

## Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Piperasilin/Tazobaktam İn vitro Etkinliği

Özlem AYDEMİR<sup>1</sup>, Hüseyin Agah TERZİ<sup>1</sup>, Elif ŞAHİN ÖZÖZEN<sup>2</sup>, Mehmet KÖROĞLU<sup>2</sup>, Mustafa ALTINDİŞ<sup>2</sup>

### Öz

Piperasilin-tazobaktam (TZP), genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için sıklıkla tercih edilen bir ajandır. Bununla birlikte, GSBL üreten bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlara Piperasilin-tazobaktamın etkinliği hakkında tartışmalar vardır. Bu çalışmada, laboratuvara gönderilen örneklerden izole edilen GSBL pozitif bakterilerde TZP'nin etkinliğini belirlemeyi amaçladık. Servis ve poliklinik hastalarına ait kan, idrar, yara, trakeal aspirat örneklerinden izole edilen 548 GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşu çalışmaya dahil edildi. Bakteri tanımlaması, antibiyotik duyarlılık testleri ve GSBL tespitinde VİTEK 2® otomatize sistemi kullanıldı. Çalışmamıza dahil edilen izolatların 307'si (%56) *E. coli*, 241'i (%43,9) *K. pneumoniae* suşu idi. İzolatların TZP direnç oranları incelendiğinde; *E. coli* suşlarında TZP direnç oranı %44,6 olarak saptanırken en yüksek direnç %47,6 ile trakeal aspirat örneklerinde saptandı. *K. pneumoniae* suşlarında ise TZP direnç oranı %41 olarak bulundu. GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda TZP'nin etkinliğini gösteren yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, mevcut çalışmalar bu antibiyotiklerin etkinliğinin enfeksiyon bölgesine ve şiddetine göre değiştiğini göstermektedir. PRP sonuç bildirimini ile ilgili CLSI ve EUCAST arasında bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle, bu konuda daha kapsamlı bir çalışmaya ve TZP'nin sonuç raporunun yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Piperasilin-tazobaktam, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

### Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi: 05.11.2018

Kabul Tarihi:04.02.2019

Online Yayın Tarihi:30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.487008

### Sorumlu Yazar

Özlem AYDEMİR

Sağlık Bakanlığı Sakarya

Üniversitesi Eğitim ve Araştırma

Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Laboratuvarı, Sakarya, TÜRKİYE

Tel : +90 505 6369400

Faks : +90 264 275 91 92

e-Mail: akkozlem@hotmail.com

## Piperacillin / Tazobactam In-vitro Activity in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains with Extended Spectrum Beta-Lactamase Production

Özlem AYDEMİR<sup>1</sup>, Hüseyin Agah TERZİ<sup>1</sup>, Elif ŞAHİN ÖZÖZEN<sup>2</sup>, Mehmet KÖROĞLU<sup>2</sup>, Mustafa ALTINDİŞ<sup>2</sup>

### Abstract

Piperacillin-tazobactam (TZP) is a frequently preferred agent for the treatment of infections caused by Gram-negative bacteria producing expanded spectrum beta-lactamase (ESBL). However, there are some controversies about the efficacy of Piperacillin-tazobactam in severe infections caused by ESBL producing bacteria. In this study, we aimed to determine the efficacy of TZP in ESBL-positive bacteria isolated from the samples sent to our laboratory. Our medical microbiology laboratory included 548 ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains from blood, urine, wounds, tracheal aspirate samples from outpatient and outpatient clinics. VITEC 2® was used for bacterial identification, antibiotic susceptibility study and ESBL detection. Our study included 307 (56%) *E. coli*, 241 (%43.9) *K. pneumoniae* isolates. When the resistance rates of TZP of isolates are examined; The resistance rate of TZP in *E. coli* strains was 44.6% and the highest resistance was detected in tracheal aspirates with 47.6%. In *K. pneumoniae* strains, the resistance rate of TZP was found to be 41%. While there are not enough studies showing the efficacy of TZP in infections caused by ESBL positive bacteria, the existing studies show that the efficacy of these antibiotics changes according to infection site and severity. There is no consensus between CLSI and EUCAST regarding the TZP result notification. Therefore, there is a need for more extensive work in this regard and a reevaluation of the outcome report of the TZP.

