

İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermentatif Bakterilerin Dağılım Özelliklerinin ve Antibiyotik Direncinin Analizi

Mervenur Demir Çuha 
Gülşen Hazırolan 

Analysis of the Distribution Characteristics and Antibiotic Resistance of Nonfermentative Bacteria Isolated from Urine Cultures

Öz

Nonfermentatif bakteriler altta yatan hastalığı olan ve hastanede yatan hastalarda önemli üriner sistem enfeksiyonu etkenleridir. Bu çalışmada idrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ekim 2017-Ekim 2019 tarihleri arasında idrar örneklerinden izole edilen 1.395 nonfermentatif bakteri retrospektif olarak incelenmiştir. Bakterilerin tanımlanması konvansiyonel yöntemler ve MALDI-TOF MS ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix otomatize sistemi, disk difüzyon, gradiyent test ve sıvı mikrodilüsyon ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma süresinde idrar kültürlerinden izole edilen bakterilerin % 6,6'sını nonfermentatif bakteriler oluşturmuşlardır. Nonfermentatif bakteriler arasında en sık *Pseudomonas* spp. (% 68,3) izole edilmiş, bunu sırası ile *Acinetobacter* spp. (% 18,8) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (% 9,6) izlemiştir. Diğer izole edilen nonfermentatif bakteriler ise *Achromobacter* spp. (n=16), *Burkholderia* spp. (n=6), *Alcaligenes faecalis* (n=5), *Delftia acidovorans* (n=5), *Chryseobacterium indologenes* (n=3), *Elizabethkingia meningoseptica* (n=3), *Myroides* spp. (n=2), *Comamonas kerstersii* (n=1), *Cupriavidus* spp. (n=1), *Ralstonia pickettii* (n=1), *Roseomonas mucosa* (n=1) ve *Sphingomonas paucimobilis*'tir (n=1). Antibiyotik direnç profilleri değerlendirildiğinde en yüksek direnç oranları *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatlarında saptanmıştır.

Nonfermentatif bakterilerin ciddi enfeksiyonlara neden olmaları ve bu bakterilerde yüksek antibiyotik direnç oranlarının saptanması nedeniyle her merkez belirli aralıklar ile nonfermentatif bakterilerin dağılımını ve antimikrobiyal direnç paternlerini tespit etmelidir.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, idrar kültürü, nonfermentatif bakteriler

ABSTRACT

Nonfermentative bacteria are an important cause of urinary tract infection in patients with underlying disease and hospitalization. The aim of this study was to investigate the distribution and antibiotic resistance profiles of nonfermentative bacteria isolated from urine cultures.

Nonfermentative bacteria (n=1,395) isolated from urine samples in the Clinical Microbiology Laboratory of Hacettepe University Faculty of Medicine Hospital between October 2017 and October 2019 were examined retrospectively. The bacteria were identified by conventional methods and MALDI-TOF MS. Antibiotic susceptibility tests were performed with BD Phoenix automated system, disc diffusion, gradient test and broth microdilution.

During the study period, 6.6 % of the bacteria isolated from urine cultures were nonfermentative bacteria. Among the nonfermentative bacteria, *Pseudomonas* spp. (68.3 %) was the most common, followed by *Acinetobacter* spp. (18.8 %) and *Stenotrophomonas maltophilia* (9.6 %) respectively. Others were *Achromobacter* spp. (n=16), *Burkholderia* spp. (n=6), *Alcaligenes faecalis* (n=5), *Delftia acidovorans* (n=5), *Chryseobacterium indologenes* (n=3), *Elizabethkingia meningoseptica* (n=3), *Myroides* spp. (n=2), *Comamonas kerstersii* (n=1), *Cupriavidus* spp. (n=1), *Ralstonia pickettii* (n=1), *Roseomonas mucosa* (n=1) and *Sphingomonas paucimobilis* (n=1). Antibiotic resistance rates were highest in *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* complex isolates.

Nonfermentative bacteria cause serious infections and high antibiotic resistance rates are detected in these bacteria. For this reason, each center should determine the distribution and antimicrobial resistance patterns of nonfermentative bacteria at certain intervals.

Keywords: antibiotic resistance, nonfermentative bacteria, urine culture

Received/Geliş: 07.05.2020

Accepted/Kabul: 17.07.2020

Published Online/Online Yayın: 31.08.2020

Atf/Cite as: Demir Çuha M, Hazırolan G. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılım özelliklerinin ve antibiyotik direncinin analizi. ANKEM Derg. 2020;34(2):56-64.

