalarda ÜSİ etkeni olarak izole edilmiş *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında meropenem direnci %0.4-6.1 aralığında saptanmıştır.

Gram-negatif patojenler, karbapenemaz üreterek, dış membran protein defekti veya ilacı hücre dışına pompalayan mekanizmaların aşırı aktivasyonu ile karbapenemlere dirençli hale gelebilirken, yapılan çalışmalarda porin defektiyle birlikte Amp-C tipi  $\beta$ -laktamaz veya CTX-M tipi GSBL enzimlerinin aşırı üretiminde *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında karbapenem direnci ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (28). Avrupa’da toplum kökenli suşlar arasında karbapenem direnci yok denecek kadar azken, bu çalışmayla birlikte ülkemizden yapılan diğer araştırmalarda da bu direncin toplumumuzda artış eğilimi göstermesi endişe verici bir bulgu olmuştur.

Kolistin, karbapenem dirençli Gram-negatif patojenlere karşı sistemik olarak kullanılacak alternatif bir antibiyotik olup doza bağımlı olarak bazı hastalarda renal fonsiyon kayıplarına yol açabilmektedir. Bakteriler, dış membran yapısında değişimlerle bu ilaca karşı dirençli hale gelebilmektedir. Kolistin direnci, kromozomal veya plazmid aracılı genlerle taşınarak yayılım gösterebilmektedir (29). Çalışmamızda bir *K. pneumoniae* suşunun kolistine dirençli bulunmuş olması, toplumumuzda bu tür son seçenek antibiyotiklere direncin yayılmaya başladığının bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda, ÜSİ’lerde yaygın olarak kullanılan,  $\beta$ -laktam yapısında olmayan ve oral formları bulunan siprofloksasin ve kotrimoksazole karşı GSBL-pozitif suşların sırasıyla (yaklaşık) %90 ve %60’ı dirençli bulunmuş; buna karşılık GSBL-negatif suşlarda siprofloksasin direnci %13 ve kotrimoksazol direnci %19 olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer bulguların bildirildiği görülmektedir. Ülkemizde yapılan ve yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilmiş yaklaşık 540 *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatının dahil edildiği bir çalışmada GSBL üreten türlerin siprofloksasin direnci %66-70; GSBL-negatif suşların ise %8.8- %31 olarak; kotrimoksazol direnci ise GSBL-pozitiflerde %68-74, GSBL-negatiflerde %39-59 oranında bulunmuş ve türlerin GSBL üreticisi olmasına göre oluşan direnç oranlarındaki artışlar, çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (30).

Mevcut literatür bulgularıyla çalışmamızda elde ettiğimiz veriler birlikte değerlendirildiğinde GSBL üreten kökenlerin sadece yaygın bir  $\beta$ -laktamaz direnci değil, aynı zamanda kinolon ve kotrimoksazol gibi  $\beta$ -laktamaz olmayan antibiyotikleri de etkisiz hale getiren birçok direnç genleri taşıdıkları anlaşılmaktadır. Dolayısıyla bu iki antibiyotiğin, patojenin GSBL üreticisi olup olmadığı bilinmeden kullanılması tedavi başarısızlığı riskini artıracaktır.

Çalışmamızda kolistinden sonra en etkili antibiyotik fosfomisin olarak bulunmuş olup bu ilaca karşı sadece 4 (%1.5) izolatla direnç saptanmıştır. Nitrofurantoin karşı ise 11 (%4.2) izolatla direnç saptanmıştır. Oral olarak kullanılabilen bu iki antibiyotik aynı zamanda iyi birer ÜSİ tedavi seçeneğidir. Ülkemizde son birkaç yıl içinde yapılan çalışmalarda bu iki ilaca karşı direncin GSBL üretimiyle anlamlı bir ilişkisinin olmadığı ve izolatlardaki direnç sıklığının %0.9-13.6 arasında değiştiği bildirilmiştir (15,27). Bu bulgular göz önüne

alındığında, bu iki ilacın hasta ve enfeksiyonun özellikleri de dikkate alınarak ampirik tedavide kullanılabilirliği düşünülebilir.

Çalışmamızda en düşük direncin gözlemlendiği bir diğer antibiyotik amikasin olmuştur. Bu ilaca karşı suşların %3.1'inde direnç saptanmış, dirençli izolatların hepsi aynı zamanda GSBL üreticisi olarak bulunmuş ve *E. coli* suşlarında olmak üzere bu ilaca karşı dirençle GSBL üretimi arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. Ülkemizden yapılan çalışmalarda amikasinin direnci %5.4-21.7 arasında bildirilmiştir (15,27). Amikasinin monoterapide tek başına kullanılmayacağı hususu göz önüne alındığında, bu ilacın ancak pyelonefrit veya ürosepsis gibi komplike ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisine eklenmesi faydalı olacaktır.

