

**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU
BETA LAKTAMAZ ÜRETEN *Escherichia coli* VE *Klebsiella spp*
FEKAL KOLONİZASYON SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BERNA ÖZDEMİR KEPEK**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖZLEM GÜZEL TUNÇCAN**

ANKARA

KASIM 2014

**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU
BETA LAKTAMAZ ÜRETEN *Escherichia coli* VE *Klebsiella spp*
FEKAL KOLONİZASYON SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BERNA ÖZDEMİR KEPEK**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖZLEM GÜZEL TUNÇCAN**

ANKARA

KASIM 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri, insani ve ahlaki değerleri ile yapmış oldukları katkılarından dolayı değerli hocalarım başta Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kenan HIZEL olmak üzere, Prof. Dr. Fatma ULUTAN, Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ, Prof. Dr. Esin ŞENOL, Doç. Dr. Murat DİZBAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Dilek ARMAN'a, tezimin devam aşamasında tez danışmanlığı ile bu yolda destek olan değerli hocam Doç. Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN'a teşekkür ederim.

Desteklerini esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ailesinin diğer üyeleri; Fatma Özer, Serpil Baş başta olmak üzere Enfeksiyon Kontrol Komitesi hemşirelerine, Birgül Gayretli, Rahşan Başyurt nezdinde tüm servis çalışanlarına, asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Ve sevgili eşim, biricik oğlum, annem, babam iyi ki varsınız...

Berna ÖZDEMİR KEPEK

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

CDC : Center for Diseases Control and Prevention (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi)

CLSI : Clinical and Laboratory Standarts Institute (ABD Klinik ve Laboratuvar Standartları Belirleme Enstitüsü)

DM : Diabetes Mellitus

EMB : Eozin Metilen Blue

GÜTF :Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

GSBL : Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

HT: Hipertansiyon

ICARE : Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology

IRT : İnhibitör Dirençli Beta-Laktamaz

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MHA : Mueller-Hinton Agar

MİK :Minimum İnhibitör Konsantrasyon

NNIS : National Nosocomial Infections Surveillance System (ABD Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyonlar Surveyans Sistemi)

OMP : Outer Membran Protein (Dış Membran Protein)

PBP : Penisilin Bağlayan Protein

PREC: Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi

SMART :The Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends

TEST : Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Enterobacteriaceae ailesinin genel özellikleri.....	4
2.1.1. <i>Escherichia coli</i>	5
2.1.2. <i>Klebsiella</i> türleri	6
2.2. Fekal kolonizasyon.....	7
2.3. Enterobacteriaceae Ailesinde Antibakteriyel Direnç.....	11
2.3.1.Beta laktam antibiyotiklere karşı dirençmekanizmalar.....	11
2.3.2. Beta-laktamazların Genel Özellikleri.....	12
2.3.3. Beta-laktamazların sınıflandırılması.....	13
2.3.4. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar.....	14
2.3.5. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tipleri ve özellikleri.....	16
2.3.6. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların klinik önemi.....	20
2.4. Hastane kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar.....	21
2.5.Toplum kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar.....	25
2.6. Fekal kolonizasyona olan <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. direnç oranları.....	30
2.7. Sağlık çalışanlarının dirençli bakteriler ile fekal kolonizasyonu.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Hasta grubu.....	33
3.2. Çalışma planı.....	33

3.2.1. Dahil edilme kriteri.....	33
3.2.2. Dışlama kriteri.....	33
3.2.3. Hasta verilerinin toplanması.....	34
3.2.4. Çalışmaya alınan örneklerin toplanması.....	35
3.2.5. Kültür ve Bakteri Tanımlaması.....	36
3.2.6. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	36
3.2.7. İstatistiksel analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Katılımcıların özellikleri.....	39
4.2. İzole edilen bakterilerin katılımcı tipine göre GSBL dağılımı.....	41
4.3. Sağlık çalışanı ve kontrol grubunun tanımlayıcı özelliklerine göre GSBL dağılımı.....	42
4.4. Kontrol grubunun son 90 gün içinde kullandığı antibiyotik türüne göre GSBL dağılımı.....	47
4.5. Sağlık çalışanlarının çalıştığı üniteye göre GSBL dağılımı.....	48
4.6. Sağlık çalışanlarının görev tipine göre GSBL dağılımı.....	49
4.7. Sağlık çalışanlarının hasta temasına göre GSBL dağılımı.....	50
4.8. Sağlık çalışanlarında izole edilen suşların GSBL dağılımı.....	52
4.9. Kontrol grubunda izole edilen suşların GSBL dağılımı.....	53
4.10. İzole edilen tüm suşların çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun dağılımı.....	54
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ.....	61

7. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZET.....	81
9.SUMMARY.....	83
10. EKLER.....	86
EK 1. Fekal kolonizasyon sıklığı araştırılması çalışma formu.....	86
11. ÖZGEÇMİŞ.....	89

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo1. Sağlık çalışanı ve kontrol grubunun tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı..	39
Tablo2. İzole edilen bakterilerin katılımcı tipine göre GSBL dağılımı.....	41
Tablo3. Sağlık çalışanlarının tanımlayıcı özelliklerine göre GSBL oranları.....	43
Tablo4. Kontrol grubunun tanımlayıcı özelliklerine göre GSBL oranları.....	45
Tablo5. Son 90 gün içinde kullanılan antibiyotik türüne göre GSBL oranları.....	47
Tablo6. Sağlık çalışanlarında çalışılan üniteye göre GSBL oranları.....	48
Tablo7. Sağlık çalışanlarının görev tipine göre GSBL oranları.....	49
Tablo8. Sağlık çalışanlarının hasta temasına göre GSBL oranları.....	50
Tablo9. Sağlık çalışanlarında izole edilen suşların GSBL oranları.....	52
Tablo10. Kontrol grubunda izole edilen suşların GSBL oranları.....	53
Tablo11. İzole edilen tüm suşlarda antibiyotik direnç oranları.....	54

1. GİRİŞ

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) 1980'li yıllarda özellikle nozokomiyal infeksiyonlarda geniş spekturumlu sefalosporinlerin (seftriakson, sefotaksim, seftazidim) yaygın kullanımı sonrasında ortaya çıkmıştır (1).GSBL üretiminin yarattığı en önemli klinik sonuç bu etkenlerle oluşan infeksiyonlardaki tedavi başarısızlığıdır. Bu kökenlerin sadece sefalosporinlere değil, çok sayıda farklı antibiyotiğe de direnç göstermesi tedavi için önemli bir sorundur. Günümüzde nozokomiyal infeksiyonlarda gram negatif bakterilerin GSBL üretimi halen ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Kanada ve Avrupa ülkelerinde 2000 yılından bu yana yapılan çalışmalarda; toplum kökenli infeksiyonlarda da GSBL üreten *Escherichia coli* kökenlerinin endişe verici bir artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir(2,3, 4).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar geniş spekturumlu sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize edebilen, genellikle klavulanikasit ve tazobaktam ile inhibe olan, plazmid ile yayılan enzimlerdir. Karbapenemleri hidrolize edemezler. Klinikte sorun yaratan ve GSBL üreten en önemli iki bakteri *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. GSBL'ler bu iki bakteri türü dışında diğer enterik gram negatif bakteriler ve bazı fermentatif olmayan bakteriler tarafından da sentezlenebilirler (1). Bugüne kadar çeşitli mutasyonlar sonucu 500'den fazla GSBL tipi tespit edilmiştir. Klinik önem açısından çoğu GSBL'ler TEM, SHV ve CTX-M tipi olmak üzere üç başlık altında toplanabilir. TEM ve SHV tip GSBL özellikle nozokomiyal infeksiyon etkeni olan *K. pneumoniae* tarafından, CTX-M tip GSBL toplum kaynaklı infeksiyonlarda *E. coli* tarafından üretilmektedir (5).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları ülkeler ve hastaneler arasında değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik yerel epidemiyolojik faktörlere, infeksiyon kontrol önlemlerine ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlanmaktadır (6,7). Hastane kaynaklı infeksiyonlarda yurtdışı çalışmalarda *E. coli* ve *Klebsiella* spp. sıklığı %3.6 ile % 73 arasında değişmektedir (3,8-15). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda ise sırasıyla %0.3 ile %30.9 arasında bildirilmiştir (16-25). Toplum kaynaklı infeksiyonlardaki GSBL sıklığı ise çoğunlukla üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen suşlarda çalışılmıştır. GSBL üreten *E. coli* sıklığı yurt dışı çalışmalarda %6.5 ile %57.8 (26-29), ülkemizde ise %3.4 ile %36.7 aralığında değişmektedir (30-36).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerle oluşan infeksiyonlar için ilk aşama genellikle gastrointestinal sistem kolonizasyonudur (37). Bu nedenle fekal kolonizasyon üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Fekal kolonizasyon tespiti infeksiyon ataklarının yönetiminde önemli olabilmektedir (38). Önceki yıllarda hastane kaynaklı GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyonundan söz edilirken, günümüzde toplumda GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyonunda da artış rapor edilmektedir (39). Toplumda GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* spp. ile kolonize bireylerin bu mikroorganizmalar ile gelişebilecek infeksiyonlarında hastane yatışı gerekmekte ve empirik tedavi yetersiz kalabilmektedir. İsrail’de yapılan bir çalışmada hastane kabulü sırasında fekal kolonizasyon tespit edilen hastalarda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp. ile infeksiyon riskinin arttığı belirtilmiştir. Gelişen bakteriyemilerde empirik tedavinin uygunsuz oluşu ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(38).

