

# Ayaktan Başvuran Hastaların İdrar Kültürlerinde Üretilen *Enterobacteriaceae* İzolatlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimi: Yedi Yıllık İzlem Sonuçları

## Extended-Spectrum Beta-Lactamase Production by *Enterobacteriaceae* Isolates From Urine Cultures of Outpatients: Results of a 7-Year Follow-Up

Nevreste ÇELİKBİLEK<sup>1</sup>, Ayşegül GÖZALAN<sup>1</sup>, Birsen ÖZDEM<sup>1</sup>, Fisun KIRCA<sup>1</sup>, Ziya Cibali AÇIKGÖZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

<sup>1</sup> Ankara Atatürk Education and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey.

<sup>2</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

<sup>2</sup> Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 15.10.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 07.02.2015

### ÖZ

Bu çalışmanın amacı, poliklinik hastalarının idrar örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerindeki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitiflik oranlarının yıllar içindeki değişimini araştırmak ve antibiyotik direnç durumlarını inceleyerek akılcı ilaç kullanımına yardımcı olmaktır. Çalışmada, hastanemizin çeşitli polikliniklerine 2007-2013 yılları arasında başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen 12.535 suş değerlendirilmiştir. İzolatların tanımlanması konvansiyonel yöntemler ve API 20E sistemi (BioMérieux, Fransa) ile yapılmış, antibiyotik duyarlılık testi olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Standart antibiyotik duyarlılık testine ek olarak, çift-disk sinerji yöntemiyle ve CLSI kriterleri kullanılarak GSBL varlığı araştırılmış; şüpheli GSBL pozitiflikleri, E-test (BioMérieux, Fransa) yöntemiyle doğrulanmıştır. Ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen suşların 8.716'sı (%69.3) *E.coli*, 1514'ü (%12.1) *K.pneumoniae/oxytoca*, 257'si (%2.1) *Proteus mirabilis*, 345'i (%2.8) diğer *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, 411'i (%3.3) çeşitli non-fermentatif bakteriler ve 1.292'si (%10.3) çeşitli gram-pozitif bakteriler olarak tanımlanmıştır. İzolatlarda toplam GSBL pozitifliği %21.8 (2.283/10.487) olarak bulunmuş; bu oran *E.coli*, *K.pneumoniae/oxytoca* ve *P.mirabilis* için sırasıyla %21.2, %28.2 ve %4.7 olarak belirlenmiştir. Diğer *Enterobacteriaceae* izolatları, standardize yöntem ve sınır değerler mevcut olmadığı için çalışma dışı tutulmuştur. GSBL pozitif izolat sayılarının yıllar içerisinde

**İletişim (Correspondence):** Uzm Dr. Nevreste Çelikkbilek, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bilkent, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 291 2525, **E-posta (E-mail):** nevrestec@yahoo.com

istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği saptanmıştır ( $p= 0.364$ ). GSBL pozitif izolatların antibiyotik direnç yüzdeleri, GSBL negatif bakterilere göre [amoksisilin-klavulanat (%73.1/%11.3), trimetoprim-sülfametoksazol (%63.1/%31.0), nitrofurantoin (%17.3/%8.6), gentamisin (%42.2/%10.1), amikasin (%3.5/%0.9), tobramisin (%56.8/%10.5), imipenem (%0.3/%0.1), ofloksasin (%66.8/%19.8), tikarsilin-klavulanat (%73.5/%19.8), piperasilin-tazobaktam (%28.8/%5.0)] istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p< 0.05$ ). Toplum kaynaklı GSBL pozitif izolatların amoksisilin-klavulanat ( $p= 0.001$ ), tobramisin ( $p= 0.003$ ), ofloksasin ( $p= 0.001$ ), tikarsilin-klavulanat ( $p= 0.001$ ) ve piperasilin-tazobaktama ( $p= 0.001$ ) karşı direncinde yıllar içerisinde saptanan değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, incelenen *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde oldukça yüksek GSBL pozitiflik oranları saptanmış; ancak bu oranlar, geçen yedi yıllık süre içerisinde kayda değer bir artış göstermemiştir. Bu durum, özellikle beta-laktam grubu antibiyotikleri kullanma alışkanlıklarında olumlu yönde bir değişime işaret ediyor olabilir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre; GSBL pozitif izolatlarla en etkili ilaçların; inhibitör kombinasyonlarından piperasilin-tazobaktam, aminoglikozidlerden amikasin, oral ilaçlardan da nitrofurantoin olduğu saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** *Enterobacteriaceae*; antibiyotik direnci; genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz; idrar kültürü; empirik tedavi.

## ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the change of the frequency of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* isolates from urine samples of outpatients in years and to analyse the antibiotic resistance profiles for a rational drug use. The urine samples cultured in our laboratory from the patients who were admitted to outpatient clinics of our hospital between years 2007-2013 were included in this study. *Enterobacteriaceae* strains were isolated and identified by conventional methods and API 20E system (BioMérieux, France). The standard antimicrobial susceptibility tests were performed by Kirby Bauer disk diffusion method. ESBL production were screened by double-disk synergy method according to CLSI guidelines. E-test method (BioMérieux, France) were used for the verification of suspicious ESBL production. The identification and antimicrobial susceptibility testing were performed for a total of 12.535 isolates. Of the isolates 8716 were identified as *Escherichia coli* (69.3%), 1514 were *Klebsiella pneumoniae/oxytoca* (12.1%), 257 were *Proteus mirabilis* (2.1%), 345 were other *Enterobacteriaceae* members (8%), 411 were various non-fermentative gram-negative bacteria (3.3%) and 1292 were various gram-positive bacteria (10.3%). The total positivity rate of ESBL was found as 21.8% (2.283/10.487), and the ESBL positive rates for *E.coli*, *K.pneumoniae/oxytoca* and *P.mirabilis* were 21.2%, 28.2% and 4.7%, respectively. Other *Enterobacteriaceae* isolates were not evaluated because of the absence of standardized methods and breakpoint values. There was no statistically significant difference among ESBL producing isolates within seven years ( $p= 0.364$ ). The antibiotic resistance rates of the ESBL-positive isolates were statistically higher than ESBL-negative isolates [amoxicillin-clavulanate (73.1%/11.3%), trimethoprim-sulfamethoxazole (63.1%/31.0%), nitrofurantoin (17.3%/8.6%), gentamicin (42.2%/10.1%), amikacin (3.5%/0.9%), tobramycin (56.8%/10.5%), imipenem (0.3%/0.1%), ofloxacin (66.8%/19.8%), ticarcillin-clavulanate (73.5%/19.8%), piperacillin-tazobactam (28.8%/5.0%)] ( $p< 0.05$ ). Statistically significant variations were detected within the years for the resistance rates of amoxicillin-clavulanate ( $p= 0.001$ ), tobramycin ( $p=0.003$ ), ofloxacin ( $p= 0.001$ ), ticarcillin-clavulanate ( $p= 0.001$ ) and piperacillin-tazobactam ( $p= 0.001$ ) were detected within the years. Although a quite high percentage of ESBL positivity in *Enterobacteriaceae* isolates was determined, there was a slight but not statistically significant increase of this value during the seven-year period. The stability of the percentage of ESBL positivity may indicate a positive change in the habit of the usage of beta-lactam antibiotics. According to the results of our study, the most effective drugs for ESBL-producing isolates were piperacillin-tazobactam among inhibitor combinations, amikacin among aminoglycosides and nitrofurantoin among orally-used drugs.

**Keywords:** *Enterobacteriaceae*; antibiotic resistance; extended-spectrum beta-lactamase; urine culture; empirical therapy.