Klingeberg ve arkadaşları (31) tarafından 2018 yılında yayınlanan gözden geçirilmiş klinik uygulama kılavuzunda, direnç oranının %20'nin altında olduğu bölgelerde ampirik tedavi için kotrimoksazol, fosfomisin ve nitrofrantoin birinci basamak ajanlar olarak önerilmiş; yüksek direnç oranları nedeniyle tekrarlayan ÜSİ olan veya son iki hafta içerisinde antibiyotik tedavisi alan hasta popülasyonu için ise mikrobiyolojik testlere göre uygun antibiyotik ajanın seçilmesinin daha uygun olacağı bildirilmiştir.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Avrupa Üroloji Birliği, toplum kökenli ÜSİ'lerin ampirik tedavisinde ilk basamak olarak kotrimoksazol, fosfomisin veya nitrofurantoin önerisinde bulunmaktadır. Bu tür enfeksiyonlarda alternatif ilaç olarak ise florokinolonlar önerilmektedir. Ayrıca, GSBL üreten mikroorganizmalar için, ampirik tedavide kullanılacak antimikrobiyalin lokal ilaç direnç özelliklerine göre düzenlenmesi tavsiye edilmektedir (32,33). Sağlık Bakanlığı'nın yayımlanmış olduğu tanı ve tedavi rehberinde ise alt ÜSİ'lerde kotrimoksazol veya kinolonlar ilk seçenek antibiyotikler olarak önerilmiştir (34). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, bu tür tanı ve tedavi rehberlerinde yapılan tedavi önerilerini kısmen doğrulamakla birlikte ampirik tedavilerin başarısının artırılması için bölgesel ve ülke bazlı güncel sürveyans çalışmalarına olan gereksinimi ortaya koymuştur.

Antibiyotik kullanımı sonucu oluşan seçici baskı GSBL üreten türlerin ortaya çıkışında önemli bir faktördür. Amoksisilin-klavulanat, siprofloksasin, kotrimoksazol ve 3. ve 4. kuşak sefalosporinler GSBL gelişimini indüklediği en iyi bilinen antibiyotikler olup bu ilaçların toplumda kullanımının kısıtlanmasının GSBL sıklığında azalma sağladığı bildirilmiştir (35,36). Dolayısıyla ÜSİ gibi *E. coli* ve *Klebsiella* spp. türlerinin çok büyük bir oranda etkili olduğu enfeksiyonlarda, dengeli bir antibiyotik kullanım politikasının geliştirilmesinin GSBL sıklığının azaltılmasında etkili olacağı öngörülebilir.

Bu çalışmada, toplum kökenli ÜSİ'lere neden olan *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL ve karbapenem direncinin endişe verici boyuta ulaştığı ve GSBL üreten izolatların sadece  $\beta$ -laktamlara değil aynı zamanda birçok farklı antibiyotiğe karşı da dirençli oldukları saptanmıştır. Önerilen ampirik tedavi seçeneklerindeki direnç artışları da dikkate alındığında, ÜSİ şüphesi olan hastalarda mümkün olduğunca kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerine göre tedavi seçeneğinin belirlenmesi, duyarlı olarak bildirilen antibiyotikler arasından direnç indüksiyon potansiyeli en az olanların tedavi için

seçilmesi ve farklı antibiyotik sınıfları arasında kullanım tercinde dengeli bir yaklaşım gösterilmesi, ülkemiz için artık ciddi bir düzeye ulaşmış olan aşırı dirençli bakteri sorununun çözümüne katkı sağlayacaktır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

1. Todorovic Markovic M, Pedersen C, Gottfredsson M, Todorovic Mitic M, Gaini S. Focus of infection and microbiological etiology in community-acquired infections in hospitalized adult patients in the Faroe Islands. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 16. [Crossref]
2. Balkhy HH, Cunningham G, Chew FK, et al. Hospital- and community-acquired infections: a point prevalence and risk factors survey in a tertiary care center in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis.* 2006;10(4): 326-33. [Crossref]
3. Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J Urol.* 2020; 345(19): 3071-4. [Crossref]
4. Koksall I, Yılmaz G, Unal S, et al. Epidemiology and susceptibility of pathogens from SMART 2011-12 Turkey: evaluation of hospital-acquired versus community-acquired urinary tract infections and ICU- versus non-ICU-associated intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(5): 1364-72. [Crossref]
5. Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11(4): 875-87. [Crossref]
6. Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat.* 2016; 29: 30-46. [Crossref]
7. Guducuoglu H, Gursoy NC, Yakupogullari Y, et al. Hospital outbreak of a colistin-resistant, NDM-1- and OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*: high mortality from pandrug resistance. *Microb Drug Resist.* 2018; 24(7): 966-72. [Crossref]
8. Yılmaz N, Ağuş N, Bayram A, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Escherichia coli* isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008-2014). *Turk J Urol.* 2016; 42(1): 32-6. [Crossref]
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.0 July 2017 [Internet]. Basel: EUCAST [erişim 5 Nisan 2020]. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_170711.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf).
10. Arienzo A, Cellitti V, Ferrante V, et al. A new point-of-care test for the rapid detection of urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39(2): 325-32. [Crossref]
11. Heytens S, Boelens J, Claeys G, DeSutter A, Christiaens T. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, a high antibiotics prescribing country: 20-year surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(1): 105-13. [Crossref]
12. Tan NC, Koong AYL, Ng LP, et al. Accuracy of urinary symptoms and urine microscopy in diagnosing urinary tract infection in women. *Fam Pract.* 2019; 36(4): 417-24. [Crossref]
13. Alpay Y, Yavuz MT, Aslan T, Büyükcengiz B. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *Escherichia coli* ile oluşan komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde oral antibiyotikler karbapenemlere alternatif olabilir mi? *Ankem Derg.* 2017; 31(3): 85-91.
14. Tüzün T, Sayın Kutlu S, Kutlu M, Kaleli İ. Risk factors for community-onset urinary tract infections caused by extended-spectrum

- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Turk J Med Sci*. 2019; 49(4): 1206-11. [Crossref]
15. Koksall E, Tulek N, Sonmezer MC, et al. Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Investig Clin Urol*. 2019; 60(1): 46-53. [Crossref]
  16. Koçak M, Büyükkaragöz B, Çelebi Tayfur A, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatr Int*. 2016; 58(6): 467-71. [Crossref]
  17. van Driel AA, Notermans DW, Meima A, et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from uncomplicated UTI in general practice patients over a 10-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(11): 2151-8. [Crossref]
  18. Chervet D, Lortholary O, Zahar JR, Dufougeray A, Pilmis B, Partouche H. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. *Med Mal Infect*. 2018; 48(3): 188-92. [Crossref]
  19. Boix-Palop L, Xercavins M, Badía C, et al. Emerging extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* causing community-onset urinary tract infections: a case-control-control study. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 50(2): 197-202. [Crossref]
  20. Bektaş A, Gündüçoğlu H, Gürsoy NC, et al. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının GSBL genlerinin araştırılması. *Flora*. 2018; 23(3): 116-23. [Crossref]
  21. Uğur AR, Türk Dağı H, Tuncer İ, Fındık D, Arslan U. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranı. *Ankem Derg*. 2013; 27(1): 13-8. [Crossref]
  22. Beytur A, Yakupogullari Y, Oguz F, Otlu B, Kaysadu H. Oral amoxicillin-clavulanic acid treatment in urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Jundishapur J Microbiol*. 2014; 8(1): e13792. [Crossref]
  23. Prakash V, Lewis JS 2<sup>nd</sup>, Herrera ML, Wickes BL, Jorgensen JH. Oral and parenteral therapeutic options for outpatient urinary infections caused by enterobacteriaceae producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(3): 1278-80. [Crossref]
  24. Ortega A, Oteo J, Aranzamendi-Zaldumbide M, et al. Spanish multicenter study of the epidemiology and mechanisms of amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(7): 3576-81. [Crossref]
  25. Ho HJ, Tan MX, Chen MI, et al. Interaction between antibiotic resistance, resistance genes, and treatment response for urinary tract infections in primary care. *J Clin Microbiol*. 2019; 57(9): e00143-19. [Crossref]
  26. Gözel MG, Elaldı N, Korgalı E, et al. Toplum ve hastane kökenli infeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Flora*. 2012; 17(2): 75-81.
  27. Karamanlioğlu D, Aysert-Yıldız P, Kaya M, Sarı N. İdrar kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz oluşturma sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Derg*. 2019; 32(3): 233-9.
  28. Gupta V, Garg R, Kumaraswamy K, Datta P, Mohi GK, Chander J. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* from blood culture specimens: a study from North India. *J Lab Physicians*. 2018; 10(2): 125-9. [Crossref]
  29. Macesic N, Nelson B, Mcconville TH, et al. Emergence of polymyxin resistance in clinical *Klebsiella pneumoniae* through diverse genetic adaptations: a genomic, retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(10): 2084-91. [Crossref]
  30. Haciseyitoğlu D, Çağ Y, Başgönül S, Özer S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere direnç durumu. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2014; 44(3): 101-6.
  31. Klingeberg A, Noll I, Willrich N, et al. Antibiotic-resistant *E. coli* in uncomplicated community-acquired urinary tract infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(29-30): 494-500. [Crossref]
  32. 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. [Crossref]
  33. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. Arnhem, Hollanda: European Association of Urology [erişim 5 Nisan 2020]. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf>.
  34. Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri 2003 [Internet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 5 Nisan 2020]. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/tanitedavirehberi.pdf>.
  35. Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, et al. Limiting the emergence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: influence of patient population characteristics on the response to antimicrobial formulary interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27(3): 279-86. [Crossref]
  36. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74(1): 171-9. [Crossref]