Sağlık çalışanlarının GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile kolonizasyonu, hastalara bulaş riski sebebiyle önemlidir. Bu güne kadar yapılmış olan az sayıdaki çalışmada sağlık çalışanlarının GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile fekal kolonizasyon sıklığı %3.4 ile %14.5 aralığında tespit edilmiştir (40-42). Ülkemizde ise bu konu Bayramoğlu ve arkadaşları tarafından 2002 yılında çalışılmıştır. Yenidoğan servisi personeline dirençli bakteri kolonizasyonunun araştırıldığı çalışmada %5.9 (1/17) sıklığında fekal seftazidim dirençli *K. oxytoca* kolonizasyonu saptanmıştır (43). GÜTF Enfeksiyon Kontrol Komitesinin 2012 sürveys verileri incelendiğinde; hastanemizde nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak izole edilen GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. oranı %52.74, GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile gelişen nozokomiyal bakteriyemi sıklığının olduğu %16.67 görülmüştür (44).

Literatürde sağlık çalışanlarının GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile fekal kolonizasyon sıklığı üzerine sınırlı sayıda çalışmanın mevcut olması bizi bu çalışmaya yönlendirmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enterobacteriaceae ailesinin genel özellikleri

Enterobacteriaceae ailesi gram negatif bakterilerden oluşan oldukça geniş ve heterojen gruptur. Gastrointestinal sistem florasının anaerop bakteriler dışında kalan kısmının büyük çoğunluğunu *E. coli*, daha az sıklıkta *Klebsiella* spp. oluşturmaktadır. Enterobacteriaceae ailesi üyesi bakteriler gastrointestinal floranın elemanı olmakla birlikte, bazı suşlar enterik infeksiyonlara neden olurlar. Enterobacteriaceae ailesi enterik infeksiyonlar dışında diğer bir çok önemli infeksiyona (üriner sistem infeksiyonu, menenjit, bakteriyemi, sepsis, pnömoni, osteomyelit, yara infeksiyonu) neden olabilirler. Bu bakteriler günümüzde hem nozokomiyal infeksiyonlar hem de toplum kökenli infeksiyonlar açısından önem taşımaktadır(45).

Enterobacteriaceae üyeleri $0.3-0.1 \mu\text{m} \times 1.0-6.0 \mu\text{m}$ boyutlarında gram negatif bakterilerdir. Genellikle peritriş kirpikleriyle hareketli, bir kısmı hareketsizdir. Spor oluşturmazlar ve mikroskopik olarak kokobasil ve uzun basiller şeklinde görülürler (45). Enterobacteriaceae üyelerinin pek çoğu laboratuvarı seçici özellikte olmayan, eozin metilen blue (EMB) ve McConkey, kanlı agar, çikolata agarda kolaylıkla üreyebilmektedir. Bu besiyerlerinin yanısıra hektoen enterik agar (HE), ksiloz-lizin-deoksikolat (XLD) agar ve Salmonella Shigella (SS) agar, Selenit F buyyon gibi seçici besiyerleri de enterik patojenlerin kültür izolasyonu için kullanılmaktadır. Normal şartlar altında sıvı ve katı besiyerlerinde 16-24 saat içinde optimum 35-37 °C'de ürerler. Fakültatif anaeropturlar (1).