## GİRİŞ

*Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde ilk kez 1983'te saptanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, günümüzde tüm dünyada en önemli sağlık sorunlarından biridir. Karbapenemler ve sefamisinler dışındaki tüm beta-laktam antibiyotiklere dirence yol açan GSBL üretimi en sık *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında görülmektedir. GSBL kodlayan plazmidler çoğunlukla başka direnç genlerini de taşıdığı için, bu suşlarda sülfonamid, aminoglikozid ve florokinolon direncinin birlikte görülme sıklığı yüksektir<sup>1-3</sup>.

GSBL üreten suşlar, kontrolü zor salgınlara yol açan ciddi bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Yakın zamana kadar GSBL üreten suşlar genellikle hastane kaynaklı *Enterobacteriaceae* izolatlarında görülmekteyken, günümüzde bu suşlar idrar kültürü izolatları başta olmak üzere toplum kökenli enfeksiyon etkeni olarak da saptanmaya başlamıştır<sup>4,5</sup>. Toplum kökenli GSBL enfeksiyonu için; önceden antibiyotik kullanımı, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, diabetes mellitus, üriner sistem kateterizasyonu, hastanede yatmış olmak ve 65 yaş üstü olmak risk faktörleri olarak kabul edilmektedir<sup>1,3,6</sup>. Bununla birlikte; son yıllarda herhangi bir risk faktörünün saptanamadığı GSBL-pozitif *Enterobacteriaceae* izolatlarına bağlı toplum kökenli enfeksiyonların sıklığında artış olduğu rapor edilmektedir<sup>1,5</sup>. Dolayısıyla poliklinik hastaları için kullanılabilir antibiyotik seçenekleri giderek azalmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizde 2007-2013 yılları arasında poliklinik hastalarının idrar örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerindeki GSBL pozitiflik oranlarının belirlenmesi ve bu oranların yıllar içindeki değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Eğitim ve Araştırma Hastanemizin polikliniklerine 2007-2013 yılları arasında başvuran ve idrar kültür örneği veren hastalar değerlendirmeye alındı. Tekrarlayan üremesi olan hastaların sadece ilk örneği çalışmaya dahil edildi. İdrar örnekleri koyun kanlı ve EMB agar besiyerlerine 10 µl hacimlerde ekildi. 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra;  $\geq 10^5$  cfu/mL üreyen izolatlar ile; üreyen koloni sayısı, tür sayısı, idrar örneğinde lökosit varlığı, belirtilmişse hastanın klinik durumu gibi özellikler dikkate alınarak etken olduğu düşünülen daha düşük sayılardaki izolatlar ileri incelemeye alındı.

Konvansiyonel yöntemler ve API 20E yarı-otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılarak tanımlanan *Enterobacteriaceae* izolatlarına Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılık testi yapıldı. Standart antibiyotik duyarlılıklarına ilaveten; GSBL varlığı sefotaksim, seftazidim ve amoksisilin-klavulanat diskleri kullanılarak yapılan çift-disk sinerji yöntemiyle ve CLSI kriterlerine göre araştırıldı<sup>7</sup>. Şüpheli GSBL pozitiflikleri, sefotaksim/sefotaksim-klavulanat ve seftazidim/seftazidim-klavulanat içeren E-test (BioMérieux, Fransa) yöntemiyle doğrulandı.

Hastane otomasyon sisteminden alınan veriler SPSS istatistik programı (Windows, versiyon 18.0) kullanılarak analiz edildi. Frekans, yüzdeler ve değişkenler arasındaki ilişki için ki-kare testi uygulandı;  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda, toplam 12.535 idrar kültürü izolatu tanımlanmış ve antibiyotik duyarlılık testi uygulanmıştır. Bu izolatlardan 8.716'sı (%69.3) *E.coli*, 1514'ü (%12.1) *K.pneumoniae/oxytoca*, 257'si (%2.1) *Proteus mirabilis*, 345'i (%2.8) diğer *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, 411'i (%3.3) çeşitli non-fermentatif bakteriler ve 1.292'si (%10.3) çeşitli gram-pozitif bakteriler olarak tanımlanmıştır.