Mervenur Demir Çuha
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara - Türkiye
✉ mervedemir992@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9229-0874

G. Hazırolan 0000-0003-4546-9729
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara - Türkiye

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) toplumda ve hastanede yatan hastalarda sık görülen enfeksiyonlar içinde yer alırlar. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidirler. Nüks oranlarının yüksek olması ve üropatojenler arasında artan antibiyotik direnci bu enfeksiyonların önemini artırmaktadır⁽¹³⁾. ÜSE'ye neden olan patojenlerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılık profilleri zaman içinde ve sağlık kurumları arasında farklılık gösterir. Enfeksiyona neden olan etkenlerin dağılımının ve antibiyotik direnç paternlerinin düzenli olarak izlenmesi etkili ampirik tedavi için yol göstericidir⁽²⁹⁾. Hem komplike hem de komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında etkenler arasında en sık *Escherichia coli* izole edilmektedir. Komplike ve nozokomiyal enfeksiyonlarda ise *Enterobacteriales* takımı üyelerinin yanında nonfermentatif bakteriler, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* spp. ve *Candida* spp. etken olarak yer almaktadır^(14,28,29).

Nonfermentatif bakteriler özellikle altta yatan hastalığı olan ve iyatrojenik faktörlere bağlı olarak immün sistemi baskılanmış bireylerde ciddi enfeksiyonlara neden olurlar. Yüksek oranlarda çoklu ilaç direnci göstermeleri ve tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı bu patojenlerle meydana gelen enfeksiyonları önemli hale getirmektedir⁽¹¹⁾. ÜSE'ye neden olan nonfermentatif bakteriler arasında en sık *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. izole edilmektedir. Daha az sıklıkla etken olarak izole edilen türler arasında *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp., *Achromobacter* spp., *Alcaligenes* spp., *Brevimundas* spp., *Elisabethkingia* spp., *Flavobacterium* spp. ve *Ralstonia* spp. gibi diğer nonfermentatif bakteriler görülmektedir. Sürveyans çalışmaları ve araştırmalar özellikle *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profilleri nedeniyle günümüzde ciddi tehditler arasında yer aldığını göstermektedir^(5,27). ÜSE'ye yol açan diğer nonfermentatif bakteriler ile ilgili literatürde az sayıda veri yer almaktadır.

Nonfermentatif bakterilerin direnç profillerinin belirlenmesi ve takip edilmesi bu etkenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotik seçimi açısından yol göstericidir. Bu çalışmanın amacı idrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik direnç paternlerinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2017-Ekim2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen idrar kültürü örnekleri dahil edilmiştir. İdrar örneklerinden izole edilen nonfermentatif bakteriler retrospektif olarak incelenmiştir. Aynı hastaya ait örneklerde aynı türe ait üremeler olması durumunda yalnızca ilk izolat değerlendirmeye alınmıştır. İdrar örnekleri koyun kanlı agara ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) agara kantitatif yöntem ile ekilmiştir. Plaklar 37 °C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalar Gram boyama, oksidaz testi, katalaz testi gibi konvansiyonel yöntemler ve matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF-MS) sistemiyle (Bruker, Almanya) tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri *P.aeruginosa* izolatlarında BD Phoenix (Becton Dickinson, A.B.D.) otomatize sistemi ile, diğer bakterilerde ise disk difüzyon (Oxoid, İngiltere) ve gradiyent test (BioMérieux, Fransa) yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Nonfermentatif bakterilerin kolistin duyarlılığı ise Sensititre (Thermo-Fisher, İngiltere) hazır mikrodilüsyon plakları ile saptanmıştır. Kolistin duyarlılığı yalnızca *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* komplekste çok ilaca dirençli izolatlarda ve klinik istem yapılırsa test edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık test sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) E.Def 9.0 dokümanına göre yorumlanmıştır⁽¹²⁾. Mikroorganizmaların tanımlanmasında ve antibiyotik duyarlılık testlerinde kalite kontrol olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ekim 2017-Ekim 2019 tarihleri arasında gelen 108.405 idrar kültürü örneğinin 18.382'sinde üreme saptanmıştır. Üreme saptanan idrar kültürlerinden 21.063 mikroorganizma izole edilmiştir. İdrar kültürlerinden en sık izole edilen bakteriler *Enterobacterales* takımına ait türler olmuştur [*E.coli* (n=10.405), *Klebsiella* spp. (n=3.437), *Proteus* spp. (n=644), *Enterobacter* spp. (n=446), *Morganella morganii* (n=172), *Citrobacter* spp. (n=149) ve diğer (n=170)]. İkinci sıklıkta *Enterococcus* spp. (n=2.833) izole edilmiştir. Nonfermentatif bakteriler ise üçüncü sırada yer almışlardır (n=1.395).

Tablo 1. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin sayıları ve dağılımları [n (%)].

