

# Farklı Hasta Gruplarının İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının Karşılaştırılması: Bir Üniversite Hastanesi Deneyimi

## Comparison of Antimicrobial Susceptibilities of *Escherichia coli* Isolated From Urinary Cultures of Different Patient Groups: A University Hospital Experience

Hasan Cenk Mirza<sup>1</sup> , Banu Sancak<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi ve farklı hasta gruplarına ait *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları arasındaki farklılığın araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmamıza 1 Ocak 2017-30 Nisan 2018 tarihleri arasında idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* izolatları dahil edilmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ve BD Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sistemleri ve disk difüzyon testi kullanılmıştır. Bakterilerin izole edildiği hastalar yaş (<18, 18-64, >64), cinsiyet ve bakım yerlerindeki farklara göre ayakta hasta/yatan hasta şeklinde gruplara ayrılmıştır.

**Bulgular:** İzolatların duyarlılık oranının en yüksek olduğu antibiyotikler karbapenemler (>99%), fosfomisin (%98.5), nitrofurantoin (%98.3) ve amikasin (%94.2) iken, direnç oranının en yüksek olduğu antibiyotikler ampisilin (%61.3) ve amoksisilin-klavulanat (%37.5-45.7) olarak bulunmuştur. Farklı yaş gruplarının izolatları direnç yönünden karşılaştırıldığında, piperasilin-tazobaktam, amikasin ve ertapenem haricindeki tüm antibiyotiklere karşı en yüksek direnç oranı 65 yaş ve üzerindeki hastaların izolatlarında saptanmıştır. Erkek hasta izolatlarının tüm antibiyotiklere karşı kadın hasta izolatlarından; yatan hasta izolatlarının da tüm antibiyotiklere karşı ayakta hasta izolatlarından daha yüksek oranda direnç gösterdiği saptanmıştır. Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) üreten *E. coli* oranları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında, en yüksek oran 65 yaş ve üzerindeki hastaların izolatlarında (%34.2) saptanmıştır. GSBL üreten izolatların oranı, erkek hasta izolatlarında (%33.9) kadınlarınkine göre (%23.8); yatan hastalarınkine de (%36.3) ayakta hastalara göre (%23.3) yüksek bulunmuştur.

### Abstract

**Objective:** Our objective was to investigate the antimicrobial susceptibilities of *Escherichia coli* isolated from urinary cultures in Central Laboratory of Hacettepe University Faculty of Medicine Hospital and to examine the differences between antimicrobial susceptibilities of *E. coli* isolated from different patient groups.

**Methods:** *E. coli* isolated from urinary cultures between January 1, 2017 and April 30, 2018 were included in our study. Automated systems, i.e. VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) and BD Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) and disk diffusion test were used for the determination of antimicrobial susceptibilities. The patients from whom the bacteria were isolated were divided into groups according to age (<18 years, 18-64 years, and >64 years), gender and patient care (outpatients/inpatients).

**Results:** The highest susceptibility rates were observed for carbapenems (>99%), fosfomycin (98.5%), nitrofurantoin (98.3%) and amikacin (94.2%), whereas the highest resistance rates were observed for ampicillin (61.3%) and amoxicillin-clavulanate (37.5-45.7%). Antimicrobial resistance rates of isolates from patients aged 65 years and over were higher than those of patients in other age groups, with the exception of piperacillin-tazobactam, amikacin and ertapenem. The resistance rates of isolates belonging to male patients were higher than those belonging to female patients for all antimicrobials. Also, the resistance rates of isolates belonging to inpatients were higher than those belonging to outpatients for all antimicrobials. When the rates of extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *E. coli* from different age groups were compared, the highest rate (34.2%) was observed among the isolates from patients aged 65 years and over. The rates of ESBL-producing *E. coli* from males (33.9%) and inpatients (36.3%) were higher than those from females (23.8%) and outpatients (23.3%), respectively.

**ORCID iDs of the authors:** H.C.M. 0000-0002-8853-3893; B.S. 0000-0002-0098-4674

**Cite this article as:** Mirza HC, Sancak B. [Comparison of antimicrobial susceptibilities of *Escherichia coli* isolated from urinary cultures of different patient groups: A university hospital experience]. *Klimik Derg.* 2020; 33(3): 270-6. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Hasan Cenk Mirza, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta / E-mail: h\_cenkmirza@yahoo.com.tr

(Geliş / Received: 26 Haziran / June 2020; Kabul / Accepted: 25 Eylül / September 2020)

DOI: 10.5152/kd.2020.55

**Sonuçlar:** *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları farklı hasta grupları arasında farklılıklar gösterebilir. Üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde antibiyotik seçimi için hastaların demografik özellikleri yol gösterebilir. *Klimik Dergisi. 2020; 33(3): 270-6.*

**Anahtar Sözcükler:** *Escherichia coli*, üriner sistem infeksiyonları, cinsiyet, yaş grupları, mikrobiyal ilaç direnci.