Poliklinik hasta izolatlarında toplam GSBL pozitifliği %21.8 (2.283/10.487) olarak bulunmuş; bu oran *E.coli*, *K.pneumoniae/oxytoca* ve *P.mirabilis* için sırasıyla %21.2, %28.2 ve %4.7 olarak belirlenmiştir (Tablo I). Diğer *Enterobacteriaceae* izolatları, standardize yöntem ve sınır değerler mevcut olmadığı için çalışma dışı tutulmuştur. GSBL pozitif izolat sayılarının yıllar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği saptanmıştır ( $p=0.364$ ) (Tablo I).

GSBL pozitif ve negatif izolatların antibiyotiklere direnç oranları karşılaştırıldığında [sırasıyla; amoksisilin-klavulanat (AMC) için %73.1 ve %11.3; trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) için %63.1 ve %31; nitrofurantoin için %17.3 ve %8.6; gentamisin için %42.2 ve %10.1; amikasin için %3.5 ve %0.9; tobramisin için %56.8 ve %10.5; imipenem için %0.3 ve %0.1; ofloksasin için %66.8 ve %19.8; tikarsilin-klavulanat (TIM) için %73.5 ve %19.8; piperasilin-tazobaktam (TZP) için %28.8 ve %5] aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Toplum kaynaklı GSBL pozitif izolatların AMC, tobramisin ( $p=0.003$ ), ofloksasin ( $p=0.001$ ), TIM ( $p=0.001$ ) ve TZP'ye ( $p=0.001$ ) karşı direncinde yıllar içerisinde saptanan değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo II).

## TARTIŞMA

Dünyada toplum kökenli (TK) idrar yolu enfeksiyonları (İYE)'nden en sık *E.coli*, ardından *Klebsiella* ve *Proteus* türleri izole edilmektedir. TK-İYE genellikle ampirik olarak, oral ilaçlarla tedavi edilirler<sup>5,8,9</sup>. GSBL üretimi, önceleri sadece hastane enfeksiyonlarından üretilen

**Tablo I.** *Enterobacteriaceae* İzolatlarında GSBL Pozitiflik Oranları ve Yıllara Göre Değişimi ( $p=0.364$ )

Yıl	GSBL pozitif suş/Toplam suş (%)			
	<i>E.coli</i>	<i>K. pneumoniae/oxytoca</i>	<i>P.mirabilis</i>	Toplam
2007	166/886 (18.7)	26/123 (21.1)	2/13 (15.4)	194/1022 (19)
2008	149/708 (21)	54/155 (34.8)	0/8 (0)	203/871 (23.3)
2009	165/754 (21.9)	30/123 (24.4)	4/16 (25)	199/893 (22.3)
2010	255/1161 (22)	43/169 (25.4)	0/32 (0)	298/1362 (21.9)
2011	307/1405 (21.9)	73/271 (26.9)	1/38 (2.6)	381/1714 (22.2)
2012	368/1702 (21.6)	92/300 (30.7)	3/86 (3.5)	463/2088 (22.2)
2013	434/2100 (20.7)	109/373 (29.2)	2/64 (3.1)	545/2537 (21.5)
Toplam	1844/8716	427/1514	12/257	2283/10487 (21.8)

**Tablo II.** GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* izolatlarında antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre değişimi

	AMC	SXT	NIT	CN	AK	TOB	IMP	OFL	TIM	TZP
2007	98.4	66.8	17.3	41.5	5.7	*	0	81.7	74.9	21.6
2008	96.6	65.7	16.9	45.3	4.5	67.2	0.5	73.8	87.1	17.3
2009	64.5	67.2	21	41.7	3	58.5	0.5	70.1	81.4	24.2
2010	79.8	60	14.8	43	2	57.9	0.3	68.3	84.3	36.5
2011	81.1	60.9	19.8	42.1	2.2	54.3	0.5	67.1	72.2	30.4
2012	57.2	64.3	18.1	46.1	3.9	60.9	0	63.4	69.6	34.2
2013	63.7	61.4	14.9	37.8	4	50.9	0.2	60	65.4	27.3
P değeri	0.001	0.417	0.311	0.227	0.246	0.003	0.708	0.001	0.001	0.001

