

Bakteremi Etkeni Olan *Escherichia coli* İzolatlarının Antimikrobiyal Dirençleri (2004-2009)

Antimicrobial Resistances of *Escherichia coli* Isolates Causing Bacteremia (2004-2009)

Elif ŞAHİN HORASAN¹, Gülden ERSÖZ¹, Mustafa UĞUZ¹, Gürol EMEKDAŞ², Ali KAYA¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ÖZET

Giriş: *Escherichia coli* hem toplum hem de hastane kökenli bakteremilerin en sık rastlanılan etkenidir. Bu çalışmada bakteremi etkeni olarak izole edilen *E. coli* suşlarının antimikrobiyal direnç eğilimlerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Retrospektif olan bu çalışmada, Mersin Üniversitesinde Ocak 2004-Ocak 2010 tarihleri arasında 323 hastada gelişen *E. coli* bakteremileri incelemeye alındı. İzole edilen *E. coli* suşlarının antimikrobiyal dirençleri araştırıldı. Kan kültürlerinde (BACTEC 9240 system, Becton Dickinson, INC, Sparks, MD) üreyen *E. coli* suşlarının identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesinde, standart prosedürler uygulandı. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi, çift disk sinerji testiyle araştırıldı. Hastaneye yatışını takiben 48 saat sonra alınan kan kültürlerinde üremesi olan hastalar hastane kökenli bakteremi olarak kabul edildi. Çalışma periyodu, üçer yıllık iki döneme (2004-2006 ve 2007-2009) ayrılarak, duyarlılıkların bu dönemlerdeki değişimi incelendi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 16 paket programı (Chicago, IL) kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 188 (%58.2)'i erkek, 135 (%41.8)'i kadındı. Olguların yaş ortalaması 52.7 ± 24.7 (1-96) yıl, ortalama bakteremi gelişme süresi 7.9 ± 4.6 (1-23) gündü. Bakteremilerin %92.3'ü hastane kökenli idi. Takiplerinde hastaların 88 (%27.2)'inin kaybedildiği görüldü. *E. coli* suşlarının 136 (%42.1)'sında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği görüldü. Altı yıllık çalışma süresi boyunca, *E. coli* suşlarının antimikrobiyallere olan direnç oranlarının; sefuroksim aksetilde %42.6'dan %67.9'a ($p=0.002$), trimetoprim-sülfametoksazolde %42.3'ten %62.3'e ($p=0.003$), siprofloksasinde %37'den %57.9'a ($p=0.018$), gentamisinde %29.6'dan %53.6'ya ($p=0.004$) yükseldiği gözlemlendi. İmipenem direnç oranı en düşüktü ve stabil seyretti (%1.1'den %1.9'a). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği ile kinolon direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.0001$).

Sonuç: Bakteremi etkeni olan *E. coli* suşlarında, zaman içerisinde son üç yılda çoğu antimikrobiyallerde (özellikle sefuroksim aksetil, trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin, gentamisin) direnç artışı söz konusudur. Bu durum *E. coli* bakteremisi olan hastalarda ampirik antimikrobiyal seçiminde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*, Bakteremi, Antibiyotik direnci

SUMMARY

Antimicrobial Resistances of *Escherichia coli* Isolates Causing Bacteremia (2004-2009)

Elif ŞAHİN HORASAN¹, Güliden ERSÖZ¹, Mustafa UĞUZ¹, Gürol EMEKDAŞ², Ali KAYA¹

¹ Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Mersin, Mersin, Turkey

² Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Mersin, Mersin, Turkey

Introduction: *Escherichia coli* is the most frequently isolated microorganism causing nosocomial and community-onset bacteremia. The aim of the present study was to investigate antimicrobial resistance trends of *E. coli* isolates causing bacteremia.

Materials and Methods: In this retrospective study conducted at the University of Mersin, antimicrobial resistances were evaluated in a total of 323 *E. coli* isolates causing bacteremia between January 2004 and January 2010. All *E. coli* species were isolated from the blood using the BACTEC 9240 system (Becton Dickinson, INC, Sparks, MD). Isolates were identified and antimicrobial susceptibility testing was performed using standard techniques. Extended-spectrum beta-lactamase production was assessed by the double-disk synergy test. Nosocomial bacteremia was defined as an infection not present or incubating at the time of hospital admission, with onset at least 48 hours after admission to the hospital. Antimicrobial resistance trends of *E. coli* isolates during two three-year periods (2004-2006 and 2007-2009) were prospectively recorded, evaluated and compared. SPSS ver. 16 (Chicago, IL) statistical package program was used for statistical analysis.

