

İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESHERICHIA COLI* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ORANI*

Ayşe Rüveyda UĞUR, Hatice TÜRK DAĞI, İnci TUNCER, Duygu FINDIK, Uğur ARSLAN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Bakteriyel infeksiyonların ilk sıralarında üriner sistem infeksiyonları yer almaktadır ve bu infeksiyonlardan en sık *Escherichia coli* izole edilmektedir. Antibiyotiklere karşı gelişen direncin artması ve yayılması bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de büyük bir sorundur. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, *E.coli*'nin de içinde bulunduğu Enterobacteriaceae üyelerinin geliştirdiği en önemli direnç mekanizmalarından biridir. Bu çalışmanın amacı üriner sistem infeksiyonu ön tanılı hastaların laboratuvarımıza gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL üretimini araştırmak ve GSBL üreten ve üretmeyen suşlar arasındaki antibiyotik direnç profilini karşılaştırmaktır.

İdrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık profili ve GSBL üretimi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle yapılmış, suşların antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır. GSBL üretimi, çift disk sinerji testi ile belirlenmiştir.

Poliklinik hastalarından 276, yatan hastalardan 135 olmak üzere toplam 411 anlamlı *E. coli* üremesi belirlenmiştir. GSBL üretimi, yatan hastalarda % 44, poliklinik hastalarında % 26 ve toplam % 32 olarak saptanmıştır. En etkili antibiyotiklerin GSBL üreten suşlarda sırasıyla meropenem (% 95), nitrofurantoin (% 82), amikasin (% 77) ve netilmisin (% 72); GSBL üretmeyen suşlarda ise meropenem, sefepim, seftriakson, seftazidim, ve sefotaksim (% 100), amikasin (% 99), netilmisin (% 97) ve piperasilin-tazobaktam (% 96) olduğu belirlenmiştir. Tüm suşların en yüksek direnç gösterdiği antibiyotikler ise ampisilin, sefalotin ve sefuroksim olarak saptanmıştır. Duyarlılık sonuçları GSBL üretimi açısından karşılaştırıldığında, GSBL üreten *E.coli* suşlarında direnç oranlarının üretmeyen suşlara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Sonuç olarak artan direnç gelişiminin izlenmesi ve elde edilen sonuçlara göre ulusal düzeyde antibiyotik kullanım politikalarının yeniden düzenlenmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, GSBL, üriner sistem infeksiyonu

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility and Extended Spectrum Beta-lactamase Rate of *Escherichia coli* Strains Isolated from Urine Cultures

Urinary system infections are ranked as the most seen ones among bacterial infections, and from these infections, *Escherichia coli* is the most isolated organism. The increasing rate and spread of resistance against antibiotics are a serious problem in our country as well as all over the world. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production is one of the most significant resistance mechanisms produced by Enterobacteriaceae members included *E.coli*. The aim of this study is to investigate the production of ESBL in *E.coli* strains isolated from urinary specimens of patients with a prediagnosis of urinary system infection, and to compare differences of antibiotic resistance profiles between ESBL producing and nonproducing strains.

Antibiotic susceptibility profiles and ESBL production of *E.coli* strains isolated from urine samples were evaluated retrospectively. Bacterial identification was performed by conventional methods and antibiotic susceptibility testing was investigated by Kirby-Bauer disk diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute criteria. ESBL production was determined by double-disk synergy test.

A total of 411 significant growth of *E.coli*, were identified belonging to 276 outpatients and 135 inpatients. The prevalence of ESBL production in inpatients was found to be 44 %, in outpatients 26 %, and in total 32 %. The antibiotics to which ESBL producing strains are most susceptible were as follows: meropenem (95 %), nitrofurantoin (82 %), amikacin (77 %) and netilmicin (72 %). The antibiotics to which ESBL nonproducing strains are most susceptible were as following: meropenem, cefepime, ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime (100 %), amikacin (99 %), netilmicin (97 %) and piperacillin-tazobactam (96 %). The antibiotics to which all strains are most resistant were ampicillin, cephalothin and cefuroxime. Comparing the results of sensitivity in terms of ESBL production, resistance rates were higher in ESBL producing *E.coli* than in nonproducing strains ($p<0.05$).

In conclusion, the spread of increasing resistance must be surveyed, and national antibiotic usage policies must be reorganized according to data obtained from these studies.

