

Bir Devlet Hastanesinde Poliklinik Hastalarına Ait İdrar Örneklerinden İzole Edilen Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Pozitif *Escherichia coli* Suşlarının Prevalans ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Determination of the Prevalence and Antibiotic Susceptibilities of Extended Spectrum Beta-Lactamase Positive Escherichia coli Strains Isolated from Urine of Outpatient Patients of a State Hospital

Umud Safiye Şay Coşkun¹, Gökhan Coşkun²

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat

² Tokat Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Tokat

Geliş Tarihi / Received: 08.11.2013

Kabul Tarihi / Accepted: 29.01.2014

ÖZET

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmaların birçoğunda antibiyotiklere karşı artan oranlarda direnç geliştiği görülmektedir. Bu çalışmanın amacı Erbaa Devlet Hastanesinde, poliklinik hastalarından gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) oranlarının ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çeşitli polikliniklerden üriner sistem enfeksiyonu şüphesiyle gönderilen orta akım idrar örneklerinden izole edilen *E. Coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık profili ve GSBL üretimi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle yapıp suşların antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır. GSBL üretimi, kombine disk yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Toplam 516 *E.coli* suşu değerlendirildiğinde, GSBL üretimi 64 suşta (%12,4) saptanmıştır. En etkili antibiyotiklerin GSBL üreten suşlarda sırasıyla imipenem, meropenem, nitrofurantoin; GSBL üretmeyen suşlarda ise imipenem, meropenem, fosfomisin, nitrofurantoin piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, olduğu belirlenmiştir. Karbapenemlere karşı direnç saptanmazken, antibiyotiklere karşı direnç durumu GSBL üretimi açısından karşılaştırıldığında, GSBL üreten *E.coli* suşlarında direnç

oranlarının üretmeyen suşlara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Sonuç: İdrar yolu enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmaların birçoğunda antibiyotiklere karşı artan oranlarda direnç geliştiği görülmektedir. Her hastanenin kendi bünyesinde üreyen mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını belirleyip antibiyotik bildirimlerinin bu çerçevede oluşturulması tedavinin başarısı ve direnç gelişiminin kısıtlanması adına önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, *Escherichia coli*, Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz, antibiyotik duyarlılığı.

ABSTRACT

Objective: There is growing resistance in most of the microorganisms causing urinary tract infections. The aim of the present study was to evaluate the prevalence of antibiotic susceptibility of ESBL-positive *E.coli* strains isolated from urine samples obtained from outpatient patients in Erbaa State Hospital.

Material and Methods: Culture results retrospectively reviewed that *E.coli* isolated from mid-stream urine samples sent from various outpatient clinics with the suspicion of Urinary Tract Infections. Antibiotic susceptibility of the strains was determined using the Kirby-Bauer disc diffusion method in accordance with the principles of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). ESBL production was studied by using the combined disc method according to CLSI standards.

Results: The prevalence of ESBL-producing strains was found as 12.4%. The antibiotics to which ESBL producing

Yazışma Adresi / Correspondence:

Yrd.Doç. Dr. Umud Safiye Şay Coşkun / Kaleardı Mahallesi Muhittin Fisunoğlu Caddesi Ali Şevki EREK Yerleşkesi Tıp Fakültesi-Merkez/ TOKAT / e-mail: umutkm@hotmail.com

strains are the most susceptible were as follows: imipenem, meropenem, nitrofurantoin. The antibiotics to which ESBL nonproducing strains are the most susceptible were as following: imipenem, meropenem, piperacillin-tazobactam, cefoperazone-sulbactam, fosfomycin, nitrofurantoin. Sensitivity in terms of ESBL production, resistance rates were higher in ESBL producing *E.coli* than in nonproducing strains ($p < 0.001$).

Conclusion: There is growing resistance in most of the microorganisms causing urinary tract infections. Every hospital should identify the antibiotic susceptibility profiles of its own prevailing strains, and their own antibiotic policies should be developed. It is importance to maintain control over increasing antibiotic resistance and treatment success.

Keywords: Urinary Infections; *Escherichia coli*, ESBL, antibiotic susceptibilities.

