

## Investigation Antibiotic Sensitivities Test, And Presence of ESBL, Identification of *Escherichia Coli* and *Klebsiella Pneumoniae* Isolated From Urinary System Infections

Asiye Hilal Sahin

Selcuk University, Health Sciences Institute,  
Department of Microbiology (Vet), Konya, Turkey

Mustafa Onur Aladag (Corresponding author)

Selcuk University, Vocational School of Health Services,  
Department of Medicinal Laboratory, Konya, Turkey  
E-mail: moaladag@selcuk.edu.tr

### Abstract

Extended- spectrum  $\beta$ - lactamases (ESBL) is the most important mechanism of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics in Gram -negative bacteria. In this study, It was determined presence of ESBL and antibiotic sensitivities at *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains obtained to hospital and community sources in a year. Antibiotic sensitivities and ESBL presence of isolates were detected to disc diffusion method and double disc synergy method. Evaluation of zone diameters was made according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria. Various resistance rates against antibiotics was determined in study results. The most effective antibiotics on *E. coli* isolates are cephalothin (58%), moxalactam (57%) and piperacillin (48%) and the most effective antibiotics on *K. pneumoniae* isolates are cephalothin (60%), moxalactam (60%), piperacillin (56%), and cefazolin (50%). ESBL was not detected.

*E. coli* and *K. pneumoniae*, isolated from urinary tract system, resistance rates should be noticed. In clinical, antibiotic resistance rates should be periodically measured, followed and used for empirical treatment choice.

**Keywords:** *Escherichia coli*, ESBL, *Klebsiella pneumoniae*

## Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia Coli* ve *Klebsiella Pneumoniae* Suşlarının Tanımlanması, Antibiyotik Duyarlılık Testleri ve GSBL Varlığının Araştırılması

### Özet

Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar (GSBL), Gram negatif bakterilerde  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direncin en önemli mekanizmasıdır. Bu çalışmada, bir yıllık bir süre içerisinde elde edilen örneklerden izole edilen hastane ve toplum kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği, GSBL pozitif ve negatif suşlarda diğer antibiyotiklere direnç oranları belirlenmiştir. GSBL pozitif suşlarda, bu enzimler için substrat olmayan birçok antibiyotik için de direnç oranları, GSBL negatif suşlardan yüksek bulunmuştur. İdrar izolatlarının tamamı *K. pneumoniae* ve *E. coli* olarak tanımlanmıştır. İzolatların antimikrobiyal duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle ortaya konuldu. Zon çaplarının değerlendirilmesi Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsünün (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) kriterlerine göre yapıldı. Çalışma sonucunda antibiyotiklere karşı

çeşitli oranlarda duyarlılık tespit edildi. İzolatlara en etkili antimikrobiyal ajanların sırasıyla; moxalactam, sephalothin ve piperacillin (%60), sefazolin (%50), sefoxitin, streptomycin, seftriaxone ve sephalexin (%45), seftazidim, seftazidime/klavulanik asid (%36), nalidixic asid (%20), imipenem (%16) olduğu tespit edildi. Antimikrobiyal direnç düşük oranlarda tespit edildi. Ayrıca suşlarda GSBL tespit edilmedi. Sonuç olarak, bölgemizde toplum kökenli Klebsiella ve E. coli izolatlarında önemli derecede antimikrobiyal direnç tespit edilmemiştir.

GSBL üreten E. coli ve K. pneumoniae suşlarının tanımlanması, bu suşlarla enfekte hastaların tedavisinde antibiyotik seçimi için çok önemlidir ve bir bölgede GSBL pozitif E. coli ve K. pneumoniae suşlarının oranının bilinmesi empirik tedavide antibiyotik seçimi için yol göstericidir.