**Conclusions:** Antimicrobial susceptibilities of *E. coli* isolates may vary among different patient groups. Demographic features of patients may guide for selecting the antimicrobials for empiric treatment of urinary tract infections. *Klimik Dergisi. 2020; 33(3): 270-6.*

**Key Words:** *Escherichia coli*, urinary tract infections, gender, age groups, microbial drug resistance.

## Giriş

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı infeksiyonlar içerisinde en sık görülen bakteriyel infeksiyonlardır (1). Gerek toplum kaynaklı gerekse hastane kaynaklı ÜSİ’de ilk sırada yer alan etken *Escherichia coli*’dir (2,3). İdrar kültüründe üreyen patojenin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlanması için belli bir süreye ihtiyaç duyulması nedeniyle, ÜSİ’de sıklıkla ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır (4,5). Uygun olmayan ampirik tedavi, antibiyotiklerin değiştirilmesine neden olmakta; bu da zaman kaybına, hastanede yatış sürelerinin uzamasına, antibiyotik direncinin gelişmesine ve maliyet artışına yol açmaktadır (4-6). ÜSİ’de en sık saptanan etkenin ülkemizdeki antibiyotik duyarlılık profiliyle ilgili bilgiler, ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde yol gösterici olmaktadır (1,2,4). Antibiyotik duyarlılıklarıyla ilgili bölgesel ve ulusal verilerin belirli aralıklarla güncellenmesi, ampirik tedavide tercih edilmesi gereken antibiyotiklerin ve ampirik tedaviye ilişkin rehberlerin de güncellenmesine neden olabilecektir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının ve hastaların belli demografik özelliklerine göre (yaş, cinsiyet, ayakta/yatan hasta) antibiyotik duyarlılıklarındaki değişimin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda 1 Ocak 2017-30 Nisan 2018 tarihleri arasında,  $10^4$  cfu/ml ve üzerinde saf kültür halinde *E. coli* üremesi olan idrar kültürleri çalışmaya dahil edilmiştir. Her hastadan tek bir *E. coli* izolatı çalışmaya alınmıştır. *E. coli* suşlarının tanımlanmasında konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra 2017 yılındaki izolatlar için VITEK® MS (bioMérieux, Marcy l’Etoile, Fransa) ve 2018 yılındaki izolatlar için “matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry” (MALDI-TOF MS) sistemi (MicrofleX LT, Bruker Daltonik, Bremen, Almanya) kullanılmıştır.

İzolatların ampisilin (AMP), amoksisilin-klavulanat (AMC), piperasilin-tazobaktam (PTZ), seftriakson (CRO), seftazidim (CAZ), sefiksım (CFM), siprofloksasin (CIP), trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), nitrofurantoin (NIT), fosfomisin (FOF), amikasin (AMK), gentamisin (GEN), imipenem (IPM), mero-penem (MEM) ve ertapenem (ETP)’e karşı duyarlılıkları, 2017 yılındaki izolatlar için VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Marcy l’Etoile, Fransa), 2018 yılındaki izolatlar için BD Phoenix (Becton, Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sistemleriyle ve disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Karbapenem grubu antibiyotiklere karşı direnç saptanması halinde, doğrulama amacıyla gradyan difüzyon yöntemi (E-test®, bioMérieux,

Marcy l’Etoile, Fransa) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir (7). EUCAST rehberinde, *Enterobacterales* takımına ait bakteriler için iki farklı AMC direnç sınır değeri belirtilmiştir. Komplike olmayan ÜSİ durumunda 32 mg/Lt olan direnç sınır değeri, diğer tüm durumlar için 8 mg/Lt olarak belirtilmiştir (7). Çalışmamızda hastaların klinik bilgilerine ulaşamadığından, izolatların AMC duyarlılığı her iki direnç sınır değerine göre ayrı ayrı hesaplanmıştır. Bununla birlikte; erkeklerdeki ÜSİ komplike olarak kabul edildiğinden (3), erkeklerden izole edilen tüm *E. coli* suşları için AMC direnç sınır değeri 8 mg/Lt olarak kabul edilmiştir. Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) varlığı kombinasyon disk testiyle araştırılmıştır (8).