Keywords: ESBL, *Escherichia coli*, urinary system infection

İletişim adresi: Ayşe Rüveyda Uğur, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

Tel: (0332) 224 47 56; GSM: (0554) 542 96 97

e-posta: ayserugur@selcuk.edu.tr

Alındığı tarih: 15.11.2012, Yayına kabul: 04.02.2013

*XXXV.Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No. P017 (3-7 Kasım 2012, Kuşadası-Aydın)

GİRİŞ

Erişkinlerde en sık görülen bakteriyel infeksiyon üriner sistem infeksiyonlarıdır (ÜSİ). Dünya genelinde yılda yaklaşık 150 milyon ÜSİ olgusu gelişmekte olup bunun tedavi maliyetinin 150 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir^(4,20,21).

ÜSİ komplike ve nonkomplike infeksiyonlar olarak sınıflandırılabilir. Nonkomplike infeksiyonlar, alta yatan üriner sisteme ait anatomik bir bozukluk veya sistemik bir hastalık olmaksızın ve çoğunlukla da genç kadınlarda görülen, sistit ve pyelonefrit şeklinde gelişen infeksiyonlardır. Sistit olgularında idrar kültürü yapılmadan ampirik tedaviye başlanabilir, çünkü bu infeksiyonların neredeyse tamamından *Escherichia coli* sorumludur. Hastane kaynaklı ve komplike olsun ya da olmasın toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında da en çok izole edilen patojen *E.coli*'dir^(4,16,25). Erkeklerdeki sistit veya pyelonefritte, kadınlarda tekrarlayan ve çocuklarda görülen ÜSİ'de, ürolojik anomali veya alta yatan hastalık varlığında ve hastane kaynaklı komplike üriner sistem infeksiyonlarında ise idrar kültürü yapılmalıdır⁽²⁵⁾.

Antibiyotiklere karşı gelişen direncin artması ve yayılması bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de büyük bir sorundur. Geriye fazla alternatif antibiyotik seçeneği kalmadığı için, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, içinde *E.coli*'nin de bulunduğu *Enterobacteriaceae* üyelerinin geliştirdiği en önemli direnç mekanizmalarından biridir. Gerek dünya genelinde en sık bakteriyel infeksiyonlar olması, gerekse bu infeksiyonlarda en sık etkenin *E.coli* olması nedeniyle ÜSİ'lerin antibiyotik direnç profilinin araştırılması her zaman önem taşımaktadır. Ancak ÜSİ'lerde en sık izole edilen patojen ve antibiyotik direnç prevalansı hakkında kapsamlı bilgilerin ortaya konması ile doğru ve etkili antibiyotik seçimi ve ampirik tedavi rehberlerinin ortaya konması başarılabılır. Bu çalışmada ÜSİ ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderilen poliklinik hastalarının ve yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL üretimi ve GSBL üreten ve üretmeyen suşlar arasındaki antibiyotik direnç profilinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2011 yılında idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının GSBL üretimi ve antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Laboratuvarımıza gönderilen idrar örnekleri Eosin Methylene Blue ve % 5 koyun kanlı agarlara steril kalibre öze ile ekilmiştir. Ayrıca idrar örneklerinden hazırlanan Gram boyalı preparatlar lökosit, epitel ve bakteri varlığı yönünden değerlendirilmiştir. Kültürlerde mililitrede tek veya iki tip 10^4 - 10^5 koloni (cfu/ml) bakteri üremesi saptanan örnekler çalışmaya alınmıştır. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle (Gram boyama, oksidaz testi, laktoz fermentasyonu, üre testi, indol testi, hareket özelliği vs.) belirlenen suşların antibiyotik duyarlılık testi, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. GSBL üretimi, CLSI standartlarına göre çift disk sinerji testi ile araştırılmıştır⁽⁵⁾. Standart suş olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

GSBL üreten ve üretmeyen organizmaların antibiyotik duyarlılıkları arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede p değeri <0.05 ise anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 2011 yılı içerisinde hastane-mizde çeşitli polikliniklerden ve kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen 967 idrar örneği incelenmiştir. Poliklinik hastalarından 276, yatan hastalardan 135 olmak üzere anlamlı *E.coli* üremesi saptanan toplam 411 idrar örneğinin antibiyotik duyarlılık profili ve GSBL üretimi retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