**Anahtar Kelimeler:** *Escherichia coli*, GSBL, *Klebsiella pneumoniae*.

## 1. Giriş

Üriner sistem enfeksiyonları en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. Akut komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları genellikle selim bir seyir gösterirken, ciddi enfeksiyonlar hastaneye yatış gerektirebilmektedir. Ayrıca çocuklar, gebeler ve diabetik hastalarda enfeksiyonun komplike olma ve üriner sistemde ciddi sekel kalma sıklığı diğer popülasyonlara göre daha yüksektir (Foxman 2002, Devenci ve ark 2011). Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu Gram negatif bakterilerde direnç gelişimi artmakta ve bu direnç çoğu kez türler arasında aktarılmaktadır. Bu durum idrar yolu enfeksiyonlarında uygun tedavi için seçilecek antibiyotiklerin önemini daha da artırmaktadır Andriole VT. (1992). Diğer yandan toplum kökenli ve hastane enfeksiyonu olarak gelişen üriner sistem enfeksiyonlarında etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları farklılık gösterebileceğinden mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları ile ilgili verilerin bilinmesi gerekmektedir (Tolun V, ve ark 2002 ). *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL varlığının saptanmasında, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), disk difüzyon yöntemiyle yapılan tarama testini ve ardından kombine disk (KD) yöntemiyle doğrulamayı önermektedir. Çift disk sinerji (ÇDS) ve Epsilomer strip (E-test) yöntemleri de duyarlı birer fenotipik yöntem olarak bildirilmiştir. Her ikisinde de β-laktam ve β-laktamaz inhibitörleri arasındaki sinerji varlığı araştırılır. GSBL tarama yöntemleri içerisinde en sık kullandığımız ÇDS testi özgüllüğü yüksek ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (Zarakolu ve ark. 2005, Devenci ve ark. 2010). GSBL üreten suşların penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama dirençli oldukları halde rutin antibiyogramda duyarlı bulunabilmeleri ve bu antibiyotiklerin kullanıldığı hastalarda sorunlarla karşılaşılması nedeniyle, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında GSBL üreten mikroorganizmaların saptanması gerekmektedir. Bununla birlikte GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının tanımlanması ve oranının bilinmesi, bu suşlarla enfekte hastaların tedavisinde antibiyotik seçimi için yol göstericidir (Akyar 2008, Devenci ve ark 2010). GSBL üreten kökenlerle enfeksiyon gelişmesi riskinin arttığı durumlar arasında, uzun süre hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde bulunma, idrar sondası ve venöz kateter gibi girişimler ve geniş spektrumlu β-laktam antibiyotik kullanımı bulunmaktadır. GSBL üreten mikroorganizmaların hastane enfeksiyonlarındaki rolleri giderek artmakta ve genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavileri güçlük göstermektedir (Procop ve ark. 2003). GSBL pozitif bakteriler başlıca sepsis, üriner sistem enfeksiyonu ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. GSBL pozitif suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir. GSBL pozitif suşlar üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere in vitro duyarlı olsa bile tedavide başarısızlık görülebilir (Demir 2006).

Bu çalışmada 2013-2015 yılları arasında Konya Anıt Hastanesi, Ankara Atatürk Hastanesi ve Selçuk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Laboratuvarından elde edilen idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları ile GSBL varlığının ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışmada 250 kişiden idrar örneği alınmıştır. Uygun koşullarda alınan orta akım idrar örneklerinin bekletilmeden standart özeyele %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agar besiyerlerine kantitatif ekim yapılmıştır. Besiyerleri 37°C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben değerlendirilmiş, tek tip üremesi olan ve koloni sayısı 10<sup>5</sup> CFU/ml olan kültürler işleme alınmıştır. Kültürde üreyen mikroorganizmalar koloni morfolojisi, Gram boyama özelliği, oksidaz testi ve çeşitli biyokimyasal