**Keywords:** Piperacillin-tazobactam, extended spectrum beta-lactamases, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

### Article Info

Received:05.11.2018

Accepted:04.02.2019

Online Published:30.06.2019

DOI: 10.26453/otjhs.487008

### Corresponding Author

Özlem AYDEMİR

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi

Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi

Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya,

TÜRKİYE

Tel : +90 505 6369400

Faks : +90 264 275 91 92

e-Mail: akkozlem@hotmail.com

<sup>1</sup> Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya  
<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

## GİRİŞ

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL); penisilinler, ileri kuşak sefalosporinler ve aztreonam dahil olmak üzere çoğu beta-laktam antibiyotikleri hidrolize eden enzimlerdir. GSBL pozitif bakteriler, özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı sonucu ortaya çıkmışlardır. Başlangıçta sadece hastanede yatan hastalarda karşımıza çıkarken son yıllarda ayaktan hastalarda da sıklıkla rastlanılmaktadır.<sup>1</sup>

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* türleri, kişi ve toplum sağlığı üzerinde ciddi sorun oluşturan yaygın insan patojenleridir. GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda, en güvenli ve en etkili tedavinin nasıl yapılacağı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak GSBL pozitif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda genellikle piperasilin/tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri, sefamisinler, sefepim ve aminoglikozid grubu antibiyotikler kullanılmakta olup, ilk seçenek karbapenemlerdir.<sup>2</sup> Buna bağlı olarak son yıllarda karbapenem direncinde de artış gözlenmiştir.<sup>3</sup> Bu nedenle bu bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde TZP'nin etkinliği tekrar değerlendirilmeye başlanmıştır.<sup>3</sup>

Ancak yapılan bazı çalışmalarda piperasilin/tazobaktam kombinasyonunun etkinliğinin yetersiz kalabileceği bildirilmektedir. Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), TZP duyarlılığını GSBL durumuna bakılmaksızın test edildiği şekliyle raporlanmasını önermektedir. Ancak Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Komitesi (EUCAST); TZP'ye duyarlı iken 3. kuşak sefalosporinlere dirençli bulunan bakteriler için üriner sistem enfeksiyonları haricindeki durumlarda TZP etkinliği konusunda klinik belirsizlik olduğu yönündeki uyarının eklenmesini önermektedir.<sup>4,5</sup>

Bu çalışmada, laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarına karşı TZP'nin invitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen servis ve poliklinik hastalarına ait kan, idrar, yara, trakeal aspirat örneklerinden izole edilen 548 GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşunun antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak tarandı. Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan

71522473/050.01.04/324 sayılı, 03/01/2019 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Suşların tanımlaması, antibiyotik duyarlılık testleri ve GSBL tespiti VİTEK 2® (Biomerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı. TZP için MİK değerleri;  $\leq 16/4$  ise duyarlı,  $32/4-64/4$  ise orta duyarlı,  $\geq 128/4$  ise dirençli olarak kabul edildi. Orta duyarlılar dirençli olarak kabul edildi. Karbapenemlerden imipenem ve meropenem için MİK değerleri;  $\leq 1$  ise duyarlı,  $\geq 4$  ise dirençli; ertapenem için  $\leq 0,5$  ise duyarlı,  $\geq 1$  ise dirençli olarak kabul edildi. Ayrıca GSBL pozitifliği CLSI kriterleri doğrultusunda çift-disk sinerji yöntemiyle araştırıldı. Çift-disk sinerji yöntemi; sefotaksim, seftazidim ve amoksisilin-klavulanat diskleri kullanılarak yapıldı. Bunun için Mueller Hinton Agar besiyeri üzerine merkezde amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg) (AMC) olmak üzere çevresine disk merkezleri arası uzaklık 25 mm olacak şekilde seftazidim (10 µg) (CAZ), seftriakson (30 µg) (CRO), sefotaksim (5 µg) (CTX) ve aztreonam (30 µg) (ATM) diskleri yerleştirildi. Plakların 35-37 °C'de 18-24 saatlik inkübasyonundan sonra CAZ, CRO, CTX ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru  $\geq 5$  cm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı ile GSBL üretiminin olduğuna karar verildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen izolatların 307'si (%56) *E. coli*, 241'i (%43,9) *K. pneumoniae* suşu idi. *E. coli* suşlarının 189'u (%61,5) idrar örneklerinden, 54'ü (%17,5) kan örneklerinden izole edilirken, bunları yara ve steril vücut sıvı örnekleri (%14) ile trakeal aspirat örnekleri (%6,8) takip etti. *K. pneumoniae* suşlarının 137'si (%56,8) idrar, 31'i (%12,8) kan örneklerinden izole edilirken bunları yara ve steril vücut sıvı örnekleri (%19,9) ile trakeal aspirat örnekleri (%10,3) takip etti. Suşların izole edildikleri örneklere göre dağılımı [Tablo 1](#)'de verilmiştir.