Results: Patients were analyzed; 58.2% were male, the mean age was 52.7 ± 24.7 (1-96) years, and duration of bacteremia was 7.9 ± 4.6 (1-23). Of these patients, 92.3% had nosocomial bacteremia due to *E. coli*. Overall mortality was 27.2%. Extended-spectrum beta-lactamase-producing strains were reported in 136 (42.1%) cases. During the six-year study period, resistance rates of *E. coli* isolates causing bacteremia increased from 42.6% to 67.9% for cefuroxime axetil ($p=0.002$), from 42.3% to 62.3% for trimethoprim-sulfamethoxazole ($p=0.003$), from 37% to 57.9% for ciprofloxacin ($p=0.018$), and from 29.6% to 53.6% for gentamicin ($p=0.004$). Resistance rates to imipenem remained very low and stable (from 1.1% to 1.9%). Quinolone resistance was significantly associated with extended-spectrum beta-lactamase-production ($p=0.0001$).

Conclusion: We demonstrated a trend of increasing resistance among *E. coli* isolates causing bacteremia to four different classes of antimicrobials. Increasing resistance may have an impact on the choice of empirical antimicrobial therapy in patients with bacteremia.

Key Words: *Escherichia coli*, Bacteremia, Antimicrobial drug resistance

GİRİŞ

Bakteremi, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir klinik tablodur, bu nedenle de erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. *Escherichia coli* hem toplum hem de hastane kökenli bakteremi nedenleri arasında ilk sıralarda yer alır^[1-3]. Son yıllarda çoğu ülkede *E. coli* suşlarında florokinolon ve önerilen diğer antimikrobiyallere karşı direnç bildirilmekte ve bu suşlar kötü klinik sonuçla ilişkili bulunmaktadır^[3-5].

Dirençli suşlarla enfeksiyonlar, uzamış hasta yatış süresi, maliyeti, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir^[6]. Bu suşların identifikasyonu ve antimikrobiyal direnç paternlerinin bilinmesi ampirik antibiyotik tercihlerinde yol göstericidir.

Sunulan bu çalışmamızda, bakteremi etkeni olarak izole edilen *E. coli* suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç paternlerini ve zaman içerisinde direnç oranlarındaki değişimlerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Hastanemizde Ocak 2004-Ocak 2010 tarihleri arasında, yatarak takip edilen ve kan kültüründe monomikrobiyal *E. coli* üremesi olan 323 hastanın ilk atakları retrospektif olarak incelemeye alındı. Kan kültüründe birden fazla mikroorganizma üreyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaneye yatışının ilk 48 saati içinde alınan kan kültüründe mikroorganizmanın üremesi, hastaneye yatışta enfeksiyona ait semptomların bulunması durumunda enfeksiyon toplum kökenli bakteremi olarak tanımlandı. Hastaneye yatıktan en az 48 saat sonra alınan kan kültüründe mikroorganizmanın üremesi hastane kökenli bakteremi olarak kabul edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, yattıkları ünite ve klinik seyirleri açısından incelendi.

Kan kültürleri BACTEC (9240 system, Becton Dickinson, INC, Sparks, MD) otomatize sistemlerinde inkübe edildi. Kan kültüründe üreyen *E. coli* suşlarının identifikasyonunda standart yöntemler ve Vitek-2 (bi-

oMerieux) otomatize yöntemler kullanıldı. Tanımlanan suşların antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılmasında standart yöntemler kullanıldı. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ise çift disk sinerji testi ile "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine uygun olarak araştırıldı.

Altı yıllık çalışma periyodu kendi içerisinde üçer yıllık iki döneme ayrıldı. 2004-2005-2006 yılları çalışmanın birinci dönemi, 2007-2008-2009 yılları ise çalışmanın ikinci dönemi olarak adlandırıldı. *E. coli* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık değişimini araştırmak amacıyla iki dönem karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 16 paket programı kullanıldı. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test ya da ki-kare kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında t-test kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 323 hastada *E. coli* bakteremi atağı geliştiği görüldü. Hastaların 188 (%58.2)'i erkek, 135 (%41.8)'i kadındı. Olguların yaş ortalaması 52.7 ± 24.7 (1-96) yıl ve tüm hastaların, hastaneye yatışından sonra, ortalama bakteremi gelişme süresi 7.9 ± 4.6 (1-23) gün olarak hesaplandı. Atakların 141'inin çalışmanın birinci döneminde, 182'sinin ise çalışmanın ikinci döneminde geliştiği saptandı.

