

POLİKLİNİK HASTALARININ İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARININ GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETİM ORANLARI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatih TEMOÇİN[®], Hatice KÖSE[®]

Yozgat Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, YOZGAT

ÖZ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), infeksiyon hastalıkları pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Komplike olmayan ÜSİ'lerin % 75-95'inden Gram negatif bakteriler sorumludur. Hem komplike hem de komplike olmayan ÜSİ'lerde en sık izole edilen etken *Escherichia coli*'dir. Gram negatif bakteriler arasında, *E.coli*'den sonra en sık izole edilen patojen *Klebsiella pneumoniae*'dir. ÜSİ'de en sık etkenler olarak karşımıza çıkan *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi varlığı her geçen gün artmaktadır. Toplum kökenli infeksiyonlarda da artan bu direnç profili, özellikle birinci basamak tedavide, ampirik antibiyotik tedavisi seçiminde önemli bir sorundur. Çalışmamızda, üriner sistem yakınmaları ile polikliniğe başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen, *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da GSBL oranlarını ve antibiyotik direnç profillerini inceleyerek, ampirik antibiyotik tedavi seçimine yardımcı olmayı amaçladık.

Bu çalışma, Yozgat Şehir Hastanesi'nde üriner sistem şikayeti olan poliklinik hastalarından mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar kültürlerinin retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Ocak 2017 ve Şubat 2018 tarihleri arasında idrar kültüründe üreyen 524 *E.coli* ve 104 *K.pneumoniae* çalışmaya dahil edilmiştir. Her bir hasta için sadece bir izolat çalışmaya alınmıştır. Bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler kullanılarak yapılmıştır.

İzole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının GSBL pozitiflik oranları sırası ile % 29.9 ve % 28.8 olarak saptanmıştır ve bu iki bakteri karşılaştırıldığında GSBL üretimi açısından istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.9$). *E.coli* suşlarının duyarlı olduğu antibiyotik meropenem (% 99) iken, etkinlik oranı en düşük antibiyotik ise ampisilin (% 42.6) olarak saptanmıştır. *K.pneumoniae* suşlarında doğal direnç olduğu için ampisilin değerlendirme dışı bırakılmıştır. *K.pneumoniae*'nin en duyarlı olduğu antibiyotik imipenem (% 98.9) iken, etkinlik oranı en düşük antibiyotik ise nitrofurantoin (% 56.9) olarak bulunmuştur. GSBL pozitif izolatlar değerlendirildiğinde etkinliği en düşük antibiyotik *E.coli*'de ampisilin, *K.pneumoniae*'da ise sefuroksim olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada yapılmış pek çok çalışmaya benzer şekilde GSBL üreten suş oranlarının yüksek olduğu ve bu suşlarda beklediği üzere antibiyotik duyarlılık oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Günlük pratiğimizde sık kullanılan trimetoprim ve sefalosporinlere karşı yüksek direnç oranları olduğu unutulmamalıdır. Her bölgenin kendi antibiyotik direnç profilini ortaya koyması ayrıca önemlidir. Mevcut antibiyotik direnç verilerinin *in vitro* şartlarda yapıldığı ve klinik kullanımda etkinliğini gösteren geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Klebsiella pneumoniae*, üriner sistem infeksiyonu

ABSTRACT

Evaluation of Extended Spectrum Beta-lactamase Production Rates and Antibiotic Susceptibilities of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Urine Cultures of Outpatients

Urinary system infections (UTIs) are one of the most common diseases in the practice of infectious diseases. Gram-negative bacteria are responsible for 75–95 % of uncomplicated UTIs. *Escherichia coli* is the most frequently isolated microorganism in both complicated and uncomplicated UTIs. Among the gram-negative bacteria, the most frequently isolated pathogen after *E.coli* is *Klebsiella pneumoniae*. In *E.coli* and *K.pneumoniae*, the presence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) enzyme is increasing over time. An increased resistance profile in community-acquired infections is an important problem in empirical antibiotic therapy selection, especially in primary care. In the current study, we aimed to help the selection of empirical antibiotic treatment by examining ESBL ratios and antibiotic resistance profiles in *E. coli* and *K.pneumoniae* isolated from urine cultures of patients admitted to polyclinic with complaints of the urinary system.