İzolatların TZP direnç oranları incelendiğinde; *E. coli* suşlarında TZP direnç oranı %44,6 olarak saptanırken en yüksek direnç %47,6 ile trakeal aspirat örneklerinde saptandı. Bunu sırası ile idrar, yara ve steril vücut sıvı örnekleri ile kan örnekleri takip etti. *K. pneumoniae* suşlarında ise TZP direnç oranı %41 olarak bulundu. Örneklere göre dağılımı incelendiğinde ise en yüksek direnç yine %44 ile trakeal aspirat örneklerinde saptanırken bunu idrar, kan ve yara/steril vücut sıvı örnekleri takip etti. Suşların TZP direnç oranları [Tablo 1](#)'de verilmiştir.

GSBL pozitif, suşların karbapenem direnç oranları değerlendirildiğinde; *K. pneumoniae* suşlarının 17'inde (%7) imipenem, 18'inde (%7,4) meropenem, 17'inde (%7) ertapenem

direnci saptandı. *E. coli* suşlarının 42'inde (%13,6) imipenem, 26 (%8,4)'sında ertapenem direnci olduğu görüldü (Tablo 2).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

GSBL pozitif bakterilerde TZP duyarlılık sonuçlarının bildiriminde laboratuvarlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bazı laboratuvarlar TZP bildirimini hiç yapmazken bazı laboratuvarlar MİK değerlerine yetersiz tedavi olasılığı yorumunu ekleyerek bildirim yapmaktadır.<sup>6</sup> Literatürden elde edilen verilere göre TZP etkinliği enfeksiyonun türüne göre değiştiği için sonuç bildirimini yeniden değerlendirilmesi gerektiği gündeme gelmiştir.<sup>6</sup> Seo ve ark. TZP için MİK değeri bildirimini tedaviyi yönlendirmede etkili olacağını bildirmişlerdir.<sup>1,7</sup> GSBL pozitifliği durumunda, TZP sonuçları duyarlı bildirilmesine rağmen çoğu klinisyen bu tür enfeksiyonlarda TZP tedavisine şüphe ile yaklaşmakta ve tedavide karbapenemleri tercih etmektedirler.<sup>8</sup> Bazı laboratuvarlar, tüm GSBL üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarının sebep olduğu kan dolaşımı yolu enfeksiyonlarında, invitro duyarlı olarak saptanan TZP dirençli olarak bildirmektedir.<sup>3</sup> GSBL enzimleri, karbapenemleri hidrolize edememektedirler. Bu nedenle karbapenemler GSBL üreten bakterilerin neden olduğu invaziv enfeksiyonların tedavisinde, tercih edilen ajanlar

olmaktadır. Ancak karbapenem kullanılmasına bağlı gelişen karbapenem direnci de çözülmesi gereken bir sorun haline gelmiştir.<sup>2</sup> Bu nedenle son yıllarda klinisyen ve laboratuvar uzmanları tarafından GSBL üreten gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör (BLBLI) kombinasyonlarının kullanımı sıklıkla gündeme gelmektedir.<sup>5</sup> Özellikle TZP kullanımına yönelik çalışmalar giderek önem kazanmaktadır.<sup>5</sup>

GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında TZP'nin etkinliğini değerlendiren çalışmalar bu ilacın etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>1,2</sup> Buna ilaveten TZP, ertapenem ve sefepimin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada GSBL üreten *E. coli*'nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında TZP'nin etkin bir tedavi sağlayacağı belirtilmiştir. Bu çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış ve çalışma sonunda TZP ve ertapenem (sırasıyla; %93,9, %97,0) tedavisinin etkinlikleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken, sefepim alan hastalarda tedavi başarı oranı %33,3'lerde kalmıştır<sup>1</sup>. Tüm bu çalışmalar GSBL üreten gram negatif bakterilerin yol açtığı idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde BLBLI'ların etkili olduğunu göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda *E. coli*'nin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında TZP direnci; % 44,6; *K.*

*pneumoniae* suşlarında da %41 gibi oldukça yüksek oranlarda saptandı. Üriner sistem enfeksiyonlarında bu durum dikkate alınarak tedavi yönlendirilmelidir.