GSBL üretimi, yatan hastalarda % 44 (n:60), poliklinik hastalarında % 26 (n:73) ve toplam % 32 (n:133) olarak saptanmıştır. GSBL üreten suşların en duyarlı oldukları antibiyotiklerin sırasıyla meropenem (% 95), nitrofurantoin (% 82), amikasin (% 77) ve netilmisin (% 72); GSBL üretmeyen suşların ise meropenem, sefepim, seftriak-

son, seftazidim, sefotaksim (% 100), amikasin (% 99), netilmisin (% 97) ve piperasilin-tazobaktam (% 96) olduğu belirlenmiştir. Tüm suşların en yüksek direnç gösterdiği antibiyotikler ise ampisilin, sefalotin ve sefuroksim olarak saptanmıştır. Duyarlılık sonuçları GSBL üretimi

açısından karşılaştırıldığında, GSBL üreten *E. coli* suşlarında direnç oranlarının üretmeyen suşlara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Çalışmamızda yer alan *E. coli* suşlarının GSBL üretimi ve antibiyotik dirençleri Tablo'da gösterilmiştir.

Tablo. İdrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL üretimine göre antibiyotik direnç profili [n (%)].

GSBL	Yatan			Ayaktan			Toplam		
	Negatif 75 (56)	Pozitif 60 (44)	p	Negatif 203 (74)	Pozitif 73 (26)	p	Negatif 278 (68)	Pozitif 133 (32)	p
Ampisilin	51	100	<0.0001	60	100	<0.0001	58	100	<0.0001
AMC*	31	89	<0.0001	40	90	<0.0001	38	90	<0.0001
TZP**	7	67	<0.0001	3	21	<0.0001	4	41	<0.0001
Sefalotin	30	100	<0.0001	45	100	<0.0001	42	100	<0.0001
Sefuroksim	8	100	<0.0001	13	100	<0.0001	12	100	<0.0001
Sefotaksim	0	100	<0.0001	0	92	<0.0001	0	95	<0.0001
Seftriakson	0	98	<0.0001	0	96	<0.0001	0	97	<0.0001
Seftazidim	0	98	<0.0001	0	91	<0.0001	0	94	<0.0001
Sefepim	0	96	<0.0001	0	83	<0.0001	0	86	<0.0001
Meropenem	0	5	0.1581	0	5	0.284	0	5	0.002
Gentamisin	9	53	<0.0001	9	49	<0.0001	9	51	<0.0001
Amikasin	4	27	<0.0001	0	21	<0.0001	1	23	<0.0001
Netilmisin	2	29	<0.0001	3	28	<0.0001	3	28	<0.0001
Levofloksasin	7	79	<0.0001	24	75	<0.0001	21	76	<0.0001
Siprofloksasin	19	68	<0.0001	31	71	<0.0001	21	76	<0.0001
SXT***	26	69	<0.0001	39	72	<0.0001	35	71	<0.0001
Nitrofurantoin	9	17	0.3059	6	19	0.0023	7	18	0.0011

*Amoksisilin-klavulanik asid, **Piperasilin-tazobaktam, ***Trimetoprim-sülfametoksazol

TARTIŞMA

Bakteriyel infeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer alan üriner sistem infeksiyonları, uygun olmayan ve yaygın antibiyotik kullanımı sonucu artan direnç nedeniyle dünya genelinde tedavisi giderek güçleşen ve maliyeti artan infeksiyonlar haline gelmiştir. Bu infeksiyonlarda birinci sırada izole edilen üropatojen *E. coli*'nin en önemli direnç mekanizması olan GSBL üretimi yalnızca hastane kaynaklı değil toplum kökenli suşlarda da artmaktadır^(17,19).

İlk beta-laktam antibiyotik olan penisilin klinik kullanımından önce *E. coli*'de beta-laktam direnci varlığı tespit edilmiştir⁽³⁾. *E. coli*'de bulunan beta-laktamazların çoğu Ambler sınıf A'ya aittir. Bu enzimler dar spektrumlu (TEM-1, TEM-2, SHV-1 gibi) ve genişlemiş spektrumlu (TEM-3, SHV-5 ve CTXM-benzeri gibi) beta-laktamazlar olarak sınıflanabilir. Birçok Gram negatif bakteri doğal olarak bulunan kromozomal beta-laktamazlara sahiptir. Bunun yanında