GİRİŞ

Enfeksiyon etkenleri içerisinde ilk sıralarda gördüğümüz *E. coli*, barsak florasında yoğun olarak bulunan bir Enterobacteriaceae üyesidir (1). *E. coli* virülans faktörleri ve kullanılan antibiyotiklere geliştirdiği direnç nedeniyle üriner sistem enfeksiyonları başta olmak üzere sepsis, peritonit, yenidoğan menenjit, yara yeri enfeksiyonuna sebep olmaktadır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, Enterobacteriaceae üyelerinin geliştirdiği en önemli direnç mekanizmalarındandır (2). GSBL üreten bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlar ülkemizde ve tüm dünyada mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir problemdir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda bakterilerin GSBL üretimi ciddi bir sorun olup, toplum kökenli enfeksiyonlarda da GSBL üretimi günden güne artmaktadır (3,4). Bu çalışmanın amacı hastanemizde poliklinik hastalarının idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının GSBL üretim oranlarını ve antimikrobiyal duyarlılık profilini belirleyerek hastanemizdeki antibiyotik kullanım politikalarını gözden geçirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2011 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında Erbaa Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli polikliniklerden üriner sistem enfeksiyonu şüphesi ile gönderilen 10.140 orta akım idrar örneği retrospektif olarak araştırılmıştır. İdrar örneklerinin Eosin Methylene Blue (EMB) ve %5 koyun kanlı agarlara ekimi yapılmıştır. Ayrıca idrar örnekleri 2000 rpm 5 dakika santrifüj edilerek lökosit, epitel ve bakteri açısından değerlendirilmiştir. Kültürlerde enfeksiyon etkeni olduğu düşünülen, mililitrede tek tip 10^4 - 10^5 (cfu/ml) bakteri üremesi saptanan örnekler çalışmaya alınmıştır. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel

yöntemlerle (Gram boyama, oksidaz testi, glukoz, laktoz fermentasyonu, üre testi, indol testi, sitrat, 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 kombine disk yöntemi ile araştırılmıştır (5). Standart suş olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır. Veriler SPSS 20 istatistik programı ile ki-kare testi yapılarak değerlendirilmiş olup $p < 0,001$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 10.140 orta akım idrar örneğinin 611'inde anlamlı *E. coli* üremesi saptanmıştır. Poliklinik hastalarından izole edilen 516 *E. coli* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. *E.coli* suşlarının izole edildiği örneklerin gönderildiği polikliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. 516 *E.coli* suşu değerlendirildiğinde, GSBL üretimi 64 suşda %12.4 saptanmıştır. GSBL üreten ve üretmeyen tüm *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık durumu Tablo 2'de gösterilmiştir. GSBL üretmeyen suşlarda antibiyotiklere karşı en yüksek direnç sırasıyla ampisilin'e %45.8, siprofloksasin'e %23, trimetoprim-sulfametoksazol'e %20.6 olarak tespit edilmiştir. GSBL üreten suşlarda ise antibiyotiklere karşı en yüksek direnç ampisilin'e %100, sefalotin'e %100, sefuroksim'e %100, sefotaksim'e %100, seftazidim'e %95.3, aztreonam'a %95.3, siprofloksasin'e %68.8, trimetoprim-sulfametoksazol'e %53.1, amoksisilin-klavulanik asit'e %45.3, sefepim'e %43.8 olarak saptanmıştır. Tüm suşların en duyarlı olduğu antibiyotikler imipenem ve meropenem olup bu antibiyotiklere karşı direnç tespit edilmemiştir. Duyarlılık sonuçları GSBL üretimi açısından karşılaştırıldığında, GSBL üreten *E.coli* suşlarında direnç oranlarının üretmeyen suşlara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 1. 516 *E.coli* izolatının polikliniklere göre dağılımı

	N	%
Üroloji polikliniği	122	23.6
Çocuk Hastalıkları plk.	120	23.2
Enfeksiyon Hastalıkları plk.	92	17.8
Genel Cerrahi polikliniği	73	14.1
Dahiliye polikliniği	59	11.4
Kadın Doğum polikliniği	37	7.1
Acil polikliniği	13	2.5
Toplam	516	100

Tablo 2. GSBL pozitif ve negatif *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç durumları