Üriner sistem enfeksiyonu dışındaki enfeksiyonlarda da TZP'nin etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Gavin ve ark.<sup>8</sup> idrar, kan, balgam ve yumuşak dokudan izole edilen GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda TZP'nin etkinliğini incelemişler ve sonuçta; idrar yolu enfeksiyonu olan 6 hastanın tümünde TZP'ı duyarlı olarak bulurken idrar yolu dışı enfeksiyonu olan 11 hastanın 10'unda duyarlı olarak bulmuşlardır. Buna karşın ülkemizde yapılan bir çalışmada solunum yolu örneklerinden izole edilen GSBL pozitif izolatlarda TZP direnç oranı %58,8 olarak rapor edilmiştir.<sup>9</sup> Bizim çalışmamızda TZP direnç oranları; trakeal aspirat ve yara/steril vücut sıvı örneklerinden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* suşlarında sırasıyla; % 47,6, %41,8 iken GSBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarında sırasıyla; % 44, %35,4 şeklinde bulunmuştur. Bu sonuçlar bu tip enfeksiyonlarda etken olan GSBL pozitif bakterilere TZP'nin etkinliği konusunda şüphe uyandırmaktadır.

GSBL üreten bakterilerin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonlarının tedavisinde TZP tedavisinin yetersiz kaldığı ve karbapenemlerin daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar

bulunmakla birlikte bunun tersi sonuçlar gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>10-14</sup> Tamma ve ark. GSBL üreten gram negatif bakterilerin etken olduğu bakteriyemili hastalarda TZP tedavisi ile karbapenem tedavisi karşılaştırılmış ve TZP tedavi sonuçlarının daha başarısız olduğu gösterilmiştir. TZP tedavisi alan hastaların %17'si ölümlerle sonuçlanırken, karbapenem tedavisi alan hastaların %8' i ölümlerle sonuçlanmıştır.<sup>10</sup> Rodriguez-Bano ve ark.<sup>11</sup> GSBL pozitif *E. coli*'nin neden olduğu bakteriyemilerde karbapenem yerine TZP kullanımının da etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bunun tam karşıtı olarak Varkadas ve ark.<sup>12</sup> TZP kullanımının mortaliteyi artıracak rapor etmişlerdir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise karbapenem ve TZP kullanımının mortalite üzerindeki etkileri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada ilaç etkinliği değerlendirilirken altta yatan risk faktörlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda GSBL pozitif *E.coli* suşlarında TZP direnci %44,6 olarak bulunurken, imipenem direnci %15,6, ertapenem direnci ise %8,4 saptandı. GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşlarında ise TZP direnci % 41 iken, imipenem ve ertapenem direnci %7 olarak saptandı. Elde ettiğimiz veriler incelediğimiz GSBL pozitif izolatlarla karşı karbapenemlerin etkinliğinin TZP'ye göre oldukça yüksek olduğunu

göstermektedir. Karbapenemler içerisinde daha geç kullanıma giren ertapenem dar spektrumlu olması, günde tek doz kullanım avantajı nedeni ile GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarında tercih edilmektedir.<sup>16,17</sup>

Sonuç olarak; Bu çalışmada GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında literatüre göre daha yüksek direnç oranları saptanmıştır. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlarda TZP'nin etkinliği konusunda yeterli çalışma bulunmamakta olup, bu enfeksiyonların tedavisinde TZP kullanımı ile ilgili bir belirsizlik söz konusudur. Mevcut çalışmalar, TZP'nin etkinliğinin enfeksiyonun yerine ve şiddetine göre değiştiğini göstermektedir. TZP sonuç bildirimini konusunda CLSI ve EUCAST arasında da fikir birliği bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmakta ve TZP sonuç bildirimini yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Seo YB, Lee J, Kim YK, et al. Randomized controlled trial of piperacillin tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17:404. Doi: 10.1186/s12879-017-2502-x
2. Ofer-Friedman H, Shefler C, Sharma S, Tirosh A, Tal-Jasper R, Kandipalli D. Carbapenems Versus Piperacillin-Tazobactam for Bloodstream Infections of Nonurinary Source Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(8):981-5.
3. De L'E'toile-Morel S, Cheng MP, Cheng AP, McDonald EG, Lee TC. Piperacillin-tazobactam use in GSBL *Escherichia coli* bacteremia: Should reporting be revised? *JAMMI*. 2018 3:1. Doi:10.3138/jammi.3.1.05.
4. Wayne P. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 27th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
5. Leclercq R, Canto'n R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(2):141-60.
6. Schuetz AN, Reyes S, Tamma PD. Point-Counterpoint: Piperacillin-Tazobactam Should Be Used To Treat Infections with Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Positive Organisms. *J*