Antibiyotik duyarlılık testlerimize 2008'den itibaren dahil edildiği için 2007 verisi yoktur. AMC: Amoksisilin-klavulanat; SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol; NIT: Nitrofurantoin, GN: Gentamisin, AK: Amikasin; TOB: Tobramisin; IMP: İmipenem; OFL: Ofloksasin; TIM: Tikarsilin-klavulanat; TZP: Piperasilin-tazobaktam.

izolatlarda görülürken; 2000'lerin ortalarından itibaren tüm dünyada ve giderek artan sıklıkta TK izolatlarda da saptanmaya başlamıştır<sup>5</sup>. TK GSBL üreten *Enterobacteriaceae* izolasyon sıklığı, sosyokültürel özelliklere ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde GSBL pozitif *E.coli* oranı toplamda %3.9, bunlar içinde TK olanların oranı ise %36 olarak bildirilmiştir<sup>8</sup>. Kanada'da, GSBL üreten *E.coli* insidansı 5.5/100.000 olup bunların %71'i toplum kaynaklıdır<sup>5</sup>. İsrail'de yapılan bir çalışmada, toplum kökenli izolatlarda GSBL pozitiflik oranları; *E.coli* için %57.8, *Klebsiella* spp. için ise %42.2'dir<sup>6</sup>. TK-İYE'nda Brezilya'dan %1.5-7.6, İtalya'dan %3.5 ve Suudi Arabistan'dan %4.5 GSBL-pozitif *Enterobacteriaceae* oranları bildirilmiştir<sup>10</sup>. Ben-Ami ve arkadaşları<sup>1</sup>, poliklinik hastalarından elde edilen *Enterobacteriaceae* izolatlarında GSBL pozitifliğini %34.6 (*E.coli*'de %33.5, *Klebsiella* spp.'de %39.7, *P.mirabilis*'de %60) olarak bulmuştur<sup>1</sup>. Hindistan'da<sup>11</sup> *E.coli* izolatlarının %23.8'i ve *Klebsiella* türlerinin %8.7'sinde GSBL pozitifliği saptanırken, Portekiz'de<sup>12</sup> toplum ve hastane kaynaklı İYE'nda üropatojen etkenlerde sırasıyla %3 ve %10 GSBL pozitifliği bildirilmiştir<sup>12</sup>. ABD'nde başka bir çalışmada da TK enfeksiyonlardan üretilen *E.coli*'lerin %27.2'sinin GSBL ürettiği saptanmıştır<sup>13</sup>.

Türkiye'de yapılan bir meta-analizde ayaktan hastalardan gerçekleştirilen 67 çalışma incelenmiş ve GSBL oranları %20'nin altında bulunmuştur<sup>14</sup>. Akdeniz Üniversitesi'nde yapılan bir araştırmada, TK-İYE'nda bu oran *E.coli* için %18 olarak belirlenmiştir<sup>2</sup>. Ülkemiz verilerinin bir derlemesinde ise, komplike olan ve olmayan TK-İYE için bu oranlar sırasıyla %11.6-40 ve %4.4-25 olarak rapor edilmiştir<sup>15</sup>. Çocuk poliklinik hastalarından yapılan bir başka çalışmada, İYE'nda GSBL pozitif izolat oranı 2004'de %3.6, 2005'te %3.9 ve 2006'da %4.2 olarak bulunmuştur<sup>16</sup>. Poliklinik hastalarında üreyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında daha yüksek GSBL pozitiflik oranları (sırasıyla, %10-21.4 ve %21.1-25) da bildirilmiştir<sup>17,18</sup>.