Enterobacteriaceae ailesindeki bakteriler metabolik olarak oldukça aktiftirler. Tümü glikozu fermente eder. Glikoz dışındaki pek çok karbonhidratı da asit ve/veya gaz oluşturarak fermente ederler. Katalaz pozitif, oksidaz negatiftirler. Biyokimyasal özelliklerine göre (sitrat kullanımı, glikoz, laktoz, sükroz fermentasyonu, indol ve üre hidrolizi, hareket aktiviteleri) tür tanımlaması yapılmaktadır (45).

2.1.1. *Escherichia coli*

Escherichia cinsi bakteriler ilk kez 1885’de Theodor Escherich tarafından tanımlanmıştır. *Escherichia* türleri vücudun değişik bölgelerinden flora elemanı olarak veya pek çok infeksiyondan sorumlu patojen olarak (üriner sistem ve yara infeksiyonları, menenjit, sepsis vb.) izole edilmektedir. *E. coli*, *Escherichia* cinsinin en önemli fırsatçı patojenidir (45).

Peritriş kirpikleri ile hareketli, gram negatif basillerdir. Optimum 37°C de ürerler. 20-44°C arasında da üreyebilirler. 1-2µm çapında düzgün koloniler yaparlar. Çoğu laktoz pozitifdir. Ancak bazı diyarejenik *E. coli* tipleri (EIEC) laktoz negatiftir. EMB agarda karakteristik olarak metalik yeşil renkte röfle verir. Kanlı agarda beta-hemoliz oluşturabilir. İndol metil kırmızısı Voges-Proskauer sitrat (IMVIC) testi (++—)’dir (1,45).

Escherichia türleri 60°C ısıda 30 dakika, oda ısısında uygun ortam koşullarında uzun süre canlı kalabilirler. *E. coli* suşlarının çoğu bakteriden bakteriye kolayca aktarılabilen direnç genleri taşıdıkları için özellikle hastane ortamında çeşitli antibiyotiklere kolayca direnç geliştirebilirler (45).

Enterovirulan *E. coli* (Enteropatojenik *E. coli*, Enterotoksijenik *E. coli*, Enterotoksijenik *E. coli*, Enteroinvaziv *E. coli*, Enterohemorajik *E. coli*, Enteroaggregatif *E. coli*) türlerini tayin etmede biyolojik, immuolojik ve moleküler yöntemler mevcuttur. Ancak bu yöntemlerin rutin tanı laboratuvarlarında uygulanma zorluğu sebebiyle kullanımı kısıtlıdır (1).

2.1.2. *Klebsiella* türleri

Klebsiella türleri Carl Friedlander tarafından pnömoni etkeni olarak tanımlanmış olup, Alman mikrobiyolog Edwin Klebs'in anısına isimlendirilmiştir. Üriner sistem infeksiyonu, pnömoni, bakteriyemi, yara ve hastane infeksiyonlarına neden olurlar. En sık izole edilen suşlar *K. pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca*'dır (1).

Klebsiella türleri diğer Enterobacteriaceae türlerinden daha kalın ve kısa kokobasil yapısındadır. Kirpik oluşturmazlar, hareketsizdirler. Polisakkarit kapsül özellikleri sebebiyle besiyerinde düzgün olmayan mukoid koloniler oluştururlar. Kapsül bakteriyi fagositozdan koruyan önemli virulans faktörüdür. Hemoliz oluşturmazlar. Laktoz pozitif, genellikle üreaz negatiftirler. *Klebsiella* türleri bazı mukoid *Enterobacter* türleri ile karışabilir. Bu durumda hareket özelliğine bakılmalıdır. *K. oxytoca* ise indol pozitifliği ile *K. pneumoniae*'dan ayrılır (1). Optimum 37°C' de ürerler. Farklı türlerde 4-43°C arasında değişebilir. Kuruluğa aylarca dayanabilirler. 55 °C'de 30-45 dakikada ölürler (1).