beta-laktam direnci çoğunlukla plazmid ve transpozon gibi hareketli genetik elemanlarla aktarılabilir⁽¹⁹⁾. İlk plazmid kaynaklı beta-laktamaz TEM-1, 1960'larda tanımlanmıştır. Plazmid ve transpozonlar TEM-1'in diğer bakteri türlerine yayılmasını kolaylaştırmış, ilk izolasyonun ardından birkaç yıl içinde TEM-1 tüm dünyaya yayılmıştır. Geçtiğimiz 30 yıl boyunca beta-laktamazların hidrolitik aktivitelerine dirençli pek çok yeni beta-laktam antibiyotik geliştirilmiştir. Ancak her yeni sınıf antibiyotik tedavide kullanılmaya başlanmasının ardından yeni beta-laktamazlar da ortaya çıkmakta gecikmemiştir. Özellikle oksiminosefalosporinlere karşı genişlemiş aktivite göstermeleri nedeniyle bu enzimler GSBL olarak adlandırılmıştır. GSBL üreten bakterilerin neden olduğu en önemli sorun hızla yayılan çoklu antibiyotik direncidir ve buna bağlı tedavi başarısızlığıdır⁽³⁾. Bu enzimleri kodlayan plazmidler beta-laktam dışı antibiyotiklere karşı da genetik materyal taşıyabildiği için başta aminoglikozidler olmak

üzere kinolonlara, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametoksazole de direnç gelişmektedir^(3,7,17,19).

Klinik izolatlar arasında GSBL görülme sıklığı ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye hatta kurumdan kuruma değişmektedir^(3,17,19). *E.coli* suşlarında GSBL oranını, Oteo ve ark.⁽¹⁷⁾ 2001-2003 yılları arasında İspanya'da 32 hastanede yaptıkları bir çalışmada % 3.4, 2007-2009 yılları arasında Karlowski ve ark.⁽¹²⁾ Kanada'da yaptıkları ulusal sürveyans çalışmasında % 3, Yagi ve ark.⁽²⁶⁾ 2000 yılında Japonya genelinde 196 kurumda yaptıkları bir sürveyans çalışmasında <% 1, Narayanaswamy ve ark.⁽¹⁵⁾ 2008 yılında Güney Hindistan'da 3. basamak bir hastanede % 60 olarak bildirmişlerdir. Badura ve ark.⁽²⁾ Güneydoğu Avusturya'da 1997-2006 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada *E.coli* suşları arasında GSBL üretiminin 1997'de hiç olmamasına rağmen 1998-2002'de % 0.06-0.13; 2003'te % 0.3; 2006'da % 2.4 olarak tespit etmişlerdir. Ülkemizde *E.coli*'de GSBL oranı, 2000-2003 yılları arasında yapılan MYSTIC çalışmasında % 19.5⁽¹³⁾, 2005-2007 yılları arasında yapılan HİTİT-2 çalışmasında % 42 olarak saptanmıştır⁽⁹⁾.

Ülkemizde toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitifliği, Güdücüoğlu ve ark.⁽⁸⁾ tarafından % 18; Iraz⁽¹¹⁾ tarafından yapılan 2008-2009 yıllarına ait çalışmada % 27; Uyanık ve ark.⁽²³⁾ tarafından 2008-2009 verilerine ait çalışmada % 26; Türk Dağı⁽²²⁾ tarafından yapılan 2009-2010 yıllarına ait çalışmada % 39 oranında bildirilmiştir. Çalışmamızda poliklinik hastalarının idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının % 26 olan GSBL üretme oranının ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer olduğu görülmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde GSBL ve GSBL ilişkili beta-laktam dışı antibiyotiklere direnç oranları gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde hastanın doktora başvurmadan antibiyotik kullanması, antibiyotik duyarlılık testi yapılmadan antibiyotik reçete edilmesi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik tedavide sıkça ve yersiz kullanılması daha sık gözlenmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında direnç gelişiminde ve artışında kontrolsüz geniş

spektrumlu antibiyotik kullanımının başlıca sebep olabileceği öne sürülebilir^(3,17,19).

Pullukçu ve ark.⁽¹⁸⁾ 2005 yılında soyutlandıkları 344 GSBL üreten *E.coli* suşu ile (241 nozokomiyal, 103 poliklinik hastalarından soyutlanan suş) yaptıkları çalışmada direnç oranlarını fosfomisine % 3.5, siprofloksasine % 76.5, amikasin % 11 ve trimetoprim-sülfametoksazole % 74.4 olarak saptamışlardır. Hastane kaynaklı suşlarda direnç oranlarını sırasıyla % 4.1, % 81.3, % 11.2, % 71; poliklinik hastalarında % 1.9, % 65, % 10.7, % 82.5 bulmuşlardır. Siprofloksasine ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlılıkta iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptamışlardır⁽¹⁸⁾.