		Dirençli	Duyarlı	X2	p-değeri
Ampisilin	GSBL (+)	64	0	66,052	<0,001
	GSBL (-)	207	245		
AMC	GSBL (+)	27	37	156,35	<0,001
	GSBL (-)	6	446		
Gentamisin	GSBL (+)	14	50	27,736	<0,001
	GSBL (-)	20	432		
Sefalotin	GSBL (+)	64	0	206,197	<0,001
	GSBL (-)	71	381		
Sefuroksim	GSBL (+)	64	0	381,154	<0,001
	GSBL (-)	19	433		
Sefoksitin	GSBL (+)	0	64	1,888	0,169
	GSBL (-)	13	439		
Sefotaksim	GSBL (+)	64	0	398,188	<0,001
	GSBL (-)	16	436		
Seftazidim	GSBL (+)	61	5	446,038	<0,001
	GSBL (-)	5	447		
Aztreonam	GSBL (+)	61	3	462,253	<0,001
	GSBL (-)	3	449		
Sefepim	GSBL (+)	28	3	184,307	<0,001
	GSBL (-)	3	449		
CES	GSBL (+)	5	59	15,6699	<0,001
	GSBL (-)	4	448		
TZP	GSBL (+)	4	60	13,074	<0,001
	GSBL (-)	3	449		
İmipenem	GSBL (+)	0	64		
	GSBL (-)	0	452		
Meropenem	GSBL (+)	0	64		
	GSBL (-)	0	452		
SXT	GSBL (+)	34	30	32,012	<0,001
	GSBL (-)	93	359		
Fosfomisin	GSBL (+)	6	58	35,104	<0,001
	GSBL (-)	1	451		
Nitrofurantoin	GSBL (+)	3	61	10,528	<0,001
	GSBL (-)	2	450		
Siprofloksasin	GSBL (+)	44	20	57,342	<0,001
	GSBL (-)	104	348		
Levofloksasin	GSBL (+)	28	36	41,426	<0,001
	GSBL (-)	55	397		

AMC* Amoksisilin-klavulonik asit

CES** Sefoperazon-sulbaktam

TZP*** Piperasilin-tazobaktam

SXT**** Trimetoprim-sülfametoksazol

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları tüm bakteriyel enfeksiyonlar içerisinde en sık görülen enfeksiyon olup en fazla izole edilen etken *E. coli*'dir. Antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı, bakterilerin direnç mekanizmaları geliştirmelerine neden olmaktadır. Artan direnç tedavisi giderek güçleşen, maliyeti artan enfeksiyonlara yol açmaktadır. GSBL üretimi *E. coli*'nin en önemli direnç mekanizması olup özellikle hastane kaynaklı enfeksiyon olmak üzere toplum kökenli suşlarda da giderek artan oranlarda karşımıza çıkmaktadır (3,4).

Çoğunlukla plazmidlerce kodlanan GSBL enzimleri beta-laktam antibiyotiklerdeki beta-laktam halkasının amid bağlarını parçalayarak sefotaksim, seftriakson, seftazidim gibi oksimino sefalosporinler ile aztreonam gibi monobaktamlara karşı direnç gelişimine neden olmaktadır. Ancak bu enzimlerin sfoksitin gibi sefamisin grubu sefalosporinlere karşı etkisi yoktur. Bu enzimler başta *E. coli* ve *Klebsiella* türleri olmak üzere *Citrobacter*, *Serratia* ve *Salmonella* gibi diğer Enterobacteriaceae üyelerinde ve bazı non-fermentatif bakterilerde de bulunabilmektedir (6,7).

GSBL üretmeyen *E. coli* suşlarıyla yapılan çalışmalarda Aydemir ve ark. (18) sefuroksim, seftazidim, sefotaksime karşı sırayla %37, %32, %37, Duman ve ark. (11) çalışmalarında sefalotin, sefuroksim, seftazidim, sefotaksim, aztreonam, sefepime karşı sırasıyla %69.3, %48.5, %36.8, %37, %38.5, %36.7 direnç tespit etmişlerdir. Uğur ve ark. (12) yine ayaktan tedavi alan hastalarda sefalotin ve sefuroksim direncini sırasıyla %45, %13 bulurken seftazidim, sefotaksim, sefepime karşı direnç saptamamışlardır. Bu çalışmada ise sefalotin, sefuroksim, sefotaksim, sefoxitin, seftazidim, aztreonam, sefepime karşı direnç sırasıyla %15.7, %4.2, %3.5, %2.9, %1.1, %0.7, %7 tespit edilmiştir. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdir (20). GSBL üretmeyen suşlarda direnç oranları, bu çalışmada diğer çalışmalara göre daha düşük tespit edilmiştir. Bunun sebebinin hastanemizde sefalosporinlerin üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik tedavide ilk tercih olarak kullanılmamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