2.2. Fekal kolonizasyon

Kolonun florası patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu inhibe eden en önemli konak savunma mekanizmasıdır. Bu savunma mekanizması ‘kolonizasyon direnci’ olarak adlandırılır ve ilk kez 1971 yılında van der Waaij ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (46). Hastanelerdeki selektif antibiyotik baskısı dirençli bakteri taşıyıcılığının yayılmasını, dolayısıyla bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonları artırmaktadır. Antibiyotik kullanımı; genellikle doğrudan antibiyotik direnç mekanizmalarının gelişimine neden olmaz, mikrofloranın inhibisyonuna neden olarak antibiyotik dirençli gram negatif bakterilerin çoğalmasına ve bu bakterilerin florada seçilmesine neden olur. Hayvan modelli çalışmalarda; antibiyotik tedavisi süresince potansiyel inhibitör gram negatif patojenlerin ve endojen mikrofloranın gastrointestinal sistemden atılımı, tedavi tamamlandıktan birkaç gün sonra endojen mikrofloranın iyileştiği gösterilmiştir. Ancak bu iyileşme sürecinde dirençli gram negatif bakterilerle kolonizasyona yatkınlığın devam edebileceği belirtilmiştir (47).

Kolonize hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Enterik florada kolonize olan bu mikroorganizmalar bağırsak mukozasından translokasyon veya gaita içeriği ile açık yara, tıbbi cihazların kontaminasyonu sonucu infeksiyonlara neden olur. GSBL üreten bakterilerle kolonize hastalardan diğer hastalara çapraz bulaşta en iyi bilinen yol sağlık personelinin elleridir. Yakın zamanda Kore’den yapılan hastaların yoğun bakıma kabulü sırasında fekal GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp. taşıyıcılık sıklığının araştırıldığı çalışmada; hastaların %28.2’sinde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp. tespit edilmiştir. Hastaneye kabul sırasında

taşıyıcılığı negatif olan seri kültürler ile takip edilen hastalarda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp. kazanım sıklığı %12.1 olarak tespit edilmiştir. İnfekte hastalara sıkı temas önlemlerinin uygulanmasının infeksiyon kontrolünde yeterli olacağı vurgulanmıştır (48). Akılcı antibiyotik kullanımı, standart infeksiyon kontrol önlemleri GSBL üreten bakterilerin kolonizasyonu ve yayılmasını engellemede oldukça önemli rol oynamaktadır. Alkol bazlı el dezefektanlarının kullanımı veya el yıkama ile el hijyenine uyumu artırmak için sağlık personeline süregelen eğitim yapılmasının önemi vurgulanmaktadır (47).

Hastanede GSBL üreten bakterilerle kolonize olan hastaların kolonizasyonu uzun süre devam ettiği için hastaneden taburcu olduktan sonra toplumda bu bakterilerin yayılmasına neden olmaktadır (49-50). Fransa'dan yapılan bir çalışmada; daha önce taburcu edilmiş GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp. ile kolonize veya infekte olduğu bilinen 448 hastanın tekrarlayan hastane başvurusunda alınan rektal sürüntü ve klinik örneklerinde kolonizasyonun persiste ettiği tespit edilmiştir. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp. klirensi için median süre 6.6 (3.4-13.4 ay) ay olarak belirtilmiştir (51). İsveç'te yapılan GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp. ile infeksiyon öyküsü olan hastaların infeksiyon sonrası 1., 3., 6 ve 12.ay da alınan fekal örneklerde kolonizasyonun ve uzamış kolonizasyona neden olan faktörlerin araştırıldığı başka bir çalışmada; fekal taşıyıcılığın infeksiyon sonrası bir yıla kadar devam edebileceği ve suşun virulasının taşıyıcılığın persiste etmesinde önemli bir faktör olabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada *Enterobacteriaceae* spp. ile infeksiyon sonrası ilk bir yıl içerisinde kolonize suşun floradaki yoğunluğunun değişebileceği, rutin

yöntemlerle tespit edilemeyeceği bu sebeple negatif örneğin GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp. klirensinin sağlandığı anlamına gelmeyeceği belirtilmiştir (52).

Hastanede yatan hastalarda GSBL üreten bakterilerle infeksiyon ve kolonizasyon için risk faktörleri birçok vaka kontrollü çalışmada araştırılmıştır. Risk faktörleri; vasküler kateter varlığı, acil intraabdominal cerrahi, gastrostomi veya jejunostomi tüpü varlığı, gastrointestinal kolonizasyon, uzun süreli hastane yatışı, yoğun bakım ünitesinde yatış, antibiyotik kullanım öyküsü (beta-laktam grubu antibiyotikler, florokinolon, trimetoprim-sulfametoksazol), bakımevinde kalma, debilite, dekübit ülseri varlığı, üriner kateter varlığı, altta yatan hastalığın şiddeti, mekanik ventilasyon desteği alma olarak raporlanmıştır (53-56).