This study was carried out by retrospectively examining the urine cultures sent to the microbiology laboratory from polyclinic patients in Yozgat City Hospital, complaining infection of the urinary system. Between January 2017 and February 2018, 524 *E.coli* and 104 *K.pneumoniae* detected in urine culture were included in the study. Only one isolate for each patient was taken into study. Bacterial identification and antibiotic susceptibilities were performed using conventional methods and automated systems. The ESBL positivity rates of isolated *E.coli* and *K.pneumoniae* strains were 29.9 % and 28.8 %, respectively, and there was no statistically significant difference in the ESBL production ($p=0.9$). The most effective antibiotic for *E.coli* strains was meropenem (99 %) and the least effective antibiotic was ampicillin (42.6 %). Ampicillin was not evaluated for *K. pneumoniae* strains because of its intrinsic resistance. The most effective antibiotic against *K.pneumoniae* was imipenem (98.9 %) and the least effective antibiotic for *K.pneumoniae* strains was nitrofurantoin (42.6 %). When ESBL positive isolates were evaluated, the lowest activity was found for ampicillin against *E.coli* strains and for cefuroxime against *K.pneumoniae* strains.

As reported in other studies undertaken in our country and in the world, there has been an increase in ESBL producing strains. It should be remembered that there are high resistance rates against trimethoprim and cephalosporins. It is also important that each region exhibits its own antibiotic resistance profile. The current antibiotic resistance data were obtained from microbiological analysis, we recommend further research on the clinical efficacy of the antibiotics against these strains.

Keywords: *Escherichia coli*, extended-spectrum beta-lactamases, *Klebsiella pneumoniae*, urinary tract infection

İletişim adresi: Fatih Temoçin, Yozgat Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, YOZGAT

GSM: (0505) 841 03 48

e-posta: ftemucin@yahoo.com.tr

Alındığı tarih: 07.05.2018, Yayına Kabul: 21.09.2018

Yazarların Orcid ID noları: F. T. 0000-0002-4819-8242, H. K. 0000-0001-7806-7019

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), infeksiyon hastalıkları pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Asemptomatik bakteriüriden, hayatı tehdit edebilecek ciddi infeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Dünya çapında, yaklaşık 150 milyon insan, her yıl ÜSİ tanısı almaktadır⁽⁹⁾. Yaşamın ilk üç ayı dışındaki tüm dönemlerde ÜSİ, kadınlarda daha sık görülmektedir^(14,19). ÜSİ'nin % 95'inden fazlası monobakteriyeldir. Komplike olmayan ÜSİ'lerin % 75-95'inden Gram negatif bakteriler sorumludur. İleri yaş ve gebelik gibi durumlarda Gram pozitif bakterilerin etken olma sıklığı artmaktadır⁽¹⁵⁾. Hem komplike hem de komplike olmayan ÜSİ'lerde en sık izole edilen etken *Escherichia coli*'dir⁽¹⁸⁾. Gram negatif bakteriler arasında, *E.coli*'den sonra en sık izole edilen patojen *Klebsiella pneumoniae*'dir. Antibiyotik direnci, dünya genelinde giderek büyüyen ve tedavi seçimini zorlaştıran ciddi bir sorundur⁽²⁵⁾. Enterik kökenli Gram negatif basillerde görülen GSBL enzimi, penisilinlere, sefalosporinlerin büyük bir kısmına ve monobaktamlara karşı direnç gelişimine yol açan bir enzim topluluğudur⁽²⁴⁾. Üriner sistem infeksiyonlarında en sık etkenler olarak karşımıza çıkan *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi varlığı her geçen gün artmaktadır⁽¹⁸⁾. Toplum kökenli infeksiyonlarda da artan bu direnç profili, özellikle birinci basamak tedavide, ampirik antibiyotik seçiminde önemli bir sorundur. Ülkemizde birinci basamak sağlık kuruluşlarında, ÜSİ tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler trimetoprim-sülfametoksazol

(TMP-SMX), kinolonlar ve sefalosporinlerdir⁽²³⁾.