Bakteremi ataklarının 298 (%92.3)'i hastane kökenli idi. Sadece 25 (%7.7) atağın toplum kökenli olduğu saptandı. Bu atakların 11 (%7.8)'i çalışmanın birinci döneminde, 14 (%7.7)'ü ikinci döneminde olmak üzere benzer oranlarda idi. Hastaların 198 (%61.3)'inin dahili bölümlerde, 80 (%24.8)'inin cerrahi bölümlerde, 45 (%13.9)'inin ise pediatri servislerinde takip edildiği saptandı. Hastaların %39.3 ($n=127$)'ü yoğun bakım hastası idi. Çalışmanın birinci (53 hasta, %37.6) ve ikinci (74 hasta, %40.6) dönemlerinde, yoğun bakım hastalarının oranı, benzer olarak bulundu. Takiplerinde hastaların 88 (%27.2)'inin kaybedildiği görüldü. Tablo 1'de çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

Atakların 136 (%42.1)'sında, izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliği görüldü. GSBL pozitifliği, hastane kökenli ve toplum kökenli bakteremilerde ayrı ayrı irdelendiğinde; hastane kökenli suşlarda GSBL oranının %44, toplum kökenli suşlarda

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

Yaş*	52.7 ± 24.7
Erkek/kadın	188 (%58.2) / 135 (%41.8)
Bakteremi gelişim süresi* (gün)	7.9 ± 4.6
GSBL pozitifliği	136 (%42.1)
Yoğun bakım hastası	127 (%39.3)
Cerrahi servis hastası	80 (%24.8)
Nozokomiyal infeksiyon	298 (%92.3)
Mortalite	88 (%27.2)

* Ortalama ± standart sapma.

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

ise %20 olduğu bulundu. GSBL pozitifliği saptanan suşların ($n=136$) büyük bir kısmı ($n=107$; %78.7) kinolonlara da dirençli bulundu. GSBL negatif suşların ise ($n=185$) sadece 65 (%35.1)'inde kinolon direnci gözlemlendi. GSBL pozitifliği ile kinolon direnci arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$).

İzolatların antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında; en fazla imipeneme duyarlılık olduğu (%98.8) görüldü. Ataklarda izole edilen suşların sadece dördünde imipenem direnci gözlemlendi. Bu atakların hepsi nozokomiyaldi ve atakların birinde hasta kaybedildi. Çalışma periyodu, 2004-2006 ve 2007-2009 olarak iki döneme ayrılarak direnç değişimi irdelendiğinde; tüm antimikrobiyallerde direncin çalışmanın ikinci döneminde arttığı görüldü. Özellikle siprofloksasin, sefuroksim aksetil, trimetoprim-sülfametoksazol ve gentamisindeki direnç artışı istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla p değerleri; 0.018, 0.002, 0.003, 0.004) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Özellikle son 10 yıldır, antibiyotiğe dirençli *E. coli* infeksiyonlarında belirgin artış bildirilmektedir. Kinolona dirençli *E. coli* ve GSBL pozitif *E. coli* insidansının artması ve bu bakterilerin diğer antibiyotik gruplarına karşı dirençle ilişkisinin sıklığı, bu mikroorganizmaların tedavisinde büyük sorun oluşturmaktadır^[7]. Bu artan direnç sorunu, tedavi seçeneklerini sınırlandırmakta ve prognozu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bakteremi etkeni olarak izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç eğilimini araştırdığımız bu çalışmamızda; GSBL pozitifliğini %42.1 olarak

Tablo 2. *Escherichia coli* suşlarının çalışma dönemleri süresince, çeşitli antimikrobiyallere olan direnç oranlarının karşılaştırılması

Antimikrobiyal	Direnç 2004-2006	Direnç 2007-2009	p
Ampisilin-sulbaktam	%88.9	%90.3	0.256
Sefuroksim aksetil	%42.6	%67.9	0.002
Trimetoprim-sülfametoksazol	%42.3	%62.3	0.003
Ofloksasin	%42.6	%58.3	0.090
Siprofloksasin	%37	%57.9	0.018
Seftriakson	%35.2	%53.5	0.929
Gentamisin	%29.6	%53.6	0.004
Amikasin	%9.3	%7.1	0.256
İmipenem	%1.1	%1.9	0.655
GSBL pozitiflik	%35.2	%43.9	0.239

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

bulduk. Bilindiği üzere, GSBL pozitif *E. coli*'lerin neden olduğu infeksiyonlar, tüm dünyada hastanede yatan hastalarda önemli bir problemdir^[8-10]. Ayrıca son yıllarda, toplum kökenli GSBL üreten *E. coli*'ye bağlı gelişen infeksiyonlar da bildirilmektedir^[11,12].