Toplumda yapılan birçok çalışmada GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp. fekal kolonizasyon risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Ben-Ami ve arkadaşları yakın zamanda antibiyotik kullanımı, yetersiz fonksiyonel durum, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ve histamin reseptör antagonisti kullanımı fekal kolonizasyon için predikte edici faktör olarak belirtmişlerdir (38). Aynı çalışmada penisilin, sefalosporin veya trimetoprim-sulfametoksazol kullanımı ile GSBL salgılayan *Enterobacteriaceae* spp. kolonizasyonu arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur.

Fekal kolonizasyon için önemli olan diğer bir risk faktöründe ev içi temas olarak saptanmıştır. İspanya’da Rodriguez-Bano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplumda kazanılmış GSBL üreten *E. coli*’nin etken olduğu üriner sistem infeksiyon tanısı alan hastaların akrabalarında fekal taşıyıcılık oranı

akrabalık ilişkisi olmayan kişilere oranla daha yüksek saptanmıştır. Aile içerisinde kişiden kişiye temas yolunun yanısıra ortak bir kaynaktan muhtemelen besin zinciri ile edinimin bu mikroorganizmaların yayılmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada üriner istem infeksiyon tanısı alan hastaların yarısında etken olan GSBL üreten *E. coli*'nin endojen intestinal flora kaynaklı olduğu gösterilmiştir (57).

İspanya'da 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada GSBL salgılayan bakterilerin neden olduğu toplum kökenli infeksiyonu olan hastaların %70'inde ve bu hastaların ev içi temasta bulunduğu kişilerin %16.7'sinde GSBL salgılayan bakterilerle fekal kolonizasyon saptanmıştır (58). Hastalardan elde edilen izolatların %66'sının hastaların ev temaslılarından elde edilen izolatlar ile aynı olduğu pulsed-field gel elektroforez ile doğrulanmıştır. Kaynak vaka ve ev temaslılarının GSBL üreten bakterilerin *blaESBL* genleri için rezervuar olabileceği, sağlıklı bireylerde artan direnç oranlarına neden olabileceği vurgulanmıştır. Aynı çalışmada GSBL üreten bakterilerle infeksiyon kliniği gelişmeden 2 ay öncesine kadar hastaların %50'sinin antimikrobiyal tedavi veya hastane dışında tıbbi yardım aldığı belirtilmiştir. Ancak çalışmada olası kaynak olarak ortak gıda veya evcil hayvanlarda GSBL üreten bakteri varlığı araştırılmamıştır.

Herindary ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; yoksulluk fekal kolonizasyon için başlıca risk faktörü olarak tanımlanmış, kötü hijyen koşulları ve fekal-oral geçiş yolu ile ilişkilendirmiştir (29). Aynı çalışmada Madagaskar'daki yüksek fekal kolonizasyon prevalansı ile amoksisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol gibi

antibiyotiklere reçetesiz olarak ulaşılabilmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımı sorumlu tutulmuştur. Kurt Azap ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada poliklinikte takip edilen hastalar grubunda fekal kolonizasyon için tek bağımsız risk faktörü olarak son 90 gün içinde antibiyotik kullanımını tespit edilmiş, beta-laktam kullanımı ile GSBL pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (37).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz fekal kolonizasyonu olan hastaların saptanması bu hastalarda gelişen infeksiyonların tedavisinde yol gösterici olabilir. GSBL fekal kolonizasyona neden olan risk faktörlerinin bilinmesi ise bu konuda gerekli önlemlerin alınmasına olanak sağlayarak gerek hastane kaynaklı gerekse toplum kökenli infeksiyonların gelişmesini önlemede katkı sağlayabilir. Hastanelerin infeksiyon kontrol önlemlerine katkıda bulunabilir.

2.3. Enterobacteriaceae Ailesinde Antibakteriyel Direnç

Enterobacteriaceae ailesinde beta-laktam, aminoglikozid ve florokinolon grubu antibiyotiklere karşı çeşitli direnç mekanizmaları tanımlanmıştır (1).