Çalışmamızda, üriner sistem yakınmaları ile polikliniğe başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen, *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da GSBL oranlarını ve antibiyotik direnç profillerini inceleyerek, ampirik antibiyotik tedavi seçimine yardımcı olunması amaçlanmıştır. Bölgeler arasında antibiyotik direnç oranlarının farklı olabileceği ve her merkezin kendi direnç oranlarını ortaya koyması gerekliliği vurgulanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Yozgat Şehir Hastanesi'nde üriner sistem şikayeti olan poliklinik hastalarından mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar kültürlerinin retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Ocak 2017 ve Şubat 2018 tarihleri arasında idrar kültüründe üreyen 524 *E.coli* ve 104 *K.pneumoniae* suşu çalışmaya dâhil edilmiştir. Her bir hasta için sadece bir izolat çalışmaya alınmıştır. Üreyen mikroorganizmaların amikasin, ampisilin, ampisilin-sulbaktam, sefepim, sefotaksim, sefuroksim, siprofloksasin, levofloksasin, fosfomisin, gentamisin, imipenem, meropenem, ertapenem, nitrofurantoin, piperasilin-tazobaktam, trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılık oranları kayıt altına alınmıştır.

Laboratuvarımıza gönderilen idrar örnekleri "Eosin Methylene Blue" (EMB) (RTA Lab®, Türkiye) ve % 5 koyun kanlı agarlara (RTA Lab®, Türkiye) steril kalibre öze ile kantitatif ekilmiş ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edildikten sonra değerlendirilmiştir. Üreyen suşların tanımlaması, antibi-

yotik duyarlılıkları ve GSBL varlığı MicroScan WalkAway 96 plus System (Beckman Coulter, UK) kullanılarak araştırılmıştır. Karbapenem direnci saptandığında, gradient MİK test (bioMérieux SA, France) kullanılarak doğrulaması yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL varlığı için değerlendirmeler European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre yapılmıştır⁽⁶⁾. Kalite kontrol için *E.coli* ATCC 25922, *E.coli* ATCC 35218 standart suşları kullanılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizde SPSS versiyon 15.0 istatistiksel paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma ve yüzde oran olarak verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 628 idrar örneğinin alındığı hastaların 535'inin (% 85.2) kadın olduğu görülmüştür. İzole edilen

E.coli ve *K.pneumoniae* suşlarının GSBL pozitiflik oranları sırası ile % 29.9 ve % 28.8 bulunmuştur ve bu iki bakteri karşılaştırıldığında GSBL üretimi açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.9). İdrar kültüründe üreme olan hastaların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde, *E.coli* üreyen hastaların yaş ortalamasının 24.9±23.9 ve *K.pneumoniae* üreyen hastaların yaş ortalamasının 26.09±27.6 olduğu saptanmış ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

E.coli suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik meropenem (% 99) saptanmışken, etkinlik oranı en düşük antibiyotik ise ampisilindir (% 42.6). *K.pneumoniae* suşları doğal dirençli olduğu için ampisilin değerlendirme dışı bırakılmıştır. *K.pneumoniae*'nin en duyarlı olduğu antibiyotik imipenem (% 98.9), etkinlik oranı en düşük antibiyotik ise nitrofurantoin (% 56.9) olarak saptanmıştır. GSBL pozitif izolatlarda ise etkinliği en düşük antibiyotik *E.coli*'de ampisilin, *K.pneumoniae*'da ise sefuroksimdir. Çalışılan antibiyotikler ve duyarlılık oranları Tablo'da verilmiştir.

Tablo. İdrar kültüründe üreyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları (%).

	E. coli (n=368)	GSBL + E.coli (n=156)	K.pneumoniae (n=74)	GSBL + K.pneumoniae (n=30)
Amikasin	98	96.7	93.3	90
Ampisilin	42.6	6.9	-	-
Ampisilin-sulbaktam	50.5	19.8	61.5	26.6
Ertapenem	95.5	91	89	89
Fosfomisin	98	97.4	76.9	73.3
Gentamisin	87.4	74.1	89.8	85.7
İmipenem	98.9	99	98.9	96.8
Levofloksasin	76.8	53.9	82.7	67.8
Meropenem	99	98	97.8	93.5
Nitrofurantoin	95.1	92.2	56.9	65.2
Piperasilin-tazobaktam	86.3	76.6	85.3	75
Sefepim	80.2	31.7	78.5	26.6
Sefotaksim	75.7	25.2	67.3	26.6
Sefuroksim	76.4	23.9	71.4	22.2
Siprofloksasin	75	50.6	85	75.8
Trimetoprim-sülfametoksazol	62.6	44.1	68.7	38.4

TARTIŞMA

Bakteriyel infeksiyonlarda, etken dağılımı ve antibiyotik direnç profili bölgesel farklılıklar göstermektedir. Aynı zamanda, yıllar içerisinde değişen direnç oranları karışımıza çıkmaktadır. Bu nedenle her merkezin kendi bölgesinde, etken dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarını gösteren çalışmaları yapması önemlidir. Bu amaçla yapılan çalışmamızda, polikliniğe başvuran hastalardan alınan idrar kültürlerinde üreyen 524 *E.coli* ve 104 *K.pneumoniae* suşu incelenmiş ve GSBL pozitiflik oranları sırası ile % 29.9 ve % 28.8 saptanmıştır. Toplum kaynaklı ÜSİ etkeni olarak izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL pozitiflik oranlarında yıllar içerisinde artış görülmektedir^(2,30). Kore’de 2016 yılında yayınlanmış çok merkezli bir çalışmada toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı % 24.6 olarak bulunmuş⁽¹⁷⁾. Benzer özelliklere sahip, 2018 yılında Meksika’da yapılmış başka bir çalışmada ise *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı % 31.3 bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Literatür incelendiğinde *K.pneumoniae* suşlarında GSBL üretiminin daha yüksek oranlara olduğu görülmektedir. Yurtdışında yapılmış çeşitli çalışmalarda *K.pneumoniae* suşlarında GSBL pozitiflik oranları % 11-% 70 arasında değişmektedir^(4,16,21,26). Ülkemizde bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, *E.coli* izolatlarında % 38.6 oranında GSBL pozitifliği gözlenirken bu oran *K.pneumoniae* için % 42 olarak saptanmıştır⁽⁵⁾. Ülkemizde yapılmış bir başka çalışmada ise GSBL üretim oranı *E.coli*’de % 15, *K.pneumoniae*’de % 36 olarak tespit edilmiştir⁽¹⁾. Bizim çalışmamızın sonuçları

ve literatür verileri değerlendirildiğinde, bölgesel farklılıklar açık şekilde görülmektedir. Bu farklılıklar, merkezlerin kendi bölgelerine ait antibiyotik direnç profillerini bilmelerinin önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca GSBL üreten suşlar için tanımlanan “GSBL üreten kökenler tüm penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama dirençlidir” yaklaşımının, 2010 yılından sonra EUCAST ve CLSI tarafından terk edildiği bilinmelidir. Şu anda GSBL üreten suşlarda betalaktamlar için in vitro duyarlılık sonuçlarının dirençli olarak bildirilmemesi önerilmektedir. Epidemiyolojik ve infeksiyon kontrol önlemleri açısından GSBL üretimini taranması tavsiye edilmektedir^(3,6). Bu nedenle çalışmamızda GSBL üreten suşların, ampisilin ve sefalosporin duyarlılıkları değerlendirmeye dâhil edilmiştir.

Çalışmamız verilerine göre, GSBL üretiminden bağımsız olarak tüm *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında duyarlılık oranı en yüksek antibiyotikler karbapenemler olarak saptanmıştır. Karbapenemler arasında ertapenem, her iki bakteride de duyarlılık oranı ile en düşük olanıdır. GSBL üreten *E.coli* suşlarında ertapenem duyarlılığı % 91 saptanmışken, *K.pneumoniae* suşlarında bu oran % 89’dur. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2014 verilerine göre, invazif *E.coli*’lerde karbapenem direnci % 4, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 15 seviyesindedir⁽²⁸⁾. Ülkemizden 10 merkezin dâhil olduğu, 2008-2009 yılları arasında yapılan COMPACT çalışmasında, *Enterobacteriaceae*’da meropenem ve imipenem direnç oranları % 1.3 olarak saptanmıştır⁽²⁰⁾. Bizim sonuçlarımız ve güncel literatür verileri ile COMPACT çalışma-

sının sonuçları karşılaştırıldığında, 10 yıllık süreçte karbapenem direnç oranlarının arttığı açık şekilde görülmektedir. Bu artışa paralel olarak, karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* kaynaklı büyük epidemilerin olacağı öngörülmektedir⁽²²⁾. Tüm bu veriler eşliğinde, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* saptandığında, infeksiyon kontrol önlemlerinin acil ve eksiksiz uygulanmasının gerekliliği görülmektedir.