GSBL üretiminin yıllara göre giderek artmakta olduğu gözlenmektedir (9,10). Ülkemizde ayaktan tedavi gören poliklinik hastalarından izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL oranları %13 ile %26 arasında tespit edilmiştir (11-17). Bu çalışmada 516 *E. coli* suşunun GSBL üretimi 64/516 (%12,4) olarak saptanmıştır. Çalışmalar karşılaştırıldığında bu çalışmanın diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir.

EARS-NET'in 2012 yılında açıkladığı verilere göre Avrupa'da 28 ülkeden 74.687 *E. coli* izolatı rapor edilmiştir. Bu izolatların %39.5'i tüm antibiyotik gruplarına duyarlı saptanmıştır. Avrupa'da 3. kuşak sefalosporinlere karşı direncin %4.4 oranı ile en düşük tespit edildiği ülke ile İsveç, en yüksek direnç ise %38.1 oranı ile Bulgaristan'dan bildirilmiştir. Aynı raporda Avrupa'dan bildirilen aminoglikozidlere karşı en düşük direnç %3.6 ile İzlanda, en yüksek direnç %26.5 ile Bulgaristan'dan tespit edilmiştir. Kinolonlara karşı direncin en düşük saptandığı ülke İzlanda olup %9.7 oranında direnç tespit edilirken en yüksek direnç oranları %42 ile Kıbrıs ve İtalya'dan bildirilmiştir. Karbapenemlere karşı direnç %0.1 olarak açıklanmıştır (8).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Ampisiline karşı gelişen direnç oranlarını Duman ve ark. (11) %77.3, Uğur ve ark.(12) ise %60 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada GSBL üretmeyen *E. coli* suşlarında en yüksek direnç oranı %45.8 ile ampisiline karşı saptanmıştır. Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde ampisiline karşı yüksek oranda direnç tespit edilmiştir. Başta üst solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere ampirik tedavide çok sık kullanılması ampisiline karşı direnç gelişimine neden olmuştur. Ampisilinün üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik tedavide tercih edilmemesi gerektiği düşünülmektedir.

Amoksisilin-klavulanik asit ile yapılan çalışmalarda direnç oranları %37.48 ile %56.3 arasında saptanmıştır (14,15,16). Bu çalışmada ise GSBL üreten ve üretmeyen suşlarda sırasıyla %45.3 ve %13 tespit edilmiş olup diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda gentamisine karşı direnç oranlarını Aydemir ve ark. (18) GSBL üretmeyen suşlarda %29.1, GSBL üretenlerde %62.2, Gülcan ve ark. (19) GSBL üreten suşlarda %9.4, GSBL üretmeyenlerde %46.8 tespit etmişlerdir. Uğur ve ark. (12) çalışmalarında ise GSBL üretmeyen suşlarda %9, GSBL üretenlerde %49 bildirilmiştir. Bu çalışmada GSBL üretmeyen suşlarda %4.4, GSBL üreten suşlarda ise %21.9 saptanmış olup sonuçlar literatürle uyumludur. Gentamisin direnci düşük olduğundan *E. coli*'nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilebilmektedir.

Duman ve ark. (11) çalışmalarında ayaktan tedavi alan hastalarda piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktama karşı direnç oranları sırasıyla %18.5, %13.3 (11) saptanırken Uğur ve ark.(12) çalışmalarında piperasillin-tazobaktama %21 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada piperasillin-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktama karşı direnç sırasıyla GSBL üretmeyen

suşlarda %0.7, %0.9, GSBL üreten suşlarda %6.3, %7.8 saptanmıştır. Diğer çalışmalara göre direnç oranının daha düşük olması, hastanemizde üriner sistem enfeksiyonlarında bu antibiyotiklerin sık kullanılmamasından kaynaklanmaktadır.