2009-2011 yılları arasında Kütahya'da bir devlet hastanesinde çoğu idrar kültürlerinden elde edilen verilerle yapılan retrospektif bir çalışmada GSBL üreten *E.coli* suşlarının en fazla duyarlı oldukları antibiyotiklerin imipenem (% 94), amikasin (% 83) ve sefoperazon/sulbaktam (% 94) olduğu belirlenmiştir. Duyarlılığın en düşük olduğu antibiyotik ampisilin (% 0) olarak saptanmıştır. GSBL üretimi oranı bu çalışmada *E.coli* için % 15 olarak belirlenmiştir. Poliklinik hastalarından gönderilen ve *E.coli* üreyen örneklerde GSBL pozitiflik oranı % 10, yatan hastalarda ise % 20 olarak bulunmuştur⁽¹⁾.

Mengeloğlu ve ark.⁽¹⁴⁾ 2009-2010 yıllarında Malatya Devlet Hastanesi'nde poliklinik ve servis hastalarının idrar kültürlerinden izole ettikleri 105 *E.coli* suşunun en duyarlı olduğu antibiyotiklerin % 100'lük oran ile fosfomisin ve imipenem olduğunu saptamıştır. Trimetoprim-sülfametoksazole ve florokinolonlara karşı duyarlılık oranları literatürle uyumlu olarak sırasıyla % 50 ve % 40 bulunmuştur⁽¹⁴⁾.

Batman'da çoğunluğu idrar olan çeşitli klinik örneklerle ait 2009-2010 verileriyle retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* suşlarının antibiyotik direnç oranları sırasıyla; amikasin için % 32 ve % 7, siprofloksasin için % 68 ve % 13, piperasilin-tazobaktam için % 14 ve % 3, trimetoprim-sülfametoksazol için % 69 ve % 25, gentamisin için % 54 ve % 22 ve ampisilin % 100 ve % 46 olarak belirlenmiştir⁽²²⁾.

Çalışmamızda GSBL üretimi, yatan hastalarda % 44 (n:60), poliklinik hastalarında % 26

(n:73) ve toplam % 32 (n:133) olarak tespit edilmiştir. GSBL üreten suşların en duyarlı oldukları antibiyotiklerin sırasıyla meropenem (% 95), nitrofurantoin (% 82), amikasin (% 77) ve netilmisin (% 72); GSBL üretmeyen suşların ise en duyarlı oldukları antibiyotiklerin meropenem, sefepim, seftriakson, seftazidim, sefotaksim (% 100), amikasin (% 99), netilmisin (% 97) ve piperasilin-tazobaktam (% 96) olduğu belirlenmiştir. Suşlarımızda en yüksek direncin gözleendiği antibiyotikler ise ampisilin, sefalotin ve sefuroksim olarak saptanmıştır. Çalışmamız GSBL üreten suşlarda kullanılabilir kısıtlı sayıdaki antibiyotik arasında yer alan meropenem, hem hastane hem toplum kaynaklı *E.coli* suşlarının GSBL üretiminden bağımsız olarak yüksek oranda duyarlı olduğunu ve her iki grup arasında duyarlılıkta istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

GSBL üreten suşlarda siprofloksasine ve levofloksasine direnç % 76 iken; GSBL üretmeyen suşlarda % 21 olarak belirlenmiştir. Kinolonlara direnç ile GSBL üretimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.001$). GSBL üreten suşlarda amikasine % 23, gentamisine % 51, netilmisine % 28 direnç saptanırken; GSBL üretmeyen suşlarda bu oranlar sırasıyla % 1, % 9 ve % 3 olarak tespit edilmiştir. Aminoglikozid direncinin de GSBL üretimi ile ilişkisinin anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$ ve $p<0.001$). Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur^(17,19).

Ülkemizde polikliniklere üriner sistem infeksiyonu şikayetleri ile gelen hastalara çoğu zaman ampirik tedavi uygulanmaktadır. Infectious Diseases Society of America (IDSA) tarafından 1999 yılında yayınlanan rehber göre trimetoprim-sülfametoksazol, florokinolonlar, nitrofurantoin ve fosfomisin ampirik tedavide önerilen antibiyotiklerdir^(10,24). Bu antibiyotiklerin toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında ampirik tedavi seçeneği olarak kullanılabilirliği için direnç oranlarının belirlenmesi gerekmektedir. Ampirik olarak önerilen ve en sık reçete edilen antibiyotiklere karşı direnç oranları çalışmamızdaki poliklinik hastalarında şu şekilde belirlenmiştir: Trimetoprim-sülfametoksazole % 47, siprofloksasine % 35, levofloksasine % 38, nitrofurantoin % 10, ampi-