testler TSI (Triple Sugar Iron) agar, Simmon's Citrate agar, Christensen's Urea agar, hareket besiyeri ve indol besiyerlerindeki reaksiyonlar gibi konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Mueller-Hinton agar (GBL, Türkiye) besiyeri yüzeyine McFarland 0,5 bulanıklığına eşdeğer yoğunlukta bakteri süspansiyonu yayılarak 37°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra disklerin çevresinde oluşan inhibisyon zonları değerlendirilmiştir. Bakterilere göre antibiyotik disklerinin seçiminde CLSI tarafından önerilen tablolardan yararlanılmıştır. Çalışmada; cefoxitin (30 mg), imipenem (10 mg), cephalothin (30 mg), streptomycin (10 mg), ceftriaxone (30 mg), cephalexin (30mg), moxalactam (30 mg), nalidixic acid (30 mg), cefazolin (30 mg) ve ceftazidime/ clavulanic acid (40 mg) olmak üzere toplam 11 antibiyotik diski kullanılmıştır. Çift disk sinerji testinde McFarland 0,5 bulanıklığına eşdeğer yoğunlukta hazırlanan bakteri süspansiyonları standart disk difüzyon yöntemine uygun olarak Mueller-Hinton agar besiyerinin yüzeyine yayılmıştır. Besiyerinin merkezine ceftazidime/clavulanic acid (CZC, 40 mg) ve çevresine merkezler arası uzaklıklar 25 mm olacak şekilde piperacillin (PRL, 100 mg), cefoxitin (FOX, 30 mg), imipenem (IPM, 10mg), cephalothin (KF, 30mg), S (S, 10mg), ceftriaxone (CRO, 30mg), cephalexin (CL, 30 mg), moxalactam (MOX, 30mg), nalidixic acid (NA, 30 mg) ve cefazolin (CZ, 30mg) diskleri yerleştirilerek 37°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. PRL, FOX, IPM, KF, S, CRO, CL, MOX, NA ve CZ diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun CZC diskine doğru  $\geq 5$  mm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı GSBL pozitifliği olarak kabul edilmiştir (Manhas ve ark 2012, Öcal 2012).

### 3. Araştırma ve Bulgular

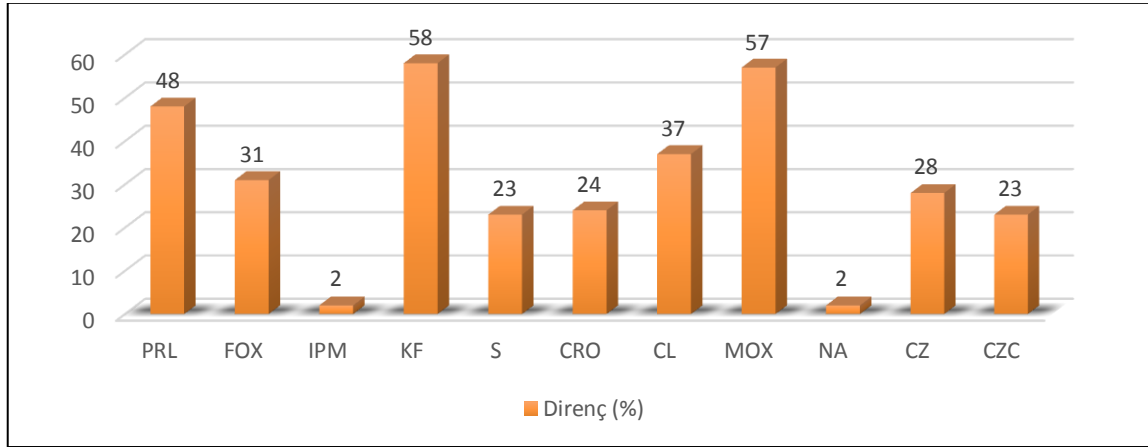
Çalışmada 250 kişiden idrar örneği alındı. EMB'de üreyen şüpheli kolonilerden; Gram negatif, hareketsiz, ikişer ikişer veya kısa zincirler oluşturan, basil şeklinde olan, oksidaz negatif, katalaz pozitif, H<sub>2</sub>S negatif, fermentatif, sporsuz, kapsüllü bakteriler *Klebsiella pneumoniae* olarak tanımlanmışlardır. Gram negatif kısa çomak şeklinde olan, oksidaz negatif, katalaz pozitif, fakültatif anaerob, glikozu ve birçok karbonhidratı fermente eden, Mac Conkey agar besiyerinde kültür mantol fermentasyonu pozitif bakteriler *Escherichia coli* olarak tanımlanmışlardır. Bu testler sonucunda idrar örneklerinden 100 (%25; 100/250) adet *Escherichia coli* 30 (%8.33; 30/250) adet *Klebsiella pneumoniae* izole ve tanımlanmıştır.