Çalışmamızda, karbapenemlerin ardından duyarlılık oranı en yüksek antibiyotikler hem GSBL üreten hem de GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında % 90'ın üstünde duyarlılık oranı ile amikasinidir. Bir diğer aminoglikozit olan gentamisin duyarlılığı ise her iki bakteri türünde de % 80'in üzerinde saptanmıştır. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, poliklinik hastalarında, ÜSİ etkeni olan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında amikasin duyarlılık oranları sırası ile % 98 ve % 91, gentamisin duyarlılık oranı ise sırası ile % 87 ve % 88 saptanmıştır⁽²⁷⁾. Sonuçlarımız ve literatür verileri değerlendirildiğinde amikasin ve gentamisin, kombinasyon ve/veya tekli tedavi seçenekleri arasında iyi bir yeri olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer antibiyotik fosfomisinidir. Sonuçlarımıza göre fosfomisin, GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* suşlarında sırası ile % 98 ve % 97 duyarlılık oranları ile invitro etkinliği en yüksek antibiyotiklerden birisidir. *K.pneumoniae* suşlarında ise sırası ile % 76 ve % 73 duyarlılık oranı saptanmıştır. Fosfomisin, karakteristik farmakolojik özellikleri ve terapötik aralığıyla geniş antimikrobiyal spektruma sahip olup, oral formunun olması avantajı ile alt ÜSİ'nin tedavisinde öneri-

len bir antibiyotiktir⁽¹¹⁾. Bununla birlikte, son zamanlarda çoğul ilaca dirençli hem Gram pozitif, hem Gram negatif bakteri infeksiyonlarında, intravenöz kullanımı ile ön plana çıkmaktadır. Vardakas ve ark.⁽²⁹⁾, 2010-2015 yılları arasında yapılmış 84 çalışmayı inceledikleri derlemesinde, GSBL üreten *E.coli* suşlarında % 81 ile % 100 arasında duyarlılık olduğunu raporlamışlardır. Aynı çalışmada GSBL üreten *K.pneumoniae* için ise duyarlılık oranlarının % 15 ila % 100 arasında değiştiği belirtilmiştir. Fosfomisin'in in vivo etkinliğini değerlendiren çok sayıda klinik çalışmada, in vitro etkinliğe paralel şekilde, klinik etkinliğinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır^(7,8). Tüm bu veriler ışığında, toplum kökenli ÜSİ'nin birinci basamak tedavisinde fosfomisin'in iyi bir tercih olduğu düşünüyoruz. İntravenöz kullanımı ile birlikte ise hastane kökenli *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde iyi bir tercih olacaktır.

ÜSİ tedavisinde sık tercih edilen ve geniş spektrumlu bir antibiyotik olan piperasilin-tazobaktam, çalışmamızda incelenen bir diğer antibiyotiktir. GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırası ile % 86.3 ve % 85.3, GSBL üreten suşlarda ise sırası ile % 76.7 ve % 75 duyarlılık saptanmıştır. Gündem ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı bir çalışmada GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının tümü piperasilin-tazobaktama duyarlı bulunurken, GSBL üreten suşlarda ise sırası ile % 82 ve % 85 duyarlılık saptanmıştır. Yüksek duyarlılık oranları ile piperasilin-tazobaktam, özellikle *E.coli*'nin etken olduğu ÜSİ'de iyi bir tercihtir.