Çalışmamızda, hastane kökenli *E. coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı %44 iken, toplum kökenli *E. coli* suşlarında bu oran beklenildiği üzere daha düşük bulunmuştur (%20). İngiltere'de Melzer ve Petersen, 354 *E. coli* bakteremisini irdeledikleri çalışmalarında, toplum kökenli bakteremilerde GSBL oranını %6.6 olarak bulmalarına rağmen, hastane kökenlilerde daha yüksek oranda (%26.8) bulmuşlardır. Mortalite bakımından karşılaştırdıklarında GSBL pozitif suşların neden olduğu bakteremilerde mortalitede anlamlı yükseklik bulmuşlardır (%60.8 ve %23.7)^[13]. Bizim ülkemizde yapılan çalışmalarda GSBL pozitiflik oranları bizim çalışma sonucumuza benzer bulunmuştur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada araştırmacılar, 151 *E. coli* bakteremisinin 53 (%35)'ünde GSBL pozitifliği saptamışlardır. Ayrıca, GSBL pozitif suşların neden olduğu bakteremi olgularında mortalite oranı %26.4 olarak bulunmuş, diyabet ve yoğun bakımda bulunma kötü sonuçla ilişkilendirilmiştir^[14]. Şerefhanoglu ve arkadaşları bu konuda yaptıkları bir çalışmada; *E. coli* bakteremisi olan hastalarda, GSBL pozitiflik oranını %39.4 bulmuşlar, bunun yanı sıra GSBL ile birlikte aminoglikozid ve kinolona direnç birlikteliğinin %31.9 olduğunu göstermişlerdir^[15].

Bilindiği gibi *E. coli*'de antibiyotik direncinin ampirik tedavide etkileri önemlidir ve bakteremili hastalarda

kötü gidişle ilişkilidir^[3]. Çalışmamızda izolatların antimikrobiyallere olan direncini araştırdığımızda; en fazla imipeneme, en az ampisilin-sulbaktam, sefuroksim aksetil ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlı olduklarını bulduk. Kinolon duyarlılığı ise sadece %45.2 idi. GSBL üreten mikroorganizmalar sıklıkla florokinolon, trimetoprim-sülfametoksazol ve aminoglikozid gibi beta-laktam olmayan antibiyotiklere de dirençlidir^[16,17]. Çalışmamızda bu verilere benzer şekilde GSBL pozitif olan suşlarda kinolon direncini %78.8 bulduk.

Çalışmamızın en önemli sonucu; siprofloksasin, sefuroksim aksetil, trimetoprim-sülfametoksazol ve gentamisin direncinin çalışmanın ikinci döneminde istatistiksel olarak anlamlı artış göstermesiydi (sırasıyla p değerleri; 0.018, 0.002, 0.003, 0.004). *E. coli* suşlarında zaman içerisinde antimikrobiyallere olan direnç artışı, çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Ortega ve arkadaşları, *E. coli* bakteremilerini inceledikleri geniş serili bir çalışmada, kinolon direncinin 1991-2007 yılları arasında %13'ten %35'e çıktığını rapor etmişlerdir^[7].

Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada; 1998-2007 yılları arasında 461 *E. coli* bakteremisinin antibiyotik duyarlılıkları araştırılmış; çalışma süresi boyunca, ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasin direncinde artış gözlenmiştir. Ayrıca, bizim çalışmamıza benzer şekilde, en duyarlı antimikrobiyal olarak karbapenemler bulunmuş ve karbapenemlerde direnç artışı gözlenmemiştir^[18].

Bir diğer çalışmada ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol, gentamisin, siprofloksasin ve seftriaksona karşı direncin 2000-2006 yılları arasında arttığı saptanmış ve mortalite ile ilişkili faktörler; hastane kökenli infeksiyon, ileri yaş, komorbidite varlığı, şok, üriner sistem dışı odak varlığı, antimikrobiyal direnç ve GSBL pozitifliği olarak bulunmuştur^[5].