Tablo 1 *E. coli* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik, orta duyarlılık ve duyarlılık sayıları ve yüzdeleri

<i>E.coli</i>	PRL	FOX	IPM	KF	S	CRO	CL	MOX	NA	CZ	CZC
Dirençli	48	31	2	58	23	24	37	57	2	28	33
Orta duyarlı	14	3	4	16	20	3	0	5	4	2	17
Duyarlı	48	66	94	26	57	73	63	38	94	70	60
Direnç oranı %	48	31	2	58	23	24	37	57	2	28	23

PRL:Piperacillin, FOX:Cefaxitin, IPM:İmipenem, KF:Cephalothin, S:Streptomycin CRO:Ceftriaxone, CL:Cephalexin, MOX:Moxalactam, NA:Nalidixic acid, CZ: Cefazolin, CZC:Ceftazidime/clavulanic acid

Alınan 250 idrar örneğinden izole ve tanımlanmış 100 *E. coli* antibiyotiklere karşı çeşitli oranlarda dirençlilik göstermiştir (Tablo1). Cephalothine (%58) ve moxobaktama (%57) karşı yüksek oranda direnç gösterirken, imipenem (%2) ve nalidiksik asite (%2) düşük oranda direnç belirlendi. *E. coli* izolatlarının tamamında GSBL negatif olarak tespit edildi (Şekil 1).

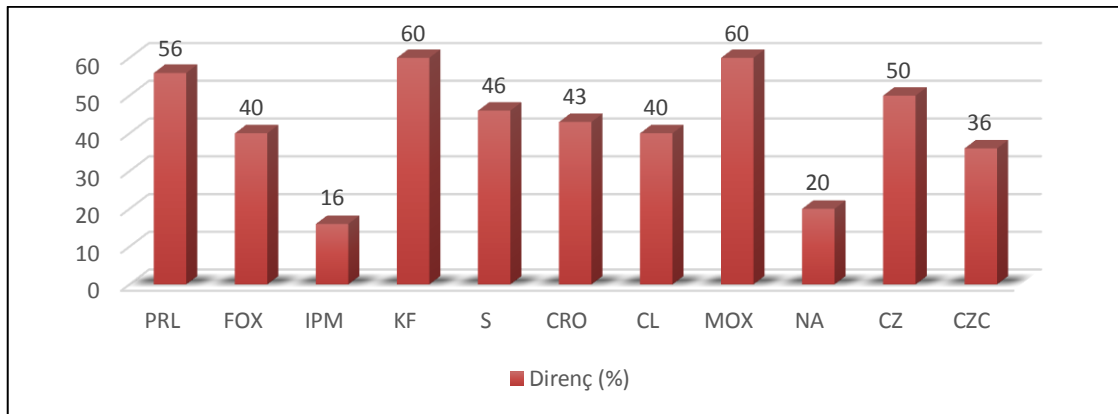


Şekil 1. *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik, orta duyarlılık ve duyarlılık sayıları ve yüzdeleri

Tablo 2. *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik, orta duyarlılık ve duyarlılık sayıları ve yüzdeleri