Ülkemizden bildirilen çalışmalarda karbapenemlere karşı tespit edilen direnç oranlarını Ardıç ve ark. (21) imipenem karşı 2005-2007 yıllarında sırasıyla %3.1, %21, %1.6 saptamışlardır. Uğur ve ark.(12) meropenem karşı GSBL üreten suşlarda %5 oranında direnç saptarken GSBL üretmeyen suşlarda direnç tespit etmemişlerdir. Aydemir ve ark. (18) ve Duman ve ark. (11)'nin çalışmalarında ise imipenem ve meropenem karşı direnç tespit edilmemiştir. Bu çalışmada da direnç tespit edilmemiş olup, nedeninin uygulanan antibiyotik kısıtlı bildirim politikalarına bağlı olarak kullanımının sınırlandırılması olduğu düşünülmektedir.

Trimetoprim-sülfametoksazol ile yapılan çalışmalara baktığımızda Aydemir ve ark.(18) 2004-2005'deki çalışmalarında %46.7 oranında, Duman ve ark. (11) çalışmalarında ise ayaktan tedavi gören hastalarda %57.5 oranında direnç bildirmişlerdir. Gülcan ve ark. (19) çalışmalarında GSBL üretmeyen suşlarda %37.2, GSBL üreten suşlarda %75.3 direnç tespit edilmiştir. Bu çalışmada direnç oranı GSBL üretmeyen suşlarda %20 .6, GSBL üreten suşlarda %53.1 olup diğer çalışmalarda da olduğu gibi trimetoprim-sülfametoksazol en dirençli antibiyotikler arasında bulunmaktadır.

Fosfomisin idrarda yüksek konsantrasyonda bulunabilmesi, diğer antibiyotiklerle çapraz direnç oranlarının düşük olması nedeniyle komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilen antibiyotiklerdendir (22). Arman ve ark (14) fosfomisine karşı direnci %0.9 olarak tespit ederken, Mengeloğlu'nun (16) çalışmasında GSBL üreten ve üretmeyen suşlarda direnç saptanmamıştır. Bu çalışmada GSBL üreten ve üretmeyen suşlarda sırasıyla %9.4 ve %0.2 oranında direnç tespit edilmiştir. Fosfomisin ampirik tedavide ilk seçilecek antibiyotiklerdendir.

Üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik tedavide en sık kullanılan antibiyotiklerden biri olan nitrofurantoin ile ilgili çalışmalarda Gülcan ve ark. (19) GSBL üretmeyen suşlarda %16.9, GSBL üretenlerde %27.1 (19), Uğur ve ark. (12) ayaktan tedavi alan hastalarda GSBL üretmeyen suşlarda %6, GSBL üreten suşlarda %19 direnç saptamışlardır. Bu çalışmada ise GSBL üretmeyen suşlarda %0.4, üreten suşlarda %4.7 direnç tespit edilmiştir. Nitrofurantoin direnç oranları diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da düşük

olup üriner sistem enfeksiyonları için nitrofurantoin en etkili antibiyotikler arasındadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *E.coli* suşlarında siprofloksasin ve levofloksasine karşı direnç oranları şu şekildedir: Siprofloksasine karşı direnç Aydemir ve ark. (18) %34.3 oranında, Duman ve ark. (11) %41.4 oranında saptamışlardır. Gülcan ve ark. (19) çalışmalarında idrar örneklerinden üreyen GSBL üretmeyen suşlarda levofloksasine karşı direnç %20 .7, GSBL üretenlerde ise %77.7 bulunmuştur (19). Uğur ve ark. (12) çalışmalarında ise GSBL üretmeyen suşlarda siprofloksasin ve levofloksasine karşı direnç sırasıyla %31, %24, GSBL üreten suşlarda ise %71, %75 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada GSBL üretmeyen *E. coli* suşlarında direnç oranları sırasıyla %23, %12, GSBL üreten suşlarda ise %68.8, %43.8 saptanmıştır. Direnç oranlarımızın çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Kinolonlar geniş spektrumlu antibiyotikler olup başta üriner sistem enfeksiyonları olmak üzere birçok enfeksiyonda ampirik tedavide yaygın kullanılmasından dolayı direncin yıllar içinde arttığı düşünülmektedir (23). Artan direnç ve kinolon grubu ilaçlar içerisinde çapraz direnç gelişme riski kinolonların kullanımını sınırlandırmaktadır (24).