Antibiyotiğe dirençli *E. coli* suşlarının sebep olduğu infeksiyonların klinik önemine yönelik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. GSBL ve kinolon direncinin mortalite ile ilişkisi olmadığını bildiren çalışmaların yanı sıra GSBL pozitif suşların ve kinolona dirençli suşların neden olduğu infeksiyonlarda mortalitenin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır^[9,19-21]. Bazı araştırmacılar, mortalitede asıl belirleyici olanın, uygun olmayan antibiyotik tedavisi olduğunu ve bu durumun mortalite ile bağımsız ilişkili olduğunu göstermişlerdir^[7,19,22]. Bakteremili hastaların prognozunda erken tedavi oldukça önemlidir. Artmış direnç oranları uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisinde artışa, bu da uygun tedavide gecikmeye neden olur. GSBL pozitif hastalarda uygun antibiyotik tedavisi gecikeceği için mortalite ile ilişkili olabilir. Lautenbach ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, *E. coli* bakteremili hastalarda kinolon direncinin, yüksek mortalite insidansı ile ilişkisini göstermişlerdir^[21].

Bakteremiler hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlardır ve tüm dünyada gram-negatif bakteremilerin en sık nedeni *E. coli*'dir. Daha önce yapılmış klinik çalışmalarda *E. coli* bakteremisi olan olguların mortalitesi %10-30 arasında bildirilmiştir^[5,7,8,23-25]. Çalışmamızda, *E. coli* bakteremisi olan olgularda mortalite oranını daha önceki çalışmalara benzer oranda, %27.2 bulduk.

Sonuç olarak; bakteremi etkeni olan *E. coli* suşlarında, zaman içerisinde son üç yılda çoğu antimikrobialerde, özellikle sefuroksim aksetil, siprofloksasin, gentamisin, trimetoprim-sülfametoksazol başta olmak üzere direnç artışı saptanmıştır. Bakteremi gibi mortalitesi yüksek infeksiyonlarda ampirik antibiyotik seçiminde bu direnç paterni göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanı sıra dirençli mikroorganizmaların kontrol altına alınması ve yayılmasını önlemek için düzenli antibiyotik duyarlılık sürveyans çalışmalarının yapılması ve infeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu yöntemler dirençli mikroorganizmalarla mücadelede oldukça önemli görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Laupland KB, Gregson DB, Flemons WW, Hawkins D, Ross T, Church DL. Burden of community-onset bloodstream infection: a population-based assessment. *Epidemiol Infect* 2007;135:1037-42.
2. Skogberg K, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti JP. Increase in bloodstream infections in Finland, 1995-2002. *Epidemiol Infect* 2008;136:108-14.
3. Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:855-63.
4. Oteo J, Campos J, Baquero F. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:945-52.
5. Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Pitout JD. Incidence, risk factors and outcomes of *Escherichia coli* bloodstream infections in a large Canadian region. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:1041-7.
6. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrave SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Infect Ther* 2008;6:751-63.
7. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteremia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:568-74.
8. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
9. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1481-91.
10. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.
11. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:52-9.
12. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897-902.

13. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteremic infection caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect* 2007;55:254-9.
14. Metan G, Zarakolu P, Cakir B, Hascelik G, Uzun O. Clinical outcomes and therapeutic options of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:254-7.
15. Sereffhanoglu K, Turan H, Timurkaynak FE, Arslan H. Bloodstream infections caused by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for multidrug-resistance. *Braz J Infect Dis* 2009;13:403-7.
16. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
17. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med* 2004;140:26-32.
18. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: a population-based study, 1998-2007. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:69-74.
19. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2002;28:1718-23.
20. Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS. Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *J Hosp Infect* 2002;52:99-106.
21. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:923-9.
22. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006;42:164-72.
23. Olesen B, Kolmos HJ, Orskov F, Orskov I, Gottschau A. Bacteremia due to *Escherichia coli* in a Danish university hospital, 1986-1990. *Scand J Infect Dis* 1995;27:253-7.
24. Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I, Rowe B. Bacteremia due to *Escherichia coli*: a study of 861 episodes. *Rev Infect Dis* 1990;12:1008-18.
25. Vazquez F, Mendoza MC, Viejo G, Mendez FJ. Survey of *Escherichia coli* septicemia over a six-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:110-7.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Elif ŞAHİN HORASAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
Mersin-Türkiye

E-posta: sahinelif@gmail.com