<i>K. pneumoniae</i>	PRL	FOX	IPM	KF	S	CRO	CL	MOX	NA	CZ	CZC
Dirençli	17	12	5	18	14	13	12	18	6	15	11
Orta duyarlı	2	0	4	0	2	8	10	0	3	0	12
Duyarlı	11	18	21	12	14	9	8	12	21	15	7
Direnç oranı %	56	40	16	60	46	43	40	60	20	50	36

İdrar örneklerinden izole edilen *K. pneumoniae* suşları da *E. coli* suşlarında olduğu gibi cephalothine (%60) ve moxobaktama (%60) yüksek oranda dirençli iken, yine aynı şekilde imipenem (%16) ve nalidiksik asite (%20) düşük oranda dirençli olduğu gözlemlendi. Çalışma izolatlarında GSBL bulunamamıştır (Tablo2, Şekil2).



Şekil 2. *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik oranları

### 3. Tartışma

GSBL enzimlerinin son yıllardaki hızlı artışı bu enzimleri taşıyan bakteriler tarafından oluşan enfeksiyonların tedavisinde güçlükler neden olmaktadır. Bu nedenle bakterilerin  $\beta$ -laktamaz üretimlerinin araştırılması ve antibiyotik direnç durumlarının izlenmesi tedavi başarısını artıracaktır. GSBL saptanması hem fenotipik hem genotipik olarak yapılabilmektedir. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutinde fenotipik yöntemler kullanılırken, araştırma veya referans laboratuvarlarında genotipik yöntemler de kullanılmaktadır. 2011 yılında yayınlanan CLSI'da GSBL tespitinin uygulanması rutin olarak önerilmemektedir. Epidemiyolojik ya da enfeksiyon kontrol amacıyla GSBL tespitinin yararlı olabileceği vurgulanmıştır (Çalışkan ve ark 2011, Öcal 2012). GSBL saptanmasında en sık sefopodoksin/sefotaksim/seftriakson/seftazidim/ aztreonama azalmış duyarlılığın belirlenmesiyle yapılan tarama testi ve indikatör bir sefalosporin ile  $\beta$ -laktamaz inhibitörü arasındaki sinerjik etkiyi gösteren fenotipik doğrulama testi kullanılmaktadır (Manhas ve ark 2012).

Kart Yaşar ve ark (2011) aynı yöntemle idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliğini %25 olarak bildirmişlerdir. Bayram ve ark (2011)'nin çalışmasında *E. coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı otomatize sistemle buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiş olup %29,9'dur. Uyanık ve ark (2009) idrar kültürlerinden izole ettikleri 139 *E. coli* suşunun GSBL üretimini kombine disk yöntemiyle araştırmışlar, 36'sında (%26) GSBL pozitifliği bildirmişlerdir. Demiraslan ve ark (2010)'nin çalışmasında GSBL pozitifliği minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) duyarlılık farkları esas alınarak Vitek 2 otomatize sistemiyle saptanmış ve çift disk sinerji yöntemiyle kontrol edilmiş olup, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında sırasıyla %35,4 ve %35,5 olarak saptanmıştır. Güney Amerika'da *K. pneumoniae* suşlarının %45'inin, *E. coli* suşlarının %8,5'inin GSBL oluşturduğu saptanmıştır. Asya'da ise bu oran ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte, *E. coli* için Kore'de %5'den, Endonezya'da %23,3'e kadar değişen oranlar bildirilmiştir. *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL pozitifliği Kore'de %48,8 olarak bulunmuş, Güneydoğu Asya boyunca, Çin ve Japonya'da %20-40 arasında değiştiği belirtilmiştir. Avustralya'da ise GSBL üreten *Enterobacteriaceae* türlerinin neden olduğu salgınlar bildirilmiştir (Rupp ve Fey 2003). Çalışmamızda ise çift disk sinerji yöntemiyle *E. coli* suşları *Klebsiella pneumoniae* suşları GSBL negatif olarak saptanmış olup, ülkemizde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla bu oranda benzerlik göstermemektedir.