Bakteri	Sayı	Oran (%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	953	(68,3)
<i>Acinetobacter</i> spp.	263	(18,8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	134	(9,7)
<i>Achromobacter</i> spp.	16	(1,1)
<i>Burkholderia</i> spp.	6	(0,4)
Diğer	23	(1,7)
Toplam	1395	(100)

Bunları sırası ile *S.aureus* (n=210), *S.agalactiae* (n=131) ve *S.saprophyticus* (n=66) takip etmişlerdir. İdrar kültürlerinden izole edilen bakteriler arasında nonfermentatif bakteriler % 6,6 oranında tespit edilmiştir.

Tablo 2. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin sayıları ve birimlere göre dağılımı.

Bakteri	Erişkin			Çocuk			Toplam
	Poliklinik	Servis	Yoğun Bakım	Poliklinik	Servis	Yoğun Bakım	
<i>Pseudomonas</i> spp.	186	434	103	119	103	8	953
<i>P.aeruginosa</i>	177	408	102	113	90	8	898
<i>P.putida</i>	5	13	-	2	4	-	24
<i>P.mosselii</i>	-	1	1	1	2	-	5
<i>P.fulva</i>	-	1	-	-	1	-	2
<i>P.oryzihabitans</i>	1	2	-	-	-	-	3
<i>P.luteola</i>	-	-	-	-	1	-	1
<i>P.alcaligenes</i>	-	1	-	-	-	-	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	8	-	3	5	-	19
<i>Acinetobacter</i> spp.	40	109	71	23	20	-	263
<i>A.baumannii/ calcoaceticus</i> kompleks	30	96	69	20	14	-	229
<i>A.ursingi</i>	4	5	-	-	3	-	12
<i>A.johnsonii</i>	-	3	-	1	2	-	6
<i>A.lwoffii</i>	1	-	1	1	-	-	3
<i>A.berezinae</i>	1	1	-	-	-	-	2
<i>A.junii</i>	-	2	-	-	-	-	2
<i>A.schindleri</i>	-	-	-	-	1	-	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	2	1	1	-	-	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	17	56	16	18	26	1	134
<i>Achromobacter</i> spp.	2	7	-	-	7	-	16
<i>A.xylooxidans</i>	1	5	-	-	4	-	10
<i>A.denitrificans</i>	1	1	-	-	1	-	3
<i>Achromobacter</i> spp.	-	1	-	-	2	-	3
<i>Burkholderia</i> spp.	4	1	-	-	-	1	6
<i>B.cepacia</i> kompleks	2	-	-	-	-	1	3
<i>Burkholderia</i> spp.	2	1	-	-	-	-	3
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	1	-	1	1	-	5
<i>Delftia acidovorans</i>	2	1	-	1	1	-	5
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	-	1	-	2	-	-	3
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1	-	-	-	1	1	3
<i>Myroides</i> spp.	-	2	-	-	-	-	2
<i>Comamonas kerstersii</i>	1	-	-	-	-	-	1
<i>Cupriavidus</i> spp.	-	-	-	-	-	1	1
<i>Ralstonia pickettii</i>	-	1	-	-	-	-	1
<i>Roseomonas mucosa</i>	-	1	-	-	-	-	1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	-	1	-	-	-	-	1
Toplam	255	615	190	164	159	12	1395

Tablo 3. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin direnç oranları [n (%)].