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin etken olduğu İYE'nın ampirik tedavisinde, çoğunlukla kullanılan sefalosporinler faydasızdır. Karbapenemler, GSBL pozitif suşlar için tercih edilen başlıca antibiyotiklerdir<sup>3</sup>. Son zamanlarda özellikle *Klebsiella* spp. başta olmak

üzere *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde karbapenemaz üretimi görülmeye başlamışsa da, hem bizim (imipenem direnci %0.3), hem de diğer çalışmaların sonuçlarına göre en etkili antibiyotikler hala karbapenemlerdir<sup>3,4,10,12,13,17,19</sup>. Çalışmamızda amikasin ikinci en etkili antibiyotik (direnç %3.5) iken, diğer aminoglikozidlere karşı oldukça yüksek direnç oranları kaydedilmiştir (gentamisin %42.2, tobramisin %56.8). Türkiye'den yapılan meta-analizde benzer düzeyde aminoglikozid direnci rapor edilmektedir<sup>14</sup>. Bazı çalışmalarda amikasin etkinliğinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir<sup>10-13,17</sup>. Ancak özellikle gentamisin direncinin, bölgesel olarak çok geniş aralıkta dağılım gösterdiği (%10.5-85.2) dikkati çekmektedir<sup>1,19</sup>. Dolayısıyla İYE'nin ampirik tedavisinde GSBL-pozitif izolatların varlığı akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda üçüncü etkin antibiyotik nitrofurantoin (direnç %17.3) olup, direncin düşük olması ve oral kullanılması, bu ilacın TK-İYE'nda ilk tercih olabileceğini düşündürmektedir<sup>3,4,6,11,13,14</sup>. TZP, çalışmamızda dördüncü etkin antibiyotiktir ve bu sonuç diğer çalışmalar ile uyumludur<sup>11-14,17</sup>. Ancak oral kullanılamaması, bu ilacın toplum kökenli enfeksiyonlardaki kullanımını kısıtlamaktadır. Çalışmamızda AMC'e karşı direnç yıllar içerisinde azalmış olmakla birlikte (p= 0.001) ortalama direnç oranı hala çok yüksektir (%73.1). Türkiye'nin de dahil olduğu çok merkezli uluslararası bir çalışmada ortalama AMC direnci %33.8 iken; ülkemiz için bu değer %73.2'dir<sup>1</sup>. Ağızdan alınabilmesi sebebiyle ampirik tedavide tercih edilmesi, bu direnç yüksekliğini açıklayabilir. Çalışmamızda, İYE'nin tedavisinde sık kullanılan kinolonlar için saptanan direnç oranı yıllar içinde azalmışsa da (%81.7'den %60'a) hala oldukça yüksektir. Çeşitli çalışmalarda, kinolon direncinin giderek arttığı ve kullanımının GSBL üreten suşların ortaya çıkışında risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır<sup>1,3,4,6,11,13,17,19</sup>. Çalışmamız, yetişkin ve çocuklarda tercih edilen oral antibiyotik olan SXT'ün (%63.1 direnç) ampirik kullanımının riskli olduğunu göstermektedir. Çeşitli yayınlarda SXT direnci %20-90 arasında bildirilmiştir<sup>1,10-17</sup>.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları; GSBL pozitif izolatlar karşı en etkili oral antibiyotiklerden biri olan fosfomisine duyarlılık oranlarının -panelimizde bulunmadığı için- değerlendirilmemesi ve tüm izolatların poliklinik hastalarına ait olmasına rağmen, bu hastaların bir kısmının yakın dönemde hastaneye yatmış olma olasılığıdır<sup>3,19</sup>. Ancak -varsa- hastane kaynaklı izolatların, incelenen 12.535 örnek içerisindeki payının, sonuçları etkilemeyecek ölçüde düşük olduğu kanaatindeyiz.