- Clin Microbiol. 2018;56(3). Doi: 10.1128/JCM.01917-17.
7. Guet-Revillet H, Tomini E, Emirian A, et al. Piperacillin/tazobactam as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in the treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an in silico pharmacokinetic study. Int J Antimicrob Agents. 2017;49(1):62-66.
  8. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB, et al. Clinical Correlation of the CLSI Susceptibility Breakpoint for Piperacillin-Tazobactam against Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella Species. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(6):2244-47.
  9. Şen P, Yula E, Demirdal T, Kaya S, Nemli SA, Demirci M. Solunum yollarından izole edilen genişlemiş spektrumlu ve indüklenebilir beta-laktamaz üreten bakterilerin direnç oranları. Ortadoğu Tıp Derg. 2017;9(4):170-176.
  10. Tamma PD, Han JH, Rock C, et al. for the Antibacterial Resistance Leadership Group. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Bacteremia. Treatment of GSBL Bacteremia. Clin Infect Dis. 2015;60:1319-25.
  11. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, et al.  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Escherichia coli: a post hoc analysis of prospective cohorts. Clin Infect Dis. 2012;54(2):167-74.
  12. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas MB. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2012;67(12):2793-803.
  13. Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, the GSBL-REIPI/GEIH Group. Impact of the MIC of Piperacillin-Tazobactam on the Outcome of Patients with Bacteremia Due to Extended-Spectrum-Lactamase-Producing Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(7):402-04.
  14. Harris PN, Peleg AY, Iredell J, et al. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of

bloodstream infections due to ceftriaxone non-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp (the MERINO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *BioMed Central*. 2015;16:24.

15. Sönmez U, Çalık Ş, Çayıröz MU, Olut AI, Arı A, Tosun S, Yiş R. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'ye bağlı bakteriyemilerde mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve ampirik piperasilin tazobaktam ile karbapenem tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması *ANKEM Derg*. 2018;32(1):1-8.
16. Kuzaytepe EÇ, Karaaslan A, Akın Y, Küçük N, Karataş Ö, Hacıseyitoğlu D, Yüzüak SG, Şırınoğlu M Çocuklarda Ertapenem Tedavisinin GSBL Üreten Mikroorganizmaların Sebep Olduğu İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Etkinlik ve Güvenilirliği. *J Kartal TR*. 2016;27(2):134-138
17. Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2005;65:2151–78.



**Tablo 1.** GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının izole edildikleri klinik örneklerle göre dağılımı ve TZP direnç oranları.

Örnek Tipi	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Toplam	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Toplam
<b>İdrar</b> (n=326)	103 (54,4)	86 (45,5)	189	79 (57,6)	58 (42,3)	137
<b>Kan</b> (n=85)	31 (57,4)	23 (42,5)	54	18 (58,0)	13 (41,9)	31
<b>Trakeal aspirat</b> (n=46)	11 (52,3)	10 (47,6)	21	14 (56)	11 (44)	25
<b>Yara/steril vücut sıvısı</b> (n=91)	25 (58,1)	18 (41,8)	43	31 (64,5)	17 (35,4)	48
<b>Toplam</b> (n=548)	170 (55,3)	137 (44,6)	307	142 (58,9)	99 (41)	241

**Tablo 2.** GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının karbapenem direnç oranları

Örnek tipi	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>			
	İmipenem	Ertapenem	Toplam	İmipenem	Meropenem	Ertapenem	Toplam
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>İdrar</b>	16 (8,4)	7 (3,7)	189	11 (8)	11 (8)	13 (9,4)	137
<b>Kan</b>	8 (14,8)	5 (9,2)	54	1 (3,1)	1 (3,2)	1 (3,2)	31
<b>Trakeal aspirat</b>	8 (38)	4 (19,0)	21	2 (8)	2 (8)	1 (4)	25
<b>Yara/steril vücut sıvısı</b>	10 (23,2)	10 (23,2)	43	3 (6,3)	4 (8,3)	2 (4,1)	48
<b>Toplam</b>	42 (13,6)	26 (8,4)	307	17 (7)	18 (7,4)	17 (7)	241