ÜSİ tedavisinde, birinci basamak sağ-

lık kuruluşlarında sık tercih edilen antibiyotikler olan nitrofurantoin, kinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazol çalışmamızda incelenen diğer antibiyotiklerdir. Sonuçlarımıza göre nitrofurantoin, GSBL üretmeyen ve üreten *E.coli* suşlarında sırası ile % 95.1 ve % 92.2 duyarlı saptanmıştır. *K.pneumoniae* suşlarında ise duyarlılık GSBL üretmeyen ve üreten suşlarda sırası ile % 56.9 ve % 65.2 saptanmıştır. Siprofloksasin ve levofloksasinde GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında duyarlılık oranı sırası ile % 85 ve % 82.7 saptanmıştır. GSBL üreten *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında ise her iki kinolon duyarlılığı %80'in altında kalmıştır. Trimetoprim-sülfametoksazol ise her iki türde de duyarlılığı en düşük antibiyotiklerden biri olarak bulunmuştur. Literatürdeki bazı çalışmalar incelendiğinde, *E.coli* ve *K.pneumoniae* duyarlılık oranlarının, bizim çalışmamızla benzer olduğu görülmektedir⁽²⁷⁾. ÜSİ ampirik tedavisinde trimetoprim-sülfametoksazolden uzak durulması gerektiğini, kinolonların ise ilk tercih olmayacağı ama halen ampirik kullanımda denenebileceğini düşünüyoruz. Nitrofurantoin ise, özellikle *E.coli* suşlarındaki yüksek duyarlılık oranı ile iyi bir tedavi seçeneği olarak göze çarpmaktadır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) rehberinde de özellikle kadın hastalarda komplikasyonsuz ÜSİ için birincil ampirik antibiyotik olarak trimetoprim-sülfametoksazol yerine, kinolon, nitrofurantoin veya fosfomisin kullanılmasını önermektedir⁽¹³⁾.

Çalışmamızda, GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırası ile, ampisilin-sulbaktama % 50.5 ve % 61.5, ikinci kuşak sefalosporinlerden sefuroksime % 76.4 ve % 71.4, üçüncü kuşak sefalos-

porinlerden sefotaksime % 75.7 ve % 67.3, 4.kuşak sefalosporin sefepime ise % 80 ve % 78.5 oranında duyarlılık saptanmıştır. GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında ise ampisilin-sulbaktama % 19.8 ve % 26.6, ikinci kuşak sefalosporinlerden sefuroksime % 23.9 ve % 22.2, üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksime % 25.2 ve % 26.6, 4.kuşak sefalosporin/sefepime ise % 31.7 ve % 26.6 oranında duyarlılık saptanmıştır. Beklendiği gibi GSBL üreten suşlarda, sefalosporinler ve ampisilin-sulbaktam duyarlılık oranı belirgin olarak düşüktür. Ampirik tedavide, sefalosporinler ve ampisilin-sulbaktam kullanımı dikkatle yapılmalı, yüksek direnç oranları akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızın retrospektif yapılması ve yalnızca laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi çalışmamızın en zayıf yanıdır. Kültür sonucu değerlendirilen hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, antibiyotik kullanım öyküleri, ÜSİ'nin yeri çalışmamıza dâhil edilememiştir. Üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları üzerine etkisi olabilecek bu faktörler göz önüne alınarak çalışma bulgularımız değerlendirilmelidir. Çalışmamızın bir diğer zayıf yönü fosfomisin duyarlılığının otomatize sistemler ile test edilmesidir. Fosfomisin duyarlılığı için agar dilüsyon yöntemlerinin önerildiği unutulmamalıdır⁽⁶⁾.

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada yapılmış pek çok çalışmaya benzer şekilde GSBL üreten suşların oranları yüksektir ve bu suşlarda beklediği üzere antibiyotik duyarlılık oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Günlük pratiğimizde sık kullanılan trimetoprim-sülfametoksazol ve sefalosporinlere karşı yüksek direnç oranları olduğu unutulmamalıdır. Her bölgenin

kendi antibiyotik direnç profilini ortaya koyması ayrıca önemlidir. Mevcut antibiyotik direnç verilerinin in vitro şartlarda yapıldığı ve klinik kullanımda etkinliğini gösteren geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ağca H. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları, DEÜ Tıp Fak Derg. 2011;25(3):169-73.
2. Canton R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe, Clin Microbiol Infect. 2008;14(Suppl 1):144-53.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-first Informational Supplement M 100-S21. CLSI, Wayne, PA, USA, (2011).
4. Del Carmen Rodriguez M, Vera DE, Ramirez-Ronda CH, Saavedra S. Phenotypic confirmation of extended-spectrum B-lactamases (ESBL) in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at the San Juan Veterans Affairs Medical Center, P R Health Sci J. 2004;23(3):207-15. PMID: 15631176.
5. Ece GT, Tunçel BM. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi, Ege Tıp Derg. 2013;52(3):136-40.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 7.1, Erişim Adresi: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_7.1_Breakpoint_Tables.pdf. Erişim Tarihi: 22.04.2018
7. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials, J Antimicrob Chemother 2010;65(9):1862-77. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq237> PMID: 20587612.
8. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L, Palmieri R, Palmieri G. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly, Chemotherapy 1990;36(Suppl 1):46-9. <https://doi.org/10.1159/000238817> PMID: 2085990.
9. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs, Dis Mon. 2003;49(2):53-70. PMID: 12601337. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01054-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01054-9)
10. Galindo-Mendez M. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as cause of community acquired urinary tract infection, Rev Chilena Infectol. 2018;35(1):29-35. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100029>
11. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline, Clin Microbiol Infect. 2008;14(Suppl 1):198-202. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01852.x>
12. Gündem NS, Çıkman A, Gülhan B. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direnci, JCEI 2013;4(1):56-62. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2013.01.0234>
13. 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257> PMID: 21292654.
14. Hooton TM, Pacita L, Roberts MS, et al. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women, N Engl J Med. 2013;369(20):1883-91. PMID: 24224622 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302186>
15. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection, N Engl J Med. 2012; 366(11):1028-37. PMID: 22417256. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429>
16. Kader AA, Angamuthu K. Extended-spectrum beta-lactamases in urinary isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and other gram-negative bacteria in a hospital in Eastern Province, Saudi Arabia, Saudi Med J 2005;26(6):956-9. PMID: 15983682. PMID: 15701738
17. Kim WB CK, Lee SW, Yang HJ, et al. Recent antimicrobial susceptibilities for uropathogenic *Escherichia coli* in patients with community acqu-

- ired urinary tract infections: a multicenter study, *Urogenit Tract Infect.* 2017;12:28-34.
<https://doi.org/10.14777/uti.2017.12.1.28>
18. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem, *Postgrad Med J.* 2005;81(952):83-6.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.023036>
 19. Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention, and management. 5th ed. Page 419. Baltimore: Williams & Wilkins; (1997). PMID: 22340940.
 20. Leblebicioglu H, Cakir N, Celen M, et al. Comparative activity of carbapenem testing (the COMPACT study) in Turkey, *BMC Infect Dis.* 2012;12:42.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-42>
 21. Li B, Li M, Qu L, Wang M, Guo J. Prevalence and characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from pediatric inpatients with respiratory tract infections at a teaching hospital in China, *Scand J Infect Dis.* 2014;46(3):200-3.
<https://doi.org/10.3109/00365548.2013.859393>
 22. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791-8.
<https://doi.org/10.3201/eid1710.110655> PMID: 22000347.
 23. Öztürk İ, Avcı İY, Coşkun Ö, Gül HC, Eyigün CP. Birinci basamak sağlık kuruluşunda görev yapan hekimlerin sık görülen toplum kaynaklı enfeksiyonlardaki antibiyotik seçimleri ve bunu etkileyen faktörler, *Fırat Tıp Derg.* 2008;13(4):255-60.
 24. 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>
 25. Stultz JS, Doern CD, Godbout E. Antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections, *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(12):40.
<https://doi.org/10.1007/s11908-016-0555-4> PMID: 27761778.
 26. Tonkic M, Goic-Barisic I, Punda-Polic V. Prevalence and antimicrobial resistance of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a university hospital in Split, Croatia, *Int Microbiol.* 2005;8(2):119-24.
PMID: 16052460.
 27. Tosun Aİ, Demirci M, Yılmaz M, ve ark. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*/suşlarının antimikrobiyal direnç oranları, *ANKEM Derg.* 2016;30(1):1-6.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2016.001>
 28. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı, Ankara. Erişim adresi: <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/uamdss.html>, Erişim Tarihi: 22.04.2018
 29. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature, *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(4):269-85.
 30. Weist K, Hogberg LD. ECDC publishes 2015 surveillance data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe, *Euro Surveill* 2016;21(46).
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.46.30399> PMID: 27918266