Sonuç olarak İYE etkeni olarak yedi yıl boyunca izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinde saptadığımız %21.8'lik GSBL üretim oranı ampirik tedavide dikkate alınmalıdır. CLSI ve EUCAST, üçüncü kuşak sefalosporinler için sınır değerleri (breakpoint) güncellemiş, GSBL tayini için rutin test yapma zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır<sup>7,20</sup>. Ancak biz yine de, TK *Enterobacteriaceae* izolatları için test yapmanın uygun olduğunu düşünmekteyiz. Yedi yıl boyunca GSBL pozitiflik oranının neredeyse sabit kalması, özellikle beta-laktam grubu antibiyotikleri kullanma alışkanlıklarında olumlu yönde bir değişmeyi gösteriyor olabilir. Yine, sunduğumuz sonuçlardan hareketle, GSBL pozitif izolatlarda en etkili inhibitör kombinasyonunun piperasilin-tazobaktam, en etkili aminoglikozidin amikasin, en etkili oral ilacın da nitrofurantoin olduğu söylenebilir. İYE'nin ampirik tedavisinde sıkça reçetelenen kinolonlar, sefalosporinler, AMC ve SXT'deki yüksek direnç oranları; tedavi seçeneklerinin yeniden değerlendirilmesi gereğini ortaya koymakta; bu enfeksiyonların tedavisinde en doğru tutumun, antibiyotik duyarlılık testi sonucuna göre ilaç seçimi olduğu bir kez daha doğrulanmış olmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Ben-Ami R, Rodriguez-Baño J, Arslan H, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49(5): 682-90.
2. Dağlar D, Öngüt G, Ögünç D ve ark. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında GSBL enzim tiplerinin izoelektrik odaklama ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleri ile araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(3): 367-74.
3. Dhillion RH, Clark J. ESBLs: A clear and present danger? *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 625170.
4. Uzunovic-Kamberovic S, Saric D, Sestic S. Community-acquired urinary tract infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina. *Med Glas* 2006; 3(1): 46-52.
5. Doi Y, Adams J, O'Keefe A, Quereshi Z, Ewan L, Paterson DL. Community-acquired extended-spectrum beta-lactamase producers, United States. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(7): 1121-3.
6. 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.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third Informational Supplement, M100-S23, 2013. CLSI, Wayne, PA.
8. Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multi-drug-resistant organisms. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(1): 49-59.
9. DeBusscher J, Zhang L, Buxton M, Foxman B, Barbosa-Cesnik C. Persistent extended-spectrum beta-lactamase urinary tract infection. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(11): 1862-4.
10. Abreu AG, Marquez SG, Monteiro-Neto V, Gonçalves AG. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil. *Braz J Microbiol* 2013; 44(2): 469-71.
11. Sood S, Gupta R. Antibiotic resistance pattern of community acquired uropathogens at a tertiary care hospital in Jaipur, Rajasthan. *Indian J Community Med* 2012; 37(1): 39-44.
12. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento A. Differences in microbiological profile between community-acquired, healthcare-associated and hospital-acquired infections. *Acta Med Port* 2013; 26(4): 377-84.
13. Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, et al. Community-associated extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in the United States. *Clin Infect Dis* 2013; 56(5): 641-8.
14. Akyan ŞB, Çiftçi İH. Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: bir meta-analiz. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(4): 603-18.
15. Tükenmez-Tigen E, Mülazımoğlu L. Toplum kökenli infeksiyonlarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi. *Klimik Derg* 2012; 25(3): 94-8.
16. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5): 919-25.
17. Gündem NS, Çıkman A, Gülhan B. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production and antibiotic resistances of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. strains isolated from urine cultures. *J Clin Exp Invest* 2013; 4(1): 56-62.
18. Ağca H. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotik duyarlılık oranları. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg* 2011; 25(3): 169-73.
19. Habeeb MA, Sarwar Y, Ali A, Salman M, Haque A. Rapid emergence of ESBL producers in *E.coli* causing urinary and wound infections in Pakistan. *Pak J Med Sci* 2013; 29(2): 540-4.
20. Leclercq R, Canton R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2011; 19(2): 141-60.