*E. coli* suşlarının izole edildiği hastalar yaş (<18, 18-64, >64), cinsiyet ve ayakta hasta/yatan hasta olmak üzere gruplara ayrılmış; farklı hasta gruplarından izole edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırılmıştır.

**İstatistiksel analiz:** Farklı yaş gruplarına (<18, 18-64, >64) ait *E. coli* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması için “ikiden fazla yüzde (oran) arasındaki farkın önemlilik testi” kullanılmıştır. Kadın hastayla erkek hasta izolatlarının direnç oranlarının karşılaştırılmasında ve ayakta hastayla yatan hasta izolatlarının direnç oranlarının karşılaştırılmasında “iki yüzde (oran) arasındaki farkın önemlilik testi” kullanılmıştır. Çalışmada ele alınan gözlem sayısının, yapılacak analizlerde tip 1 hatayı artırarak yanlış yorumlamalara neden olmaması amacıyla istatistiksel güven düzeyi %99 olarak belirlenmiş ve  $p < 0.01$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen *E. coli* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo 1’de gösterilmiştir. İzolatların duyarlılık oranının en yüksek olduğu antibiyotikler karbapenemler (>%99), FOF (%98.5), NIT (%98.3) ve AMK (%94.2) iken, direnç oranının en yüksek olduğu antibiyotikler AMP (%61.3) ve AMC (%37.5-45.7) olarak bulunmuştur (Tablo 1).

*E. coli* izolatlarının yaş gruplarına, cinsiyete ve ayakta/yatan hastalara göre duyarlılıkları sırasıyla Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4’te gösterilmiştir. Toplamda IPM’ye karşı sadece bir, MEM’e karşı ise üç izolatta direnç saptanması nedeniyle bu antibiyotikler, farklı hasta gruplarına ait *E. coli* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırıldığı bu tablolara dahil edilmemiştir. Farklı yaş gruplarına ait izolatların direnç oranları karşılaştırıldığında, PTZ, AMK ve ETP haricindeki tüm antibiyotiklere karşı en yüksek direnç oranı 65 yaş ve üzerindeki hastaların izolatlarında saptanmıştır. AMP, AMC, CRO, CAZ, CFM, CIP, SXT ve GEN için direnç oranındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PTZ ve AMK’ye karşı en yüksek direnç oranı, 18 yaş altındaki hastalarda; ETP’ye karşı en yüksek direnç oranı ise 18-64 yaş arası ve 65 yaş üzerindeki hastalarda saptanmıştır. PTZ için direnç oranındaki yük-

**Tablo 1. *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılık Oranları**

Antibiyotik*	Duyarlı		Orta Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Amoksisilin-klavulanat (n=3821)	2075	(54.3)	-		1746	(45.7)
Amoksisilin-klavulanat (n=3821) <sup>†</sup>	2387	(62.5)	-		1434	(37.5)
Ampisilin (n=4019)	1556	(38.7)	-		2463	(61.3)
Piperasilin-tazobaktam (n=3998)	3308	(82.7)	144	(3.6)	546	(13.7)
Seftriakson (n=3920)	2755	(70.3)	14	(0.3)	1151	(29.4)
Seftazidim (n=4018)	2856	(71.1)	255	(6.3)	907	(22.6)
Sefksim (n=3514)	2364	(67.3)	-		1150	(32.7)
Siprofloksasin (n=4019)	2276	(56.6)	476	(11.8)	1267	(31.5)
Trimetoprim-sülfametoksazol (n=4004)	2556	(63.8)	15	(0.4)	1433	(35.8)
Nitrofurantoin (n=3672)	3610	(98.3)	-		62	(1.7)
Fosfomisin (n=3727)	3670	(98.5)	-		57	(1.5)
Amikasin (n=4029)	3797	(94.2)	209	(5.2)	23	(0.6)
Gentamisin (n=4024)	3427	(85.2)	61	(1.5)	536	(13.3)
İmipenem (n=3874)	3867	(99.8)	6	(0.15)	1	(0.03)
Meropenem (n=4012)	4005	(99.8)	4	(0.1)	3	(0.1)
Ertapenem (n=4013)	3985	(99.3)	-		28	(0.7)

\*Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına ulaşılan *E. coli* izolatlarının sayısı her antibiyotik için parantez içerisinde belirtilmiştir.