Bakteri	İzolat Sayısı	Amikasin	Ampisilin/ Sulbaktam	Gentamisin	İmipenem	Meropenem	Piperasilin/ Tazobaktam	Seftapim	Seftazidim	Siprofloksasin	Levofloksasin	Trimetoprim/ Sülfametoksazol
<i>Paeruginosa</i>	898	75/898 (8,3)	*	144/898 (16,0)	177/898 (19,7)	118/898 (13,1)	126/898 (14,0)	70/604 (11,5)	147/898 (16,3)	232/898 (25,8)	-	-
<i>P.putida</i>	24	1/24 (4,1)		6/24 (25,0)	11/24 (45,8)	13/24 (54,1)	13/24 (54,1)	7/24 (29,1)	14/24 (58,3)	12/24 (50,0)		
<i>P. mosselli</i>	5	0/5		1/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5		
<i>P.fluva</i>	2	0/2		0/2	2/2	2/2	2/2	0/2	2/2	2/2		
<i>Poryzihabitans</i>	3	0/3		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3		
<i>Pluteola</i>	1	0/1		0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		
<i>P.alcaligenes</i>	1	0/1		0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		
<i>Pseudomonas</i> spp.	19	0/19 (0)		3/19 (15,7)	5/19 (26,3)	6/19 (31,5)	3/19 (15,7)	3/19 (15,7)	12/19 (63,1)	6/19 (31,5)		
Toplam	953	76/953 (7,9)		154/953 (16,1)	197/953 (20,6)	141/953 (14,7)	146/953 (15,3)	82/659 (12,4)	177/953 (18,4)	254/953 (26,6)		
<i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>calcoaceticus</i> complex	229	145/229 (63,3)	96/134	159/229 (69,4)	177/229 (77,2)	177/229 (77,2)	179/229 (78,1)	174/229 (75,9)	175/229 (76,4)	180/229 (78,6)	-	152/229 (66,3)
<i>A.ursingii</i>	12	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	1/12 (8,3)	1/12 (8,3)	3/12 (25)	0/12 (0)		0/12 (0)
<i>A.johnsonii</i>	6	2/6	0/6	2/6	1/6	1/6	2/6	1/6	2/6	3/6		1/6
<i>A.lwoffii</i>	3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3		0/3
<i>A.berezinae</i>	2	0/2	1/2	0/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2		1/2
<i>A.junii</i>	2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2		0/2
<i>A.schindleri</i>	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		0/1
<i>Acinetobacter</i> spp.	8	2/8	1/4	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8		2/8
Toplam	263	149/263 (56,6)	98/164 (59,7)	163/263 (61,9)	181/263 (68,8)	181/263 (68,8)	185/263 (70,3)	179/263 (68,0)	183/263 (69,5)	186/263 (70,7)		156/263 (59,3)
<i>S.maltophilia</i>	134	*	*	*	*	*	*	-	-	-	15/134 (11,1)	29/134 (21,6)
<i>A.xylosoxidans</i>	10	10/10	3/8	10/10	2/10 (20)	1/10 (10)	0/10 (0)	1/10 (10)	1/10 (10)	7/10 (70)		2/10 (20)
<i>A.denitrificans</i>	3	1/3	1/2	1/3	1/3	1/3	0/3	1/3	1/3	1/3		2/3
<i>Achromobacter</i> spp.	3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	0/3	2/3	2/3	1/3		2/3
Toplam	16	13/16 (81,2)	6/13 (46,1)	13/16 (81,2)	5/16 (31,2)	4/16 (25)	0/16 (0)	4/16 (25)	4/16 (25)	9/16 (56,2)		6/16 (37,5)
<i>B.cepacia</i>	3	*	*	-	-	3/3	*	-	0/3	*	2/3	0/3
<i>Burkholderia</i> spp.	3					2/3			2/3		2/3	0/3
Toplam	6					5/6			2/6		4/6	0/6
<i>Alcaligenes faecalis</i>	5	2/5	1/5	1/5	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	3/5		3/5
<i>Delftia acidovorans</i>	5	4/5	0/3	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5		1/5
<i>C.indologenes</i>	3	0/3	1/1	1/3	3/3	3/3	3/3	0/3	2/3	1/3		1/3
<i>E. meningosepticum</i>	3	3/3	*	3/3	*	*	0/3	*	*	0/3		2/3
<i>Myroides</i> spp.	2	2/2	1/1	2/2	0/2	0/2	1/2	0/2	2/2	2/2		1/2
<i>Comamonas kerstersii</i>	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1		0/1
<i>Cupriavidus</i> spp.	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		0/1
<i>Ralstonia pickettii</i>	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		0/1
<i>Roseomonas mucosa</i>	1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1		1/1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1		0/1

* Doğal direnç

İdrar kültürlerinden izole edilen 1.395 nonfermentatif bakteri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bu bakterilerin sayıları ve dağılımı Tablo 1’de verilmiştir. İzole edilen nonfermentatif bakterilerin 795’i (% 57) tek etken olarak, 600’ü (% 43) ise diğer ÜSE etkenleri ile birlikte üremiştir. Nonfermentatif bakteriler arasında en sık *P.aeruginosa* (% 64,3) izole edilmiş, bunu sırasıyla *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks (% 16,4) ve *S.maltophilia* (% 9,6) takip etmiştir.

İzole edilen bakterilerin cins ve tür düzeyinde hastane birimlerine göre dağılımı Tablo 2’de sergilenmiştir. Nonfermentatif bakterilerin çoğunluğu erişkin hastanesi servislerinden gelen örneklerde saptanmıştır. Hem erişkin hem de çocuk hastalarda en sık saptanan etken *P.aeruginosa* iken; erişkin hastalarda ikinci sırada *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks, çocuk hastalarda ikinci sırada *S.maltophilia* tespit edilmiştir. Hem erişkin yoğun bakımlarda hem de pediatri yoğun bakımlarında en sık görülen etkenin *P.aeruginosa* olduğu gözlenmiştir.