Sonuç olarak bu çalışmada GSBL üreten *E.coli* suşlarının direnç oranlarının üretmeyenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, thrimetoprim-sulfametaksazol ve kinolonlara karşı direnç yüksek bulunmuştur. Bu antibiyotiklerin ampirik tedavide tercih edilmemesi gerekmektedir. Ulusal politikaların yanı sıra, her hastane kendi antibiyotik duyarlılıklarını belirleyip antibiyotik bildirimlerini bu çerçevede oluşturmalıdır. Bu çalışmaların; tedavinin başarısı, maliyetin düşürülmesi ve direnç gelişiminin kısıtlanması adına önemli olduğunu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Winn, W, Jr, S. Allen, W. Janda, E. Koneman, G. Procop, P. Schreckenberger, and G. Woods. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD. 2006
2. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2006;13(3):147-50.

3. 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.
4. Ruppé E, Hem S, Lath S et al. CTX-M b-lactamases in *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections Cambodia. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(5):741-8.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-first informational supplement, CLSI document M100-S21, CLSI, Wayne (2011).
6. Gür D. Beta-laktamazların sınıflandırılması. *Flora-İnfeksiyon Hast Klinik Mikrobiyoloji Derg*. 1996;1(2):80-6.
7. Azavedo PA, Gonçalves ALS, Musskopf MI, Ramos CG, Dias CA. Laboratory tests in the detection of extended spectrum beta-lactamase production: National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) screening test, the E-Test, the double disk confirmatory test, and cefoxitin susceptibility testing. *Brazil J Infect Dis*. 2004;8:372-7.
8. Surveillance Report. Antimicrobial resistance surveillance in Europa 2012 www.ecdc.europa.eu
9. Albayrak N, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimleri ve antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2009;39:16-21.
10. Akyar I, Kocagöz S, ve ark. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella spp.* suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. *ANKEM Derg*. 2010; 24(1):34-41.
11. Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, Tekerekoğlu M.S. *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu Beta laktamaz (GSBL) varlığı. *Fırat Tıp Derg*. 2010; 15(4):197-200.
12. Uğur A R, Türk Dağı H, Tuncer İ, Fındık D, Arslan U. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı ve genişlemiş spektrumlu Beta-laktamaz oranı. *Ankem Derg*. 2013; 27(1):13-8.
13. Gözüküçük R., Çakıroğlu B., Nas Y. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak saptanan *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. *JAREM* 2012; 2:101-3.
14. Arman D, Ağalar C, Dizbay M ve ark. Birinci basamak sağlık merkezlerinde toplum kökenli alt üriner sistem enfeksiyonları: etkenler ve antimikrobiyal duyarlılıkları *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2012;1:10 <http://www.mjima.org>
15. Aykan Ş B, Çiftci İ H. Türkiye’de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: bir meta-analiz. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(4): 603-18.
16. Mengeloğlu F Z, Demircan F, Oduncu M K. İdrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisine karşı in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2011;25(2):99-102
17. Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *Klin Den Ar Derg*. 2010; 1(3):182-86.
18. Aydemir H, Yalçın A, Pişkin N, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu B-laktamaz üretme ve antibiyotik direnç oranları. *Klimik Derg*. 2006;19(2):63-8.
19. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılık durumları. *Abant Med J* 2012;1(3):129-35.
20. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi 3.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2008. Cilt 1, p.1487-8.
21. Ardiç N, Karakaş A.Yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *K. Pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu: beş yıllık veriler. *Türk Fiz Tıp Rehabilitasyon Derg*. 2012;58(3):189-93.
22. Falagas ME, Giannapoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections, *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1069-77.
23. Yılmaz F. F., Ermertcan Ş. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia Coli* kökenlerinde florokinolon direncinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg*. 2005;19(4):429-33.
24. Gales AC, Jones RN, Gordon KA, et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: Report from the second year of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:295-303.