

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

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

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

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

ÖZ

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

e- posta:drnasgin@gmail.com

Alındığı tarih: 17.09.2018, Yayına kabul: 15.11.2018

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

GİRİŞ

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

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

GEREÇ ve YÖNTEM

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

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

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

BULGULAR

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

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

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

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

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

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

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

*AMC: Amoksisilin-klavulanik asit

**SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol

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

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

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

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

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

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

TARTIŞMA

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

Toplam 2,697 idrar örneğini kapsayan

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ğin tespiti ve klinik çalışmalarla sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

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

KAYNAKLAR

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

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

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