<sup>†</sup>Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonu için.

**Tablo 2. Farklı Yaş Gruplarından İzole Edilen *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Oranları**

Antibiyotik	Test Edilen	<18 Yaş		18-64 Yaş		>64 Yaş		<i>p</i> Değeri		
		Sayı*	(%)	Test Edilen	Sayı*	(%)	Test Edilen		Sayı*	(%)
Amoksisilin-klavulanat	1039	484*	(46.6)	1718	725	(42.2)	1064	537	(50.5)	<0.001
Amoksisilin-klavulanat <sup>†</sup>	1039	409	(39.4)	1718	578	(33.6)	1064	447	(42.0)	<0.001
Ampisilin	1087	678	(62.4)	1803	1050	(58.2)	1129	735	(65.1)	<0.001
Piperasilin-tazobaktam	1081	176	(16.3)	1792	211	(11.8)	1125	159	(14.1)	0.003
Seftriakson	1071	297	(27.7)	1761	474	(26.9)	1088	380	(34.9)	<0.001
Seftazidim	1085	253	(23.3)	1801	362	(20.1)	1132	292	(25.8)	0.001
Sefksim	977	303	(31.0)	1569	475	(30.3)	968	372	(38.4)	<0.001
Siprofloksasin	1085	191	(17.6)	1802	542	(30.1)	1132	534	(47.2)	<0.001
Trimetoprim-sülfametoksazol	1082	392	(36.2)	1796	600	(33.4)	1126	441	(39.2)	0.006
Nitrofurantoin	1000	19	(1.9)	1647	22	(1.3)	1025	21	(2.1)	0.32
Fosfomisin	1007	10	(1.0)	1674	22	(1.3)	1046	25	(2.4)	0.02
Amikasin	1090	11	(1.0)	1806	6	(0.3)	1133	6	(0.5)	0.06
Gentamisin	1087	100	(9.2)	1805	235	(13.0)	1132	201	(17.8)	<0.001
Ertapenem	1084	7	(0.6)	1800	13	(0.7)	1129	8	(0.7)	0.97
GSBL pozitifliği	970	248 <sup>‡</sup>	(25.6)	270	58 <sup>‡</sup>	(21.5)	161	55 <sup>‡</sup>	(34.2)	0.01

GSBL: genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz. \*Dirençli bulunan izolat sayısı. <sup>†</sup>Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonu için. <sup>‡</sup>Pozitif bulunan izolat sayısı.

sekklik istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, AMK ve ETP için anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

Kadın ve erkek hasta izolatlarının antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldığında, erkek hasta izolatlarının tüm antibiyotiklere karşı daha yüksek oranda direnç gösterdiği saptanmıştır. FO,

AMK ve ETP haricindeki tüm antibiyotikler için direnç oranlarındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 3).

Ayaktan ve yatan hasta izolatlarının antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldığında, yatan hasta izolatlarının tüm antibiyotiklere karşı daha yüksek oranda direnç gösterdiği saptanmıştır.

**Tablo 3. Kadın ve Erkek Hastalardan İzole Edilen *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Oranları**

Antibiyotik	Kadın			Erkek			p Değeri
	Test Edilen	Sayı*	(%)	Test Edilen	Sayı*	(%)	
Amoksisilin-klavulanat	3121	1340	(42.9)	700	406	(58.0)	<0.001
Amoksisilin-klavulanat <sup>f</sup>	3121	1028	(32.9)	- <sup>‡</sup>	-	-	
Ampisilin	3282	1937	(59.0)	737	526	(71.4)	<0.001
Piperasilin-tazobaktam	3268	397	(12.1)	730	149	(20.4)	<0.001
Seftriakson	3203	864	(27.0)	717	287	(40.0)	<0.001
Seftazidim	3282	649	(19.8)	736	258	(35.1)	<0.001
Sefksim	2862	869	(30.4)	652	281	(43.1)	<0.001
Siprofloksasin	3283	914	(27.8)	736	353	(48.0)	<0.001
Trimetoprim-sulfametoksazol	3271	1100	(33.6)	733	333	(45.4)	<0.001
Nitrofurantoin	2993	42	(1.4)	679	20	(2.9)	0.008
Fosfomisin	3040	46	(1.5)	687	11	(1.6)	0.99
Amikasin	3293	15	(0.5)	736	8	(1.1)	0.07
Gentamisin	3290	386	(11.7)	734	150	(20.4)	<0.001
Ertapenem	3281	20	(0.6)	732	8	(1.1)	0.24
GSBL pozitifliği	1127	268 <sup>s</sup>	(23.8)	274	93 <sup>s</sup>	(33.9)	<0.001