Karbapenemler, günümüzde bilinen en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip antibiyotiklerdendir. İmipenem ve meropenem, GSBL pozitif, Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir (Yılmaz ve ark 2009, Çalışkan ve ark 2011).

*K. pneumoniae* suşlarının duyarlılığını belirlemeye yönelik diğer çalışmalarda da Cantón ve ark (2011) imipeneme %99,6; amikaside %98,4; sefepime %94,2; seftazidime %93, siprofloksasine %89,3 ve amoksisilin/klavulanik asite %87,4 oranında duyarlılık olduğunu; Rammaert ve ark (2012) ise amikasin, imipenem, sefotaksim ve seftazidime %97,4; sefepime %96,7; amoksisilin/klavulanik asite %94,7; siprofloksasine %92,3 ve gentamisine %89,7 oranında duyarlılık olduğunu; Ertürk ve ark (2012) imipeneme %100 ve siprofloksasine %82 oranında duyarlılık olduğunu; Güner ve ark (2012) imipeneme %100, amikaside %98,9; sefepime %97,4; siprofloksasine %96,6; gentamisine %88,4; amoksisilin/klavulanik asite %87,8; sefotaksime %84,5 ve trimetoprim/sulfametoksazola %80 oranında duyarlılık olduğunu; Parlak ve ark (2012) imipeneme %99 ve amikaside %95 oranında duyarlılık olduğunu; Flamm ve ark (2012) gentamisine %94,3 ve seftazidime %90,2 oranında duyarlılık olduğunu; Aydın ve ark. (2012) imipeneme %95, siprofloksasine %89,7 ve amikaside %87,9 oranında duyarlılık olduğunu; Machado-Alba ve ark (2012) siprofloksasine %93,2; gentamisine %87,5 ve seftazidime %83,3 oranında duyarlılık olduğunu; Morfin-Otera ve ark (2012) imipeneme %98,4; sefepime %92,7; amikaside %84,1; gentamisine %82,6 ve siprofloksasine %80,8 oranında duyarlılık olduğunu; Magliano ve ark (2012) imipeneme %99,9; amikaside %97,1; siprofloksasine %93,6; gentamisine %92,9; trimetoprim/sulfametoksazola %89,8 ve amoksisilin/klavulanik asite %81,4 oranında duyarlılık olduğunu; Adams-Sapper ve ark (2012) imipenem, seftazidim, sefotaksim ve aztreonama %100, gentamisin, amikasin, tobramisin ve siprofloksasine %98, sefazoline %94, sefuroksime ve trimetoprim/sulfametoksazola %90 oranında duyarlılık olduğunu; Tao ve ark (2012) sefepime %100, seftazidime %95,8 ve siprofloksasine %91,7 oranında duyarlılık olduğunu; Galani ve ark (2012) tobramisine %93,8; siprofloksasine %90 ve amikaside %82,3 oranında duyarlılık olduğunu; Fernández-Canigia ve Dowzicky (2012) imipeneme %96, amikaside %94,9; sefepime %85,5 ve seftazidime %82,8 oranında duyarlılık olduğunu; Luvsansharav ve ark (2012) imipeneme %99,6 ve amikaside %99,3 oranında duyarlılık olduğunu; Güneş ve ark (2013) gentamisine, imipeneme ve amikaside %100, seftazidime ve trimetoprim/sulfametoksazola %85,7 oranında duyarlılık olduğunu; Sia ve ark (2013) imipeneme ve amikaside %100, siprofloksasine %89,3; amoksisilin/klavulanik asite



%87,5; sefuroksim, seftazidim ve gentamisine %83,9 oranında duyarlılık olduğunu; Hastemi ve ark (2013) imipeneme ve siprofloksasine %93,3; seftazidime (%90), sefotaksime ve amikasinine %83,3 oranında duyarlılık olduğunu bildirmişlerdir.

Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmaları incelediğimizde çalışmamızda kullandığımız antibiyotiklerin dirençlilik oranlarının hem *E. coli* suşları için hemde *K. pneumoniae* suşları için diğer çalışmalarla büyük oranda benzerlik gösterdiği saptanmıştır.

### Kaynaklar

- Adams-Sapper, S., Sergeevna-Selezneva, J., Tartof, S., Raphael, E., An Diep, B., Perdreau-Remington, F., Riley, L.W. (2012). Globally dispersed mobile drug-resistance genes in gram-negative bacterial isolates from patients with bloodstream infections in a US urban general hospital. *J Med Microbiol.* 61 (7): 968-974.
- Andriole, V.T.(1999). The future of the quinolones. *Drugs*;58 (suppl2):1-5.
- Aydın, S.A., Çakır, N., Küçükbayrak, B. (2013). Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Abant Med J*, 2 (2): 95-101.
- Bayram, Y., Eren, H., Berktaş, M. (2011). İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni. *ANKEM Derg*, 25 (4): 232-236.
- Çalışkan, E., Öztürk, E., Ankaralı, H. (2011). Gram negatif bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *Düzce Tıp Fak Derg*, 13: 13-17.
- Cantón, R., Loza, E., Aznar, J., Calvo, J., Cercenado, E., Cisterna, R., Romo, F.G., Hontangas, J.L., Calvo, C.R., Barrenechea, A.I., Tubau, F., Weber, I., Yuste, P., Cavanillas, R. (2011). Antimicrobial susceptibility of gram-negative organisms from intra-abdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum  $\beta$ -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). *Rev Esp Quimioter*, 24 (4): 223-232.
- Demir N. (2006). Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması, (S.B. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul) Uzmanlık Tezi.
- Demiraslan, H., Demir, N.A., Kölgeliler, S. (2010). Adıyaman'da *Enterobacteriaceae* ailesindeki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Flora*, 15 (3): 112-117.
- Deveci, Ö., Yula, E., Özer, T.T., Tekin, A. (2011). Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *Dicle Tıp Derg*, 38 (3): 298-300.
- Deveci, Ö., Yula, E., Tekin, A. (2010). İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *J Clin Exp Invest.*, 1 (3):182-186.
- Ertürk, A., Çopur, Çiçek A., Köksal, E., Şentürk Köksal, Z., Özyurt, S. (2012). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 26 (1): 1-9.
- Fernández-Canigia, L., Dowzicky, M.J. (2012). Susceptibility of important gram-negative pathogens to tigecycline and other antibiotics in Latin America between 2004 and 2010. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 11: 29.