Nonfermentatif 1.395 izolatin antibiyotik duyarlılık test sonuçları incelenmiş ve direnç oranları Tablo 3’te sergilenmiştir. Antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde en yüksek direnç oranları *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatlarında saptanmıştır. Bu izolatlarda test edilen tüm antibiyotiklerde % 60’ın üzerinde direnç görülmüştür. Karbapenemlere % 77,2, piperasillin/tazobaktam % 78,1, siprofloksasine % 78,6 oranında direnç saptanmıştır. Kolistinin test edildiği 57 *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatu arasında ise dördü (% 7) kolistine dirençli bulunmuştur. *P.aeruginosa* izolatlarında da aminoglikozid, karbapenem, piperasillin/tazobaktam ve antipsödomonal sefalosporinlere direnç oranları % 20’nin altında saptanmıştır. Siprofloksasin direnci % 25,8 oranında tespit edilmiştir. Kolistinin test edildiği 168 *P.aeruginosa* izolatu arasında 15 (% 8,9) izolatta kolistin direnci saptanmıştır. *S.maltophilia*’da levofloksasin direnci % 11,1 oranında, trimetoprim-sülfametok-sazol direnci ise % 21,6 oranında saptanmıştır.

İdrar örneklerinden izole edilen diğer nonfer-

mentatif bakteriler ise *Achromobacter* spp. (n=16), *Burkholderia* spp. (n=6), *Alcaligenes faecalis* (n=5), *Delftia acidovorans* (n=5), *Chryseobacterium indologenes* (n=3), *Elizabethkingia meningoseptica* (n=3), *Myroides* spp. (n=2), *Comamonas kerstersii* (n=1), *Cupriavidus* spp. (n=1), *Ralstonia pickettii* (n=1), *Roseomonas mucosa* (n=1) ve *Sphingomonas paucimobilis* (n=1)’dir. Bu bakterilerin 18’i (% 40) tek etken olarak, 27’si (% 60) ise diğer Gram pozitif ya da negatif bakteriler ile birlikte izole edilmiştir. Antibiyotik direnç profilleri izole edilen bu diğer nonfermentatif bakteriler arasında farklılıklar göstermektedir.

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlar içinde yüksek prevalansa sahiptir. ÜSE’ye neden olan patojenlerin dağılımı ve direnç oranları merkezler arasında ve yıllar içinde değişkenlik gösterir. Uygun ampirik tedavi ve enfeksiyonların etkin şekilde tedavi edilmesi için epidemiyolojik verilerin düzenli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir⁽³⁴⁾.

Özellikle hastane kaynaklı ÜSE’de nonfermentatif bakterilerin rolü önem kazanmıştır⁽¹⁴⁾. Nonfermentatif bakteriler doğada yaygın olarak bulunmakta ve dirençli enfeksiyonlara yol açmaktadır. En sık karşılaşılan nonfermentatif patojenler *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*’dir. Çalışmamızda da literatürle benzer olarak idrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakteriler arasında en sık bu iki tür izole edilmiştir. Bu bakterilerin medikal aletlerde ve mukozal yüzeylerde kolonize olmaları ve genellikle kullanılan dezenfektanlara dirençli olmaları hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmalarında önemli rol oynamaktadır^(6,19).

Pseudomonas aeruginosa ÜSE’ye neden olan en önemli hastane kaynaklı patojenler arasındadır. Çeşitli sürveyans çalışmaları özellikle alta yatan hastalığı ya da anatomik anomalisi olan hastalarda görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık izole edilen etkenler arasında olduğunu göstermiştir^(26,36).

Antibiyotik direnç oranlarının yüksek olması ve çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar tedavi seçeneklerinin kısıtlanmasına yol açmaktadır. Çalışmamızda tespit edilen direnç oranları literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir⁽²²⁾. Literatürdeki çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da *P.aeruginosa* izolatlarında, direnç oranları *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatlarına göre düşük bulunmuştur. Fakat prevalansının daha yüksek olması ve artan direnç oranları *P.aeruginosa* enfeksiyonlarını önemli hale getirmektedir⁽²⁰⁾.

Acinetobacter baumannii yüksek antibiyotik direnç oranlarıyla öne çıkan önemli bir hastane kaynaklı patojendir. Son yıllarda beta-laktamlar, karbapenemler, kinolonlar dahil olmak üzere çoğu ilaç grubuna direnç geliştirmeleri tedavisi zor ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Yalnızca kolistinle tedavi edilebilen çoklu ilaç dirençli izolatlarla sıklıkla rastlanmaktadır. Fakat kullanımının artmasıyla birlikte kolistine de direnç gelişmiştir^(4,37). Çalışmamızda *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatlarında kolistin dışında test edilen tüm antibiyotiklere karşı % 60'ın üzerinde direnç tespit edilmiştir. Kolistin test edildiği 57 izolatta % 7 oranında kolistine direnç saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda da idrar kültürlerinden izole edilen *A.baumannii* izolatlarında bildirilen yüksek direnç oranları bu patojenin önemini ve duyarlılık profilinin takip edilmesi gerektiğini göstermektedir⁽²⁰⁾.