GSBL: genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz. \*Dirençli bulunan izolat sayısı. <sup>f</sup>Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonu için. <sup>‡</sup>Erkeklerdeki üriner sistem infeksiyonları komplike olarak kabul edildiğinden; erkek hasta izolatlarında, "komplike olmayan üriner sistem infeksiyonları" için belirtilen amoksisilin-klavulanat direnç sınır değeri kullanılmamıştır. <sup>s</sup>Pozitif bulunan izolat sayısı.

**Tablo 4. Ayaktan ve Yatan Hastalardan İzole Edilen *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Oranları**

Antibiyotik	Ayaktan Hasta			Yatan Hasta			p Değeri
	Test Edilen	Sayı*	(%)	Test Edilen	Sayı*	(%)	
Amoksisilin-klavulanat	2699	1093	(40.5)	1122	653	(58.2)	<0.001
Amoksisilin-klavulanat <sup>f</sup>	2699	883	(32.7)	1122	551	(49.1)	<0.001
Ampisilin	2846	1619	(56.9)	1173	844	(72.0)	<0.001
Piperasilin-tazobaktam	2828	321	(11.3)	1170	225	(19.2)	<0.001
Seftriakson	2790	697	(25.0)	1130	454	(40.2)	<0.001
Seftazidim	2840	547	(19.3)	1178	360	(30.6)	<0.001
Sefksim	2489	701	(28.2)	1025	449	(43.8)	<0.001
Siprofloksasin	2842	738	(26.0)	1177	529	(44.9)	<0.001
Trimetoprim-sulfametoksazol	2832	921	(32.5)	1172	512	(43.7)	<0.001
Nitrofurantoin	2585	40	(1.5)	1087	22	(2.0)	0.38
Fosfomisin	2622	32	(1.2)	1105	25	(2.3)	0.03
Amikasin	2852	9	(0.3)	1177	14	(1.2)	0.002
Gentamisin	2848	321	(11.3)	1176	215	(18.3)	<0.001
Ertapenem	2844	12	(0.4)	1169	16	(1.4)	0.002
GSBL pozitifliği	1134	264 <sup>‡</sup>	(23.3)	267	97 <sup>‡</sup>	(36.3)	<0.001

GSBL: genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz. \*Dirençli bulunan izolat sayısı. <sup>f</sup>Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonu için. <sup>‡</sup>Pozitif bulunan izolat sayısı.

NIT ve FOF haricindeki tüm antibiyotikler için direnç oranındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

Çalışmamızda toplam 1401 *E. coli* izolatının GSBL test sonuçlarına ulaşılmıştır. İzolatların 361 (%25.8)'inde GSBL pozitifliği saptanmıştır. GSBL üreten *E. coli* oranları hastala-

rın yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında, en yüksek oran 65 yaş ve üzerindeki hastalardan izole edilen suşlarda (%34.2) saptanmıştır (Tablo 2). GSBL üreten suşların oranı erkeklerden izole edilen suşlarda (%33.9) kadınlara göre (%23.8) (Tablo 3); yatan hastalardan izole edilen suşlarda da (%36.3) ayak-

tan hastalara göre (%23.3) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

### İrdeleme

Çalışmamıza dahil edilen tüm *E. coli* izolatları göz önüne alındığında en etkili antibiyotikler karbapenemler, FOF, NIT ve AMK olarak bulunmuştur. Direnç oranının en yüksek görüldüğü antibiyotikler AMP ve AMC olmuştur. Ülkemizde idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılığının araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, karbapenem grubu antibiyotiklere direncin %0 ile %2 arasında (4,9-11), FOF direncinin %4 ile %4.4 arasında (10-12), NIT direncinin %0.9 ile %11.3 arasında (4,10-14) ve AMK direncinin %0 ile %8 arasında (4,9-11,13-15) değiştiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda *E. coli* izolatlarında karbapenemlere direnç %1'in altında, FOF direnci %1.5, NIT direnci %1.7 ve AMK direnci %0.6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda en yüksek direnç oranının görüldüğü antibiyotikler olan AMC ve AMP'ye, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da yüksek oranlarda direnç (AMC için %23.4-%62, AMP için %49-%72) saptanmıştır (4,9-15).