siline % 71 ve amoksisilin-klavulanik aside % 53. Bu sonuçlar üropatojen *E.coli* suşlarının direnç profilinin giderek arttığını gösteren yayınlarla uyumlu bulunmuştur^(2,6,10,20). Duyarlılık sonuçları GSBL üretimi açısından karşılaştırıldığında, GSBL üreten *E.coli* suşlarında antibiyotiklere direnç oranlarının GSBL üretmeyen suşlara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Sonuç olarak, giderek artan ve büyük ölçüde yanlış antibiyotik kullanım stratejilerinden kaynaklandığı düşünülen antibiyotik direncinin izlenmesi ve elde edilen sonuçlara göre ulusal düzeyde antibiyotik kullanım politikalarının yeniden düzenlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ağca H. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları, *DEÜ Tıp Fak Derg* 2011;25(3):169-73.
2. Badura A, Feierl G, Kesler HH et al. Resistant bacteria in Southeastern Austria, *Emerg Infect Dis* 2007;13(8):1256-7.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1308.070283>
PMid:17953107 PMCID:2828092
3. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat, *Clin Microb Rev* 2001;14(4):933-51.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.14.4.933-951.2001>
PMid:11585791 PMCID:89009
4. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(4):483-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00281-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00281-8)
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-first informational supplement, CLSI document M100-S21, CLSI, Wayne (2011).
6. Cetin M, Ucar E, Güven O, Ocak S. Community-acquired urinary tract infections in Southern Turkey: etiology and antimicrobial resistance, *Clinical Nephrology* 2009;71(1):30-5.
PMid:19203547
7. Demir N. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması, (S.B. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul) Uzmanlık Tezi, (2006).

8. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2007;21(3):155-60.
9. Gur D, Hascelik G, Aydın N et al. Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: Results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007, *J Chemother* 2009;21(4):383-9. PMID:19622455
10. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: A proposed approach to empirical therapy, *Clin Infect Dis* 2004;39(1):75-80. <http://dx.doi.org/10.1086/422145> PMID:15206056
11. Iraz M. Malatya Devlet Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği ile antibiyotik duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2009;23(4):161-5.
12. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PRS, 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. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00066-11> PMID:21537027 PMCID:3122429
13. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: Results of the MYSTIC Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(4):453-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.06.016> PMID:17888609
14. Mengeloğlu FZ, Demircan F, Oduncu MK. İdrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisine karşı in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2011;25(2):99-102.
15. Narayanaswamy A, Mallika M. Prevalence and susceptibility of extended spectrum beta-lactamases in urinary isolates of *Escherichia coli* in a tertiary care hospital, Chennai-South India, *Internet J Med Update* 2011;6(1):39-43.
16. Naz H, Çevik FG, Aykın N. Hastane kökenli üriner sistem infeksiyonları ve antibiyotik direnç profili, *Dicle Tıp Derg* 2009;36(2):85-90.
17. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain, *Emerg Infect Dis* 2005;11(4):546-53. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1104.040699> PMID:15829192 PMCID:3320321
18. Pullukcu H, Aydemir Ş, Taşbakan M, Çilli F, Tunger A, Ulusoy S. İdrar kültürlerinden soyutlanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* kökenlerinin fosfomisin, siprofloksasin, amikasin ve trimetoprim-sulfametoksazol'e duyarlılıkları, *Türk J Med Sci* 2008;38(2):175-80.
19. Ruppé E, Hem S, Lath S et al. CTX-M β -Lactamases in *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections, Cambodia, *Emerg Infect Dis* 2009;15(5):741-8. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1505.071299> PMID:19402960 PMCID:2687024
20. 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.
21. Stamm WE, Norrby RS. Urinary tract infections: Disease panorama and challenges, *J Infect Dis* 2001;183(1):1-4. <http://dx.doi.org/10.1086/318850> PMID:11171002
22. Türk Dağı H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç oranları, *Türk Klin Lab Derg* 2011;2(4):131-6.
23. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2009;23(4):172-6.
24. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women, *Clin Infect Dis* 1999;29(4):745-58. <http://dx.doi.org/10.1086/520427> PMID:10589881
25. Winn WC, Allen SD, Janda WM et al. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6. baskı, s.82-3, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (2006).
26. Yagi, T, Kruokawa H, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y. A preliminary Survey of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan, *FEMS Microbiol Lett* 2000;184(1):53-6. PMID:10689165