Çalışmamızda idrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerde pediatrik hastalarda ikinci sırada, genel popülasyonda üçüncü sırada en sık etken *S.maltophilia* olmuştur. *S.maltophilia* genellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olsa da sağlıklı kişilerde de enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir patojendir. Medikal aletlerde ve solüsyonlarda kolonize olarak nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmaktadır. *S.maltophilia* birçok beta-laktam antibiyotiğe, aminoglikozidlere ve dezenfektanlara intrinsik olarak dirençlidir. Florokinolonlar, bazı tetrasiklin türevleri ve trimetoprim/sülfametoksazol *S.maltophilia* enfeksiyonlarına etkili antibiyotikler olmakla birlikte bu

ajanlara karşı da direnç bildirilmektedir^(1,8). Çalışmamızda levofloksasine % 11,1, trimetoprim/sülfametoksazole % 21,6 oranında direnç tespit edilmiştir. Bu sonuçlar literatürde bildirilen direnç oranlarıyla uyumlu bulunmuştur⁽⁷⁾.

Burkholderia cepacia kompleks immün sistemi baskılanmış hastalarda hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Birçok antibiyotik grubuna dirençli olması nedeniyle tedavi seçenekleri kısıtlıdır. *B.cepacia* kompleks ile ilişkili ÜSE nadir bir klinik tablodur. Çalışmamızda incelenen altı izolattan ikisi seftazidime, dördü levofloksasine, beşi meropeneme dirençli bulunmuştur. Trimetoprim/sülfametoksazole direnç gözlenmemiştir. Elde edilen veriler literatürle uyumludur^(24,25).

Diğer nonfermentatif bakteriler ÜSE'lerde nadir olarak etken olmaktadır. Literatürde ÜSE etkeni olarak diğer nonfermentatif bakterilerin incelendiği ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının sunulduğu çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda diğer nonfermentatif bakteriler içinde en çok sayıda görülen tür *Achromobacter* spp.'dir. Elde edilen diğer direnç verileri literatürle benzerlik göstermektedir⁽³⁵⁾. Çalışmamızda incelenen 16 izolattın tümü piperasilin/tazobaktama duyarlı bulunmuştur. Literatürde *Achromobacter* spp. imipeneme duyarlı olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda farklı olarak imipeneme % 31,2 oranında direnç tespit edilmiştir. En yüksek oranda direnç görülen grup aminoglikozidler olup % 81,2 oranında direnç saptanmıştır.

Alcaligenes faecalis nadir olarak izole edilen diğer bir nonfermentatif Gram negatif bakteridir. Hastanelerde ıslak yüzeylerden izole edilebilmekte ve insanlarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Çalışmamızda *A.faecalis* izolatlarında test edilen antibiyotiklere farklı oranda direnç saptanırken, tümü karbapenemlere duyarlı bulunmuştur. Test edilen diğer antibiyotiklere farklı oranlarda direnç tespit edilmiştir. Elde edilen direnç verileri literatürle benzer bulunmuştur⁽¹⁸⁾.

D.acidovorans insanlarda nadir enfeksiyon etkeni Gram negatif nonfermentatif bir bakteridir. Literatürde *D.acidovorans*'a bağlı üriner sistem enfek-

siyonlarıyla ilgili az sayıda olgu sunumu mevcuttur^(10,21). *D.acidovorans* genellikle aminoglikozidlere dirençli olup çalışmamızda incelenen beş izolatin dördünde aminoglikozit direnci tespit edilmiştir. Çalışmamıza benzer olarak literatürdeki vakalarda karbapenemlere direnç bildirilmemiş, kinolonlara, trimetoprim/sülfametoksazole, 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere farklı oranlarda dirençli izolatlar bildirilmiştir.

C.indologenes'in etken olarak izole edildiği ÜSE olguları nadir olarak bildirilmektedir^(3,30). Bizim çalışmamızda idrar kültüründen izole edilen üç izolatin tümü piperasilin/tazobaktama ve karbapenemlere dirençli, amikasin ve sefepime duyarlı bulunmuştur.

E.meningoseptica hastane ortamlarında kontaminant olarak bulunan ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilen bir diğer nonfermenterdir. Aminoglikozidlere, beta laktamlara ve karbapenemlere dirençli olması tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır^(15,32). Çalışmamızda test edilen üç izolatin tümünün piperasilin/tazobaktama ve siprofloksasine duyarlı bulunması tedavide bu ajanların tercih edilebileceğini düşündürmüştür.

Myroides spp. insanda nadiren enfeksiyona neden olan fırsatçı Gram negatif patojenlerdir. Birçok antibiyotik grubuna direnç gösterebilmesi nedeniyle tedavisinde problem yaşanmaktadır. Literatürde *Myroides* spp.'ye bağlı bildirilen ÜSE'lerde izolatlar amikasin ve meropeneme duyarlı/dirençli, test edilen diğer antibiyotiklere dirençli bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Bizim çalışmamızda incelenen iki izolat aminoglikozidlerle, dirençli tespit edilirken karbapenemlere direnç gözlenmemiştir.