2.3.1. Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

Beta-laktam antibiyotiklere karşı başlıca 3 yolla direnç gelişir (45,59):

1. Hücre içinde beta-laktam antibiyotiğin konsantrasyonunun azalması

- a) Girişinin kısıtlanması (porin kaybı);
- b) Dışarı atılması (pompa mekanizması);

örnek: *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde tanımlamış olan AcrAB/TolC efluks sistemleri

2. Hedef bölgesinde (Penisilin bağlayan protein-PBP) değişim. Daha çok gram pozitif bakterilerde tanımlanmıştır. Gram negatif bakterilerde nadirdir.

3. Beta-laktam antibiyotiğin parçalanması (beta-laktamaz üretimi)

- a) Beta-laktamaz üretiminin artması
- b) Beta-laktamaz yapısının modifikasyonu (mutasyon)
- c) Farklı spektrumlu yeni beta-laktamazların alınması.

Escherichia coli ve *Klebsiella* türlerinde sıklıkla tanımlanan direnç mekanizmaları hücre içinde beta-laktam antibiyotiğin parçalanması ve beta-laktam antibiyotiğin konsantrasyonunun azalması (pompa mekanizması) dır(1).

2.3.2. Beta-laktamazların Genel Özellikleri

Beta-laktamazlar beta laktam halkasındaki siklik amid bağına parçalayarak beta-laktam grubu antibiyotiklerin etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerdir. Yapısal olarak PBP'lere benzerler. Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler günümüzde sayısı 1000'e yaklaşan değişik beta-laktamazın bir veya birkaçı tarafından inhibe edilebilir (1).

Beta-laktamaz genleri bakteri kromozomunda veya plazmid, transpozon, integron gibi hareketli genetik elemanlarda bulunabilir; bu sebeple beta-laktamaz direnci kromozomal veya ektrakromozomal olabilir (1)

Beta- laktamazlar gram negatif, gram pozitif ve anaerob bakteriler tarafından üretilmektedir. Başta Enterobacteriaceae üyeleri olmak üzere gram negatif bakterilerin beta-laktam direncindeki en önemli mekanizma beta-laktamaz üretimidir (1,59). Beta-laktamazlar; gram pozitif bakterilerde doğrudan dış ortama salınmakta, gram negatif bakterilerde periplazmik aralıkta bulunmaktadır. Bu sebeple gram negatif bakterilerde beta-laktamazlara karşı dirençte dış membrangeçirgenliği ile ilgili mekanizmalar da katkıda bulunmaktadır (1, 7).

2.3.3. Beta-laktamazların sınıflandırılması

Fleming tarafından ilk kez 1929 yılında Penisilin G bulunduktan sonra bazı bakterilerin penisilin tarafından inhibe olmadığı gözlemlenmiştir. Daha sonra 1940 yılında Abraham ve Chain *E. coli*'den elde ettikleri ekstrenin penisilinin etkisini ortadan kaldırdığını bulmuşlardır. Bu enzime “penisilinaz” adını vermişlerdir (5,60).

İlk sınıflandırma 1968 yılında Sawai ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırma olmuştur. Enzimleri penisilinaz ve sefalosporinaz olarak iki gruba ayırmışlardır. Richmand ve Sykes ise 1973 yılında substrat profiline göre sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırma 1976 yılında izoelektrik odaklama yöntemiyle yeniden düzenlenmiştir. Ambler sınıflandırması ile 1980 yılında beta-laktamazlar moleküler özelliklerine (aminoasit ve nükleotid dizileri) göre dört gruba ayrılmıştır. Bush ise 1989 yılında biyokimyasal özelliklerine (substrat profilleri ve inhibitör özelliklerine) göre sınıflamıştır (61,62). Bush, Medeiros ve Jacoby

tarafından 1995 yılında moleküler özellikleri ile korele edilerek substrat ve inhibitör profili, fiziksel özelliklerine göre en son sınıflama yapılmıştır (63). Bu sınıflama 2010 yılında Bush ve Jacoby tarafından güncellenmiştir (64).

2.3.4. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar

Klinik kullanıma 1980'li yıllarda giren geniş spektrumlu sefalosporinlerin (seftriakson, sefotaksim, seftazidim) nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde yaygın tercihi bakterilerin bu antibiyotiklere karşı etkili enzimleri üretmelerine yol açmıştır. İlk GSBL üreten izