

# İdrar örneklerinde üretilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları

Arzu DOĞRU \*, Ayşe Canan ÜÇİŞİK \*, Fatma SARGIN \*, Özlem AYDIN \*, Pınar ERGEN \*,  
Elif TÜKENMEZ TİGEN \*\*

## ÖZET

Son yıllarda, idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranları artış göstermektedir. Çalışmamızda kadın ve erkek hastalarda % 9,4 ve % 24,3 sıklıkta GSBL pozitifliği saptadık. GSBL oranı 65 yaş altı hastalarda % 9,7, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda % 17,8 olarak saptandı. Erkek cinsiyet ve 65 yaş üzerindeki hastalarda bu GSBL oranları daha yüksek idi. GSBL pozitif suşlarda en yüksek antibiyotik duyarlılık oranları karbapenemlere aitti (meropenem % 99,7, imipenem % 99,3 ve ertapenem % 97,3). Polikliniğe başvuran ve üriner sistem enfeksiyonu yakınmaları olan hastalarda GSBL risk faktörleri göz önünde tutularak antibiyotik seçiminin yapılması tedavi başarısını yükseltecektir.

**Anahtar kelimeler:** *Escherichia coli*, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL), antibiyotik duyarlılığı

## SUMMARY

### Extended spectrum $\beta$ -lactamase and antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* grown in urinary isolates

In recent years, Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL) rates in *Escherichia coli* which is the causative agent of urinary tract infections, are increasing. In our study, we found ESBL positivity with female and male patients as 9,4 % and 24,3 % respectively. ESBL rate was detected as 9,7% for patients under the age of 65 and 17,8 % for those 65 years and older. These ESBL rates were statistically significant higher in patients over 65 years of age and male sex. The highest antibiotic susceptibility rates of ESBL-positive strains belonged to carbapenems (meropenem 99.7 %, imipenem 99.3% and ertapenem 97.3 %). In patients who were admitted to the clinic with complaints of urinary tract infections, the choice of antibiotics taking ESBL risk factors into consideration will increase the success of treatment.

**Key words:** *Escherichia coli*, Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL), antibiotic susceptibility

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), erişkinlerde en sık görülen bakteriyel enfeksiyonların başında gelmekte olup, gerek toplumdan kazanılmış gerekse hastane kökenli enfeksiyonlar içinde ilk sıralarda yer almaktadır <sup>(1,2)</sup>. Dünyada her yıl 150 milyon İYE olgusu gelişmekte ve bu enfeksiyonların tedavisinin de yaklaşık 150 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir <sup>(3-5)</sup>. İYE etkeni olarak *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde yer alan gram negatif bakterilerin oranı % 70'ten fazladır ve bu enfeksiyonların büyük çoğunluğu *Escherichia coli* tarafından meydana

gelmektedir <sup>(1,2,6-10)</sup>. Beta laktam grubu antibiyotikler, İYE'larının tedavisinde sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdir <sup>(11-13)</sup>.

*Enterobacteriaceae* grubuna üye mikroorganizmalar ile meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde karşılaşılan en önemli sorun, bu suşların genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturması ile ortaya çıkan direnç oluşumudur <sup>(14)</sup>. Beta-laktamaz üretimine bağlı olarak ortaya çıkan antibiyotik direnci, ilk olarak 1944 yılında *E. coli*'de ortaya

Geliş tarihi: 08.06.2014

Kabul tarihi: 30.10.2014

\* İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

\*\* Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

e-mail: drarzdugru@gmail.com

konulmuştur <sup>(15)</sup>. İlerleyen yıllarda bir çok bakteride, çok sayıda enzim üretimi de gösterilmiştir <sup>(16)</sup>. GSBL olarak adlandırılan ve özellikle SHV, TEM-1 ve TEM-2 grubu eski beta laktamaz enzimlerinden 1-4 amino asit değişikliği ile meydana gelen bu enzimler son yılların önemli problemlerinden birisi olmuşlardır <sup>(17)</sup>. Son yıllarda TEM ve SHV kökenli olmayan yeni plazmid kaynaklı GSBL'ler de tanımlanmıştır ve bu enzimler sefamisinler de dâhil tüm sefalosporinlere karşı etki göstermektedirler <sup>(18)</sup>.