- Flamm, R.K., Sader, H.S., Farrell, D.J., Jones, R.N. (2012). Summary of ceftaroline activity against pathogens in the United States, 2010: report from the Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*, 56 (6): 2933-2940.
- Foxman, B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*, 113 (1A): 5-13.
- Galani, I., Souli, M., Daikos, G.L., Chrysouli, Z., Poulakou, G., Psychogiou, M., Panagea, T., Argyropoulou, A., Stefanou, I., Plakias, G., Giamarellou, H., Petrikos, G. (2012). Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterobacter* spp. from Athens, *Grec. J Chemother*, 24 (4): 191-194.
- Güner, Ş.N., Göktürk, B., Bayrakçı, U.S., Baskın, E. (2012). Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2003-2010 yılları arasında antibiyotik direncindeki artışın değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş*, 47: 107-113.
- Güneş, H., Donma, M.M., Nalbantoğlu, B., Aydın, M., Kaya, D.A., Topçu, B. (2013). Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran çocuklarda idrar örneklerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç durumları. *Cumhuriyet Tıp Derg*, 35: 1-8.
- Hashemi, S.H., Esna-Ashari, F., Tavakoli, S., Mamani, M. (2013). The prevalence of antibiotic resistance of *Enterobacteriaceae* strains isolated in community and hospital acquired infections in teaching hospitals of Hamadan, West of Iran. *Journal of Research in Health Sciences*, 13 (1): 75-80.
- Kart Yaşar, K., Pehlivanoğlu, F., Şengöz, G. (2011). Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. *ANKEM Derg*, 25: 12-16.
- Luvsansharav, U.O., Hirai, I., Nakata, A., Imura, K., Yamauchi, K., Niki, M., Komalamisra, C., Kusolsuk, T., Yamamoto, Y. (2012). Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in rural Thai communities. *J Antimicrob Chemother*, 67 (7): 1769-1774.
- Machado-Alba, J.E., Murillo-Munoz, M.M. (2012). Using an antibiotic sensitivity assay on urine cultures from patients attending general practice healthcare institutions in Pereira. *Rev Salud Publica*, 14 (4): 710-719.
- Magliano, E., Grazioli, V., Deflorio, L., Leuci, A.I., Mattina, R., Romano, P., Cocuzza, C.E. (2012). Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *ScientificWorld Journal*,:1-6.
- Manhas, A., Aggarwal, P., Bala, M., Gupte, S. (2012). ESBL detection: prevalence & comparison with new criteria. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences (JEMDS)*, 1: 209-214.
- Morfin-Otero, R., Tinoco-Favila, J.C., Sader, H.S., Salcido-Gutierrez, L., Perez-Gomez, H.R., Gonzalez-Diaz, E., Petersen, L., Rodriguez-Noriega, E. (2012). Resistance trends in gram-negative bacteria: surveillance results from two Mexican hospitals, 2005–2010. *BMC Res Notes*, 5: 277.
- Öcal, D. (2012). Gram negatif bakterilerde antibakteriyal direncin fenotipik yöntemler ile tayin ve bildirimi. *ANKEM Derg*, 26 (3):154-164.

- Procop, G.W., Tuohy, M.J., Wilson, D.A., Williams, D., Hadziyannis, E., Hall, G.S. (2003). Cross-class resistance to non-beta-lactam antimicrobials in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Am J Clin Pathol*, 120(2): 265-267.
- Rammaert, B., Goyet, S., Beauté, S., Hem, S., Te, V., Try, P.L., Mayaud, C., Borand, L., Buchy, P., Guillard, B., Vong, S. (2012). *Klebsiella pneumoniae* related community-acquired acute lower respiratory infections in Cambodia: clinical characteristics and treatment. *BMC Infect Dis*, 12: 3.
- Rupp, M.E. and Fey, P.D. (2003). Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs*, 63: 353-365.
- Sia, K.J., Tang, I.P., Prepageran, N. (2013). Antibiotic sensitivity and spectrum of bacterial isolates in otorhinolaryngological infection: a retrospective study. *Med J Malaysia*, 68 (1): 6-9.
- Tao, L.L., Hu, B.J., He, L.X., Wei, L., Xie, H.M., Wang, B.Q., Li, H.Y., Chen, X.H., Zhou, C.M., Deng, W.W. (2012). Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China. *Chin Med J*, 125 (17): 2967-2972.
- Tolun, V., Akbulut, D.T., Çatal, Ç., Turan, N., Anđ-Küçükeker, M., Anđ, Ö. (2002). Yatan ve Ayaktan Hastalardan İzole Edilen Üriner Sistem İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Çomakların Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, 32: 69-74.
- Uyanık, M.H., Hancı, H., Yazgı, H. (2009). Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg*, 23: 172-176.
- Yılmaz, N., Ağuş, N., Köse, Ş., Yurtsever, S.G., Öner, Ö. (2009). Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 39: 80-84.
- Zarakolu, P., Metan, G., Haşçelik, G., Akova, M. (2005). Comparison of different phenotypic methods detecting extended spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyol Bül.*, 39: 265-72.

### **Teşekkür**

Bu çalışma Asiye Hilal ŞAHİN'in Yüksek Lisans Tez çalışmasından üretilmiştir.