Infectious Diseases Society of America (IDSA) ve European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) tarafından yayımlanan rehberde, SXT direncinin %20, kinolon direncinin ise %10 üzerinde olması halinde bu antibiyotiklerin akut komplike olmayan sistit ve pyelonefritin ampirik tedavisinde tercih edilmemesi gerektiği belirtilmiştir (16). Bu rehber kadınlardaki üriner sistem infeksiyonlarına yönelik hazırlanmıştır. Çalışmamızda kadın hasta izolatlarında SXT direncinin %33.6, CIP direncinin ise %27.8 bulunması nedeniyle bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılmaması gerektiği düşünülmektedir. Aynı rehberde akut komplike olmayan sistitte NIT veya FOF kullanılabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda da kadın hasta izolatlarında bu antibiyotiklere direnç oranı %2'nin altında bulunmuştur. Kadınlardaki komplike olmayan sistitlerde bu antibiyotiklerin iyi seçenekler olduğu düşünülmektedir.

*E. coli* izolatlarının antibiyotiklere karşı direnç oranları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında; PTZ, AMK ve ETP haricindeki tüm antibiyotiklere karşı (AMP, AMC, CRO, CAZ, CFM, CIP, SXT, NIT, FOF ve GEN) en yüksek direnç oranı 65 yaş ve üzerindeki hastalardan izole edilen suşlarda saptanmıştır. İleri yaştaki hastaların yaşamları boyunca daha fazla antibiyotiğe maruz kalması ve dolayısıyla dirençli suşların seçilmesi nedeniyle bu direnç artışının oluştuğunu öne süren görüşler bulunmaktadır (17). Çalışmamızdaki bazı antibiyotiklere karşı (PTZ, AMK ve ETP) en yüksek direnç oranının diğer yaş gruplarında görülmesi, direnç artışında yaşın haricinde başka faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Belli antibiyotiklerin belli yaş gruplarında daha çok tercih edilmesi, o yaş gruplarına ait izolatların antibiyotik direncinin yükselmesine neden olabilir. Çalışmamızda, yaş grupları arasında en belirgin direnç farkının gözlemlendiği antibiyotik CIP olmuştur. Bu antibiyotiğe karşı direnç oranı <18 yaş grubundan izole edilen suşlarda %17.6 iken; 18-64 yaş arası ve >64 yaş grubundan izole edilen suşlarda sırasıyla %30.1 ve %47.2 olarak bulunmuştur. CIP'in de içinde bulunduğu kinolon grubu antibiyotiklerin çocuk yaş grubundaki potansiyel yan etkileri ne-

deniyle, bu yaş grubundaki hastalara hekimler tarafından sık reçete edilmediği bilinmektedir (18). Çalışmamızdaki çocuk yaş grubu izolatlarının CIP direncinde gözlenen düşüklüğün, bu antibiyotiğin sık reçete edilmemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kadın ve erkek hastalardan izole edilen suşların antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırıldığında, tüm antibiyotikler için erkek hasta izolatlarında daha yüksek direnç oranı saptanmıştır. Erkek ve kadın hastalardan izole edilen *E. coli* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının karşılaştırıldığı kısıtlı sayıdaki çalışmada, çalışmamıza benzer bulgular elde edilmiştir (17,19,20). Bean ve arkadaşları (20) tarafından yürütülen çalışmada erkek hasta izolatlarında AMP, AMC, CIP, GEN, SXT ve NIT'e direnç oranı kadın hasta izolatlarından yüksek bulunmuştur. Rocha ve arkadaşları (17) tarafından yürütülen çalışmada, *E. coli*'nin de içerisinde olduğu üriner sistem izolatlarında, erkek hasta izolatlarının AMP, kinolonlar, CRO, sefotaksim, GEN, SXT ve NIT'e duyarlılık oranları kadın hasta izolatlarından düşük bulunmuştur (17). Erkeklerde görülen ÜSİ'nin komplike olması nedeniyle, erkek hasta izolatlarında antibiyotiklere direnç oranlarının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (20). Erkeklerde ÜSİ'nin çoğunun üriner sistemin anatomik veya fonksiyonel bozuklukları varlığında ortaya çıkması, ayrıca infeksiyonlarda genellikle prostat tutulumunun olması, etken mikroorganizmanın eradikasyonunu zorlaştırmaktadır (3,20,21). Aynı nedenlerle, erkeklerde tekrarlayan ÜSİ'nin sık görüldüğü ve tekrarlayan infeksiyonların aynı mikroorganizma tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir (21). Bu infeksiyonlar için uygulanan uzun süreli ve/veya tekrarlayan antibiyotik tedavilerinin, dirençli suşların seçilmesine ve direnç oranının yükselmesine neden olabileceği düşünülmektedir.