GSBL üretimi açısından, *E. coli* ve *Klebsiella* türleri ön sıralarda yer almaktadır <sup>(19,20)</sup>. Bu nedenle İYE etkenleri ile bu etkenlere ait antibiyotik duyarlılıklarının ortaya konulması ve GSBL varlığının tespiti, tedavinin başarı ile sonuçlanması yönünden büyük önem taşımaktadır <sup>(21)</sup>.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerinden 1 Ocak 2009 ve 31 Ocak 2011 tarihleri arasında Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 15.752 hastaya ait idrar örneği çalışmaya dâhil edilmiştir. Steril idrar kaplarına alınan orta akım idrar örnekleri % 5 Koyun Kanlı Agar ve Mc Conkey Agar besiyerlerine ekilmiştir. Besiyerleri aerop koşullarda 38°C'de 18-24 saatlik inkübasyona tabi tutulmuş, bu süre sonunda besiyerlerindeki üremeler değerlendirilmiştir. 18-24 saatlik inkübasyon sonrasında 100.000 koloni/mL ve üzerindeki üreme saptanan idrar örnekleri çalışmaya alınmıştır. Elde edilen suşların identifikasyonları klasik yöntemlerle yapılmış, *E. coli* suşlarına ait antibiyogramlar Müller Hinton Agar'da Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi (NCCLS)'nin önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Meropenem, imipenem, ertapenem, siprofloksasin, trimetoprim/sulfametoksazol, nitrofurantoin, amikasin ve gentamisine ait direnç oranları hesaplanmıştır.

GSBL enzimi varlığını göstermek amacıyla çift disk sinerji testi kullanılmıştır. Bunun için Müller Hinton agarın merkezine amoksisilin-klavulanik

asit (20/10 µg) diski konularak, bu diskin etrafına da merkeze uzaklıkları 20 mm olacak şekilde seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg) ve aztreonam (30 µg) diskleri yerleştirilmiştir. Disklerden herhangi birisine ait inhibisyon zonunun amoksisilin-klavulanik asit diskine bakan tarafında genişlemenin tespit edilmesi GSBL pozitifliği yönünde değerlendirilmiştir <sup>(21)</sup>.

## İstatistiksel analiz:

Çalışmanın analizleri tanımlayıcı istatistik yöntemi ile yapılmıştır. Data analizinde "SPSS for Windows 15" paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikte devamlı değişkenler ortalama±standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise (%) olarak belirtilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamızda toplam 15.752 hastanın idrar örneği değerlendirildi, örneklerin 10.519 (% 66.9)'u kadın hastalara aitti. *E. coli* her iki cinsiyette de en fazla üreyen mikroorganizma oldu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların idrar örneklerindeki *E. coli* oranları.

	Toplam İdrar Sayısı	Üreme Tespit Edilen İdrar Örneği Sayısı	Üremeler İçindeki <i>E. coli</i> Sayısı
Kadın	10519	2756 (%26.2)	1867 (%67.7)
Erkek	5233	1155 (%22.2)	498 (%43.1)

Toplam 2.365 adet *E. coli* suşundaki GSBL varlığı 297 (% 12.6) idi. GSBL üreten *E. coli* suşları her iki cinsiyette karşılaştırıldığında erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratacak şekilde GSBL oranları daha yüksekti (p<0.001, OR: 3, CI: 2.36-4.01).

GSBL üreten *E. coli* suşları 64 yaş ve altı hastalar vile 65 yaş ve üzeri hastalarda karşılaştırıldığında, 65 yaş üzeri hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde GSBL oranı daha fazla idi (p<0.001, OR: 2, CI: 1.55-2.58), (Tablo 2 ve Tablo 3).

GSBL üreten *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları değerlendirilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 2.** 65 yaş altı ile 65 yaş ve üzeri hastaların idrar örneklerindeki *E. coli* suşları ve GSBL oranları.

	64 yaş ve altındaki hastaların idrar kültürlerinde üreyen <i>E. coli</i> sayısı	65 yaş ve üzerindeki hastaların idrar kültürlerinde üreyen <i>E. coli</i> sayısı	Toplam
Üreme Tespit Edilen	1532	833	2365
GSBL Pozitiflik oranları	149 (9.7)	148 (17.8)	297 (%12.6)

**Tablo 3.** Cinsiyetlere göre idrar kültürlerindeki *E. coli* sayıları ve bu suşlara ait GSBL pozitiflik oranları.

	Toplam <i>E. coli</i> üremesi	GSBL (+) suş sayısı
Kadın	1867	176 (%9.4)
Erkek	498	121 (%24.3)

**Tablo 4.** GSBL üreten *E. coli* suşlarına ait antibiyotik duyarlılık oranları.

Antibiyotik	Duyarlılık Yüzdesi (%)
Meropenem	99.7
İmipenem	99.3
Ertapenem	97.3
Piperasilin-Tazobaktam	95.3
Amikasin	94.9
Nitrofurantoin	80.1
Gentamisin	44.1
Trimetoprim-Sulfametoksazol	28.6
Siprofloksasin	10.4

## TARTIŞMA

GSBL üreten bakteriler, çoğul ilaç direnci olan bakteriler arasında önemli yer tutarlar. Yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi görmek, cerrahi işlem uygulanması, katater kullanımı, uzun süre hastanede kalmak, sefalosporin ve aminoglikozit kullanımı GSBL üreten bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlar için önemli risk faktörleridir ve toplum kaynaklı İYE'lerden izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL üretim oranı dramatik olarak artmıştır<sup>(22)</sup>. GSBL pozitif suşlar, hastane kökenli enfeksiyonların yanı sıra toplum kökenli enfeksiyonlarda da sıklıkla etken olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>(34)</sup>. GSBL üreten suşlarla meydana gelen İYE'lerde tedavi seçenekleri azalmakta, bu grup hastaların zaman zaman hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri gerekmekte, bu da beraberinde tedavi giderlerinde artış, tedavi

güçlükleri gibi sorunları getirmektedir.

Colodner ve ark.'nın<sup>(23)</sup> GSBL üreten mikroorganizmalar için risk faktörlerini ortaya koydukları çalışmada, İYE ile polikliniğe başvuran 311 yetişkin hastayı değerlendirmişler ve hastaneye yatmış olmak, diyabet, kardiyovasküler, nörolojik ve genitouriner sisteme ait ek hastalıkların varlığını GSBL üretimi için birer risk faktörü olarak sıralamışlardır. Ayrıca bu çalışmada GSBL üreten suşlarla meydana gelen enfeksiyonların 65 yaş üzeri hastalarla, erkek cinsiyette daha fazla olduğuna dikkat çekmişlerdir. Pitout ve ark. ile Valverde ve ark.<sup>(25)</sup> yaptıkları çalışmalarda da GSBL üreten bakteriler ile meydana gelen enfeksiyonlarda ileri yaş ve erkek cinsiyete dikkat çekilmiştir<sup>(24)</sup>.

Çalışmamızda GSBL üretimini % 12.6 olarak bulduk. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda bu oran % 6.4 ile % 30.3 arasında verilmiştir<sup>(1,2,9,15,26,27)</sup>. Çeşitli ülkelerde de benzer çalışmalar yapılmış, Brezilya'dan Abreu ve ark.<sup>(30)</sup> idrar kültürlerinde GSBL oranını ülkemiz sonuçlarına benzer oranda vermişler, Pakistan'dan Habeeb ve ark.<sup>(31)</sup> 2005 yılı ve 2009-2010 yılları için ve Saudi Arabistan'dan Al-Otaibi ile ark.<sup>(32)</sup> ise ülkemizdeki oranların üzerinde GSBL oranlarıyla karşılaştıklarını yayınlarında belirtmişlerdir. İspanya'dan Rodriguez-Avial yaptıkları retrospektif bir çalışmada İYE tanılı hastaların idrarlarından izole ettikleri *E. coli* suşlarında GSBL oranlarını 2005 yılı için % 3.9, 2009 yılı için % 7.3 ve 2011 yılı için ise % 8.7 olarak vermiş ve GSBL üretim oranlarındaki yıllar içindeki artmaya dikkat çekmişlerdir<sup>(33)</sup>. Ülkemizde ise Aykan ve ark.<sup>(29)</sup> taradıkları 101 makale sonucuna göre GSBL oranının 1996-2001 yılları arasında % 8.09, 2002-2007 yılları arasında % 10.61 ve son olarak da 2007-2012 yılları arasında ise % 28.17 olduğunu bildirmişlerdir.

GSBL üreten suşlarda antibiyotik duyarlılığı en fazla test edilen antibiyotiklerden birisi siprofloksasindir. Çalışmamızda siprofloksasin duyarlılığını % 10.4 gibi oldukça düşük bir oranda bulduk. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalar içerisinde, GSBL üreten *E. coli* suşlarında siprofloksasin du-

yarlılığını Yaşar ve ark. çalışmamıza yakın bulmuşlar, Bayram ve ark., Uğur ve ark., Yetkin ve ark., Tünger ve ark., Kuzucu ve ark. ise çalışmamızdaki orandan daha yüksek GSBL oranlarına ulaşmışlardır (1,9,15,26,27,34). Rodruquez-Avial ve ark. ise çalışmalarında siprofloksasin direncini % 80 olarak vermiş ve bu antibiyotigin GSBL üreten suşlarda efektif bir seçenek olmadığı sonucuna varmışlardır (33). Aykan ve ark.'nın yaptıkları meta analizde ülkemizde siprofloksasin direnci 1996-2001 yılları arasında 12.27 iken, bu direnç oranının 2002-2007 yılları arasında % 23.16'ya, 2008-2012 yılları arasında ise % 30.98'e çıktığına dikkat çekmişlerdir (29).

GSBL üreten suşların tedavisinde karbapenem grubu antibiyotikler hâlâ hem güvenilir olmaları hem de yüksek duyarlılık oranları nedeni ile sıkça kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu suşlarda meropenem duyarlılığını % 99.7, imipenem duyarlılığını % 99.3, ertapenem duyarlılığını ise % 97.3 olarak bulduk. Meropenem duyarlılığını Bayram ve ark., (9) Uğur ve ark. (1) çalışmamızdaki orana yakın değerlerde bulmuşlardır. İmipenem duyarlılık oranı ülkemizde yapılan üç ayrı çalışmada da % 100 olarak verilmiştir (9,27,34). Aykan ve ark. (29) yaptıkları meta analizde, ise imipenem direnci 1996-2001 yılları için % 4.16, 2002-2007 yılları için % 2.30, 2008-2012 yılları için ise % 2.85 olduğu bildirilmiştir. Ertapenem duyarlılık oranı Rad ve ark. (7) çalışmasında ve Kuzucu ve ark.'nın (34) çalışmalarında, çalışmamızda olduğu gibi yüksek oranda verilmiştir.

Aminoglikozid grubu antibiyotikler de GSBL üreten suşlarda duyarlılıkları sıklıkla test edilen antibiyotiklerdendir. Amikasin duyarlılığını Uğur ve ark. (1) ile Tünger ve ark. (15) çalışmamızda bulduğumuz amikasin duyarlılık oranından daha düşük bir duyarlılık oranına ulaşmışlar, Bayram ve ark., (9) Yetkin ve ark., (27) Kuzucu ve ark. (34) ise çalışmamızdaki amikasin duyarlılık oranına yakın oranlara çalışmalarında yer vermişler; gentamisin duyarlılığını ise Tünger ve ark. (15) ile Uğur ve ark. (1) çalışmamızdaki gentamisin duyarlılık oranından yüksek duyarlılık oranlarından çalışmalarında bahsetmişlerdir.

Piperasilin-tazobaktam duyarlılığı çalışmamızda % 95.3 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Bayram ve ark., (9) Uğur ve ark., (1) Kuzucu ve ark. (34) ise çalışmamızdan daha düşük piperasilin-tazobaktam duyarlılık oranlarına ulaştıklarına yayınlarında yer vermişlerdir. Aykan ve ark.'nın (29) meta analizinde 1996-2001 yılları arasında % 11.30, 2002-2006 yılları arasında % 11.13 ve 2007-2012 yılları arasında % 17.53 direnç oranı verilmiştir.

Tünger ve ark. (15) ile Yetkin ve ark. (27) trimetoprim-sulfametoksazol için çalışmamızda bulunan orandan yüksek duyarlılık oranlarına ulaştıklarını belirtmişlerdir. Bayram ve ark. (9) ile Uğur ve ark. (1) ise çalışmamızdaki oranın altında duyarlılık oranına ulaşmışlardır. Rodriguez-Avial ve ark.'nın (33) İspanya'da yaptıkları çalışmada ise bu antibiyotiğe karşı direnç oranını çalışmamızdan daha yüksek olarak vermişlerdir.

Nitrofurantoin duyarlılığı çalışmamızda % 80.1 gibi oldukça iyi bir oranda bulunmuştur. Gerek Bayram ve ark. (9), gerekse Uğur ve ark. (1) yaptığı çalışmada, çalışmamızdaki orana yakın sonuçlar verilmiş, bu ilacın oral kullanım kolaylığı sunması nedeni ile tedavide akılda bulundurulması gereken ilaçların başında gelmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Aykan ve ark. (29) meta analizinde 1996-2001 yılları arasında nitrofurantoin direnci % 23.90, 2002-2007 yılları arasında % 10.49, 2008-2012 yılları arasında ise % 8.55 olarak verilmiştir. Görüldüğü gibi ülkemizde değişik yıllarda yapılan çalışmalardan derlenen bu meta analizde nitrofurantoinine karşı gittikçe azalan bir direnç söz konusudur. Bu da İYE'nin kültür sonuçları tamamlanuncaya kadar nitrofurantoinin ampirik tedavide seçilebilecek uygun bir ilaç olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda fosfomisin duyarlılığını araştırmamış olmakla birlikte, GSBL üreten suşlarda fosfomisin duyarlılık oranlarını Uyanık ve ark., Mengeloğlu ve ark., Bayram ve ark., Yaşar ve ark. yüksek oranlarda vermişlerdir (9,26,35,36). Belirtilen yüksek duyarlılık oranları ve oral kullanım kolaylığı gibi avantajları düşünüldüğünde İYE tedavisinde kullanılabilir.

antibiyotikler içerisinde uygun bir seçenek gibi görünmektedir.

Sonuç olarak, GSBL pozitif suşlar hastane kökenli infeksiyonlara ek olarak son yıllarda artan oranlarda toplum kökenli infeksiyonlarda da sıklıkla etken olarak karşımıza çıkmaktadır. GSBL üreten bu suşların tedavisi önemli bir sorundur. Bu suşlarla ortaya çıkan infeksiyonların tedavisinde bazı zorluklar kendini göstermekte, zaman zaman tedavi başarısızlıkları oluşabilmektedir. Hastalarda, direnç gelişimini önlemek amacıyla doğru antibiyotiğin seçilmesi önemlidir. GSBL üretimi için ileri yaş ve erkek olmak önemli bir risk faktörü olarak saptandığından ampirik idrar yolu infeksiyonu tedavisinde bu faktörler dikkate alınmalıdır. İdrar yolu infeksiyonlarında tedavi başarısızlıklarının ortaya çıkmasını engellemenin en doğru yolu, idrar kültür sonuçlarına göre tedavinin yapılmasıdır. Bu hastalarda idrar kültürleri sonuçlanana kadar hastalara çoğunlukla ampirik tedavi başlandığından, kültür sonuçlarına göre antibiyotik duyarlılık oranlarının ve GSBL pozitiflik oranlarının ortaya konulması, hastanelerin belli sürelerle sonuçlarını paylaşmasının tedavide seçilecek antibiyotiğe karar verilmesi için önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Uğur AR, Türkdagı H, Tuncer İ ve ark. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranı. *ANKEM Derg* 2013;27(1):13-18.
2. Doğru A, Karatoka B, Ergen P ve ark. İdrar yolu infeksiyonlarında direnç oranları: 2010 yılı verilerimiz. *Turkish Journal of Urology* 2013;39(4):237-43.
3. 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)
4. Sağlam HS, Ögütü A, Demiray V ve ark. Üriner infeksiyonlarda toplum kökenli *Escherichia coli*'nin yeri gelişen antibiyotik direnci. *Nobel Med* 2012;8(1):67-71.
5. 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>
6. Işıkgöz Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR ve ark. A pooled analysis of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007. *Turk J Med Sci* 2001;41(3):557-64.
7. Rad AY, Özon A, Cesur S. Geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli*'ye karşı dört farklı antibiyotiğin in vitro etkinliği. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2012;69(2):67-74.
8. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometanolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg* 2009;23(4):172-6.
9. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin diğer antibakteriyellere duyarlılık paterni. *ANKEM Derg* 2011;25(4):232-6. <http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2011.232>
10. Kanadalı A. Üriner sistem infeksiyonları. *The Euroasian Journal of Medicine* 2006;12:119-123.
11. Gönüllü N, Canberk MB, Filiz Ö, Altunkum S ve ark. Çeşitli klinik örneklerden üretilen *Escherichia coli* kökenlerinde antibiyotik duyarlılıkları beta-laktam direnç fenotipleri. *ANKEM Derg* 2008;22(2):64-68.
12. Quentin C, Arpin C, Dubois V et al. Antibiotic resistance rates and phenotypes of Enterobacteriaceae in French extra-hospital practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:185-193. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-003-1081-5>
13. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(5):413-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.009>
14. Karagöz G, Kadanalı A, Dede B ve ark. The frequency of extended-spectrum beta-lactamase and the rate of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains. *TAF Prev Med Bull* 2013;12(3):291-6.
15. Tünger Ö, Sürücüoğlu S, Özbakkaloğlu B ve ark. Toplum kökenli ve nozokomial idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz varlığının araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bult* 2001;35:351-5.
16. Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. MandellGL, Bennett JE, Dolin E. (Eds) Principles and Practice of Infection Diseses. 2000. 5<sup>th</sup> edition Churchill Livingstone. Philadelphia pp:236-253.
17. Jacoby GA. Extended spectrum beta lactamas. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:871-87.
18. Yavuz MT, Ersan G, Süvarierel M. Enterobacteriaceae kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin iki farklı yöntemle araştırılması. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;2:10-13.
19. Alım A, Oğuzkaya-artan M. İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2008;38:122-5.
20. Devci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2010;1:182-6.
21. Mehli M, Zer Y, Gayyurhan E. Çeşitli klinik örneklerden Enterobacteriaceae suşlarında GSBL oluşturmının ÇDST ve VİTEK2 yöntemleri ile araştırılması. *ANKEM Derg* 2007;21:71-5.
22. Cantan R, Novais A, Valverde A et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(1):144-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01850.x>

23. Colodner R, Rock W, Chazan B et al. Risk factors for the development of extended-spectrum B-lactamase producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:163-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-003-1084-2>
24. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB et al. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs) in the community. *J Antimicrobiol Chemother* 2005;56:52-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki166>
25. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP et al. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4769-75. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.10.4769-4775.2004>
26. Yaşar KK, Kart K, Pehlivanoglu F ve ark. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif Escherichia coli suşlarına etkinliği. *ANKEM Derg* 2011;25(1):12-16.
27. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A. İdrarda üreyen Escherichia coli'lerin geniş spektrumlu beta laktamazlar yönünden irdelenmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;13(4):249-52.
28. Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*. 2010, Vol. 1 Issue 3, p182-6. Sp. 1 Chart.
29. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen E. coli suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: Bir meta analiz. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):603-18. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.6383>
30. Abreu AG, Marques SG, Monteiro-Neto V et al. Extended-spectrum β-lactamase-producing enterobacteriaceae in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil. *Braz J Microbiol* 2013;44(2):469-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822013005000038>
31. Habeeb MA, Sarwar Y, Ali A, Et al. Rapid emergence of ESBL producers in E. coli causing urinary and wound infections in Pakistan. *Pak J Med Sci* 2013;29(2):540-4. <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.292.3144>
32. Al-Otaibi FE, Bukhari EE. Clinical and laboratory profiles of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in a tertiary care center in central Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2013;34(2):171-6.
33. Rodriguez-Avial C, Hermandéz E, Picazo ZZ. Increasing prevalence of fosfomicin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli urinary isolates (2005-2009-2011). *Rev Esp Quimioter* 2013;26(1):43-6.
34. Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S et al. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten E. coli ve Klebsiella suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(1):28-35.
35. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli Escherichia coli suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2009;23(4):172-6.
36. 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.