Çalışmamızda nadir olarak izole edilen bir diğer Gram negatif nonfermentatif bakteri olan *C.kerstesii* ile ilgili literatürde az sayıda olgu sunumu vardır. ÜSE etkeni olarak gösterilen ilk *C.kerstesii* olgusu Almuzara ve ark.⁽²⁾ tarafından bildirilmiştir. Almuzara ve ark.'nın⁽²⁾ olgu sunumunda izole edilen *C.kerstesii* suşunun aminoglikozidlere, beta laktamlara, karbapenemlere, kinolonlara ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğu saptanmıştır. Bildirilen bu olgu sunumundan farklı olarak bizim çalışmamızdaki izolat siprofloksasine dirençli bulunmuştur.

Sphingomonas paucimobilis'in antimikrobiyal duyarlılık profilinde merkezler arasında farklılıklar olabildiği bildirilmiştir^(16,33). Bizim çalışmamızda incelenen izolat aminoglikozidlere, seftazidime, sefepime, karbapenemlere ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı iken, ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam ve siprofloksasine dirençli bulunmuştur.

Literatürde bugüne kadar *Cupriavidus* spp., *Ralstonia pickettii* ve *R.mucosa*'nın neden olduğu ÜSE bildirilmemiştir. Daha önce bildirilen ÜSE dışı olgu sunumlarında *Cupriavidus* spp. izolatları gentamisine ve meropeneme dirençli, trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur⁽²³⁾. Bizim çalışmamızda izole ettiğimiz suş ise test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Ralstonia pickettii'nin antibiyotik duyarlılık profili merkezler arasında farklılık göstermektedir. Aminoglikozidlere ve karbapenemlere direnç görülebilmektedir⁽³¹⁾. Çalışmamızda incelediğimiz izolat test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Daha önce bildirilen çalışmalarda *Roseomonas* spp. izolatları amikasin, imipenem ve siprofloksasine duyarlı, seftazidim ve sefepime ise yüksek oranda dirençli olarak rapor edilmiştir⁽⁹⁾. Çalışmamızda incelediğimiz izolat aminoglikozidlere duyarlı, seftazidime, ampisilin/sulbaktama piperasilin/tazobaktama ve trimetoprim/sülfametoksazole dirençli bulunmuştur.

Çalışmamızda Ekim 2017-Ekim 2019 tarihleri arasındaki iki yıllık süreçte laboratuvarımıza gelen idrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık paternleri retrospektif olarak incelenmiş ve elde edilen veriler literatür ile karşılaştırılmıştır. Nonfermentatif bakterilerin ÜSE'deki rolü giderek önem kazanmaktadır. Artan direnç profilleri nedeniyle idrar örneklerinden izole edilen nonfermentatif patojenlerin direnç profilleri yakından izlenmelidir. İdrar örneklerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profili merkezler arasında farklılık göstermektedir. Her hastanenin kendi mikroorganizma dağılımını ve antibiyotik duyarlılık profilini takip etmesi ampirik tedaviye yön vermesi açısından önemlidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Adegoke AA, Stenström TA, Okoh AI. *Stenotrophomonas maltophilia* as an emerging ubiquitous pathogen: looking beyond contemporary antibiotic therapy. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:2276-93. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02276>
2. Almuzara M, Cittadini R, Estraviz ML, Ellis A, Vay C. First report of *Comamonas kerstersii* causing urinary tract infection. *New Microbes New Infect*. 2018;24:4-7. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.03.003>
3. Bhuyar G, Jain S, Shah H, Mehta V. Urinary tract infection by *Chryseobacterium indologenes*. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2012;30(3):370-2. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.99511>
4. Boinett CJ, Cain AK, Hawkey J, Do Hoang NT, Khanh NNT, Thanh DP, et al. Clinical and laboratory-induced colistin-resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii*. *Microbial Genomics*. 2019;5(2):e000246. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000246>
5. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (Erişim tarihi: Ocak 2020)
6. Chin CY, Tipton KA, Farokhyfar M, Burd EM, Weiss DS, Rather PN. A high-frequency phenotypic switch links bacterial virulence and environmental survival in *Acinetobacter baumannii*. *Nature Microbiology*. 2018;3(5):563-9. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0151-5>
7. Cikman A, Parlak M, Bayram Y, Guducuoglu H, Berktaş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. *Afr Health Sci*. 2016;16(1):149-52. <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.20>
8. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol*. 2008;9(4):R74. <https://doi.org/10.1186/gb-2008-9-4-r74>
9. Dé I, Rolston KVI, Han XY. Clinical significance of *roseomonas* species isolated from catheter and blood samples: Analysis of 36 cases in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2004;38(11):1579-84. <https://doi.org/10.1086/420824>
10. del Mar Ojeda-Vargas M, Suarez-Alonso A, de Los Angeles Perez-Cervantes M, Suarez-Gil E, Monzon-Moreno C. Urinary tract infection associated with *Comamonas acidovorans*. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5(7):443-4. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1999.tb00170.x>
11. Enoch DA, Birkett CI, Ludlam HA. Non-fermentative Gram-negative bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;29(5):S33-S41. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(07\)72176-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(07)72176-3)
12. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. 2019. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf (Erişim tarihi: Ocak 2020)
13. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
14. Gajdacs M, Burian K, Terhes G. Resistance levels and epidemiology of non-fermenting gram-negative bacteria in urinary tract infections of inpatients and outpatients (RENFUTI): A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(3):143-55. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030143>
15. Hagiya H, Ogawa H, Takahashi Y, Hasegawa K, Iwamura M, Otsuka F. A Nephrostomy-associated urinary tract infection caused by *Elizabethkingia meningoseptica*. *Intern Med*. 2015;54(24):3233-6. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4998>
16. Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, et al. Nosocomial infections caused by *Sphingomonas paucimobilis*: clinical features and microbiological characteristics. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):676-81. <https://doi.org/10.1086/514595>
17. Hu SH, Yuan SX, Qu H, et al. Antibiotic resistance mechanisms of *Myroides* sp. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016;17(3):188-99. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1500068>
18. Jachna-Sawicka K, Gospodarek E. [Evaluation of occurrence of *Alcaligenes faecalis* in clinical samples of patients of the university hospital in Bydgoszcz]. *Med Dosw Mikrobiol*. 2009;61(1):87-92.
19. Jefferies JMC, Cooper T, Yam T, et al. *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in the neonatal intensive care unit - a systematic review of risk factors and environmental sources. *Journal of Medical Microbiology*.