Ayaktan ve yatan hastalardan izole edilen suşların antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırıldığında, tüm antibiyotikler için yatan hasta izolatlarında daha yüksek direnç oranı saptanmıştır. Önceki çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (1,20,22,23). Karamanlıoğlu ve arkadaşları (1) tarafından yürütülen çalışmada yatan hasta izolatlarında AMC, CRO, CAZ, PTZ, ETP, MEM, CIP, AMK, GEN, SXT, NIT ve FOF'a duyarlılık oranları ayaktan hasta izolatlarında düşük bulunmuştur. Sahuquillo-Arce ve arkadaşları (22) tarafından yürütülen çalışmada yatan hasta izolatlarında AMP, AMC, sefotaksim, CIP, SXT ve AMK'ye direnç oranları ayaktan hasta izolatlarından yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada IMP ve NIT için ayaktan ve yatan hasta izolatları arasında anlamlı fark saptanmamış; sadece FOF için ayaktan hasta izolatlarında daha yüksek direnç oranı bulunmuştur (22). Yatan hastalarda daha yüksek bir antibiyotik baskısı sonucu dirençli suşların seçilmesi ve direnç gelişimine neden olan genetik materyalin yatan hasta izolatları arasında kolayca yayılması, yatan hasta izolatlarındaki yüksek antibiyotik direncinin nedenleri olarak gösterilmektedir (22,24).

Çalışmamızda *E. coli* izolatlarının %25.8'inde GSBL pozitifliği saptanmıştır. Ülkemizde idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarında GSBL pozitiflik oranının araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, oranların %2.4 ile %32 arasında değiştiği görülmektedir (2,4,11,25). Çalışmamızda 65 yaş ve üzeri hastaların izolatları arasındaki GSBL üretme oranı diğer

yaş gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Erkek hasta izolatları arasındaki GSBL üretme oranı kadın hasta izolatlarına göre; yatan hasta izolatları arasındaki GSBL üretme oranı da ayakta hasta izolatlarına göre yüksek bulunmuştur. İleri yaş, erkek cinsiyet ve hastanede yatış, daha önce yapılan çalışmalarda da GSBL üreten izolatların oranındaki artışla ilişkili bulunmuştur (1,24,26). Çalışmamızda, izolatların antibiyotiklere direnç oranının yüksek görüldüğü hasta gruplarıyla, GSBL üretme oranlarının yüksek görüldüğü grupların aynı olduğu dikkati çekmektedir. Antibiyotik direnç oranlarının yükselmesine neden olan faktörlerin, GSBL üretme oranlarını yükselten faktörlerle benzer olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda NIT ve FOF, *E. coli* izolatlarına karşı yüksek etkinlik göstermesine karşın NIT'in böbrek ve prostat dokusunda; FOF'un da böbrek dokusunda yeterli konsantrasyona ulaşmadığı bilinmekte ve bu antibiyotiklerin komplike olmayan ÜSİ'de kullanılması önerilmektedir (16,19,27). Erkeklerdeki enfeksiyonların komplike olması nedeniyle bu antibiyotikler haricindeki seçeneklere bakıldığında, erkek hasta izolatlarının duyarlılık oranının en yüksek olduğu antibiyotikler sırasıyla karbapenemler (>%98), AMK (%88.6), GEN (%77.2) ve PTZ (%72.3) olmuştur.

Üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisi için kullanılacak antibiyotik seçiminde, etkenlerin antibiyotik duyarlılık profiliyle ilgili bölgesel veriler, hastanın antibiyotiklere alerji hikayesi, antibiyotik kullanım kolaylığı, antibiyotik ulaşılabilirliği, maliyeti, reçete yazma alışkanlıkları gibi birçok faktör etkili olmaktadır. Çalışmamızın bulgularına göre, farklı hasta gruplarından izole edilen *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değişebildiği; hastaların belli demografik özelliklerinin de ampirik tedavide seçilecek antibiyotik için yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizdeki farklı merkezlerin de benzer çalışmalar yaparak elde ettikleri verileri ampirik tedavi seçimi için kullanabileceği düşünülmektedir.

#### Teşekkür

İstatistiksel analizlerdeki yardımları için Dr. Uğur Toprak'a teşekkür ederiz.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

- Karamanlioğlu D, Aysert-Yıldız P, Kaya M, Sarı N. İdrar kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz oluşturma sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klinik Derg.* 2019; 32(3): 233-9.
- 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]
- McGregor JC, Elman MR, Bearden DT, Smith DH. Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates from outpatients. *BMC Fam Pract.* 2013; 14: 25. [Crossref]
- Özyurt M, Haznedaroğlu T, Şahiner F, et al. İstanbul'da bir araştırma hastanesinde 2004-2006 yılları arasında izole edilen toplumdaki kazanılmış üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik direnç profilleri. *Mikrobiyol Bül.* 2008; 42(2): 231-43.
- Zec S, Despotovic A, Spurnic-Radovanovic A, et al. Antimicrobial resistance in patients with urinary tract infections and the impact on empiric therapy in Serbia. *J Infect Dev Ctries.* 2016; 10(10): 1065-72. [Crossref]
- Spoorenberg V, Hulscher ME, Akkermans RP, Prins JM, Geerlings SE. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(2): 164-9. [Crossref]
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2014; version 9.0, valid until 31 Dec, 2019 [Internet]. Basel: EUCAST [erişim 26 Haziran 2020]. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
- Aydemir Ş, Çöplü N, Gülay Z, et al. Antibiyotik duyarlılık testleri, EUCAST: uygulama, yorum ve uzman kuralları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2016; 46(Suppl.): 1-206.
- Sağlam HS, Öğütlü A, Demiray V, Karabay O. Üriner enfeksiyonlarda toplum kökenli *Escherichia coli*'nin yeri ve gelişen antibiyotik direnci. *Nobel Med.* 2012; 8(1): 67-71.
- Caskurlu H, Culpan M, Erol B, Turan T, Hababoglu H, Caskurlu T. Changes in antimicrobial resistance of urinary tract infections in adult patients over a 5-year period. *Urol Int.* 2020; 104(3-4): 287-92. [Crossref]
- 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]
- Kaçmaz B, Aksoy A, Sultan N. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* izolatlarında oral antibiyotiklere karşı direncin araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2007; 64(1): 11-5.
- İraz M, Gültepe B, Ceylan A, Doymaz MZ. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının [sic] antibiyotik direnç paterni. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 2014; 16(1): 53-5.
- Yousefi Rad A, Bilge S, Fidan A. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının siprofloksasin ve diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2008; 65(3): 115-9.
- Yüksel Salduz Zİ, Yiğit Ö. İdrar yolu enfeksiyonlu çocuklardan izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *Çocuk Enfeksiyon Derg.* 2010; 4(4): 138-42. [Crossref]
- 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]
- Rocha JL, Tuon FF, Johnson JR. Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance. *Braz J Infect Dis.* 2012; 16(2): 115-21. [Crossref]
- Patel K, Goldman JL. Safety concerns surrounding quinolone use in children. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(9): 1060-75. [Crossref]
- den Heijer CD, Penders J, Donker GA, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The importance of gender-stratified antibiotic resistance surveillance of unselected uropathogens: a Dutch Nationwide Extramural Surveillance study. *PLoS One.* 2013; 8(3): e60497. [Crossref]
- Bean DC, Krahe D, Wareham DW. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005-2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2008; 7: 13. [Crossref]
- Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med.* 1989; 110(2): 138-50. [Crossref]
- Sahuquillo-Arce JM, Selva M, Perpiñán H, et al. Antimicrobial resistance in more than 100,000 *Escherichia coli* isolates accor-

- ding to culture site and patient age, gender, and location. *Anti-microb Agents Chemother.* 2011; 55(3): 1222-8. [Crossref]
23. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılık durumları. *Abant Tıp Dergisi.* 2012; 1(3): 129-35. [Crossref]
  24. Ouchar Mahamat O, Lounnas M, Hide M, *et al.* High prevalence and characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae in Chadian hospitals. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 205. [Crossref]
  25. Doğru A, Üçışık AC, Sargın F, Aydın Ö, Ergen P, Tükenmez Tigen E. İdrar örneklerinde üretilen *Escherichia coli* suşlarında genişle-  
miş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2014; 29(4): 219-24.
  26. Colodner R, Rock W, Chazan B, *et al.* Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23(3): 163-7. [Crossref]
  27. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, *et al.* EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology [erişim 26 Haziran 2020]. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections2018-large-text.pdf>.