- 2012;61(8):1052-61.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.044818-0>
20. Jimenez-Guerra G, Heras-Canas V, Gutierrez-Soto M,, et al. Urinary tract infection by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: evolution of antimicrobial resistance and therapeutic alternatives. *J Med Microbiol*. 2018;67(6):790-7.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.000742>
 21. Kam SK, Lee WS, Ou TY, Teng SO, Chen FL. Delftia acidovorans bacteremia associated with ascending urinary tract infections proved by molecular method. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2012;4(3):180-2.
<https://doi.org/10.1016/j.jecm.2012.04.010>
 22. Karlowsky JA, Lagace-Wiens PR, Simner PJ, et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3169-75.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00066-11>
 23. Kobayashi T, Nakamura I, Fujita H, et al. First case report of infection due to *Cupriavidus gilardii* in a patient without immunodeficiency: a case report. *BMC Infect Dis*. 2016;16:493.
<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1838-y>
 24. Lee KW, Lee ST, Cho H. *Burkholderia cepacia* causing nosocomial urinary tract infection in children. *Child Kidney Dis*. 2015;19(2):143-7.
<https://doi.org/10.3339/chikd.2015.19.2.143>
 25. Li FK, Chan KW, Chan TM, Lai KN. *Burkholderia* urinary tract infection after renal transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2003;5(1):59-61.
<https://doi.org/10.1034/j.1399-3062.2003.00006.x>
 26. Lu PL, Liu YC, Toh HS, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40 Suppl:S37-43.
[https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(12\)70008-0](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(12)70008-0)
 27. Matar GM. Editorial: *Pseudomonas* and *Acinetobacter*: From drug resistance to pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:68.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00068>
 28. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172.
<https://doi.org/10.1177/1756287219832172>
 29. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(11):1335-46.
<https://doi.org/10.3390/ph6111335>
 30. Omar A, Camara M, Fall S, et al. *Chryseobacterium indologenes* in a woman with acute leukemia in Senegal: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2014;8(1):138-42.
<https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-138>
 31. Orme J, Rivera-Bonilla T, Loli A, Blattman NN. Native valve endocarditis due to *Ralstonia pickettii*: A case report and literature review. *Case Rep Infect Dis*. 2015;2015:324675.
<https://doi.org/10.1155/2015/324675>
 32. Raghavan S, Thomas B, Shastry BA. *Elizabethkingia meningoseptica*: emerging multidrug resistance in a nosocomial pathogen. *BMJ Case Reports*. 2017;2017:bcr-2017-221076.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221076>
 33. Ryan MP, Adley CC. *Sphingomonas paucimobilis*: a persistent Gram-negative nosocomial infectious organism. *J Hosp Infect*. 2010;75(3):153-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.03.007>
 34. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):73-9.
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000228>
 35. Tena D, Gonzalez-Praetorius A, Perez-Balsalobre M, Sancho O, Bisquert J. Urinary tract infection due to *Achromobacter xylosoxidans*: report of 9 cases. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(2):84-7.
<https://doi.org/10.1080/00365540701558714>
 36. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1288-301.
<https://doi.org/10.1017/ice.2016.174>
 37. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017;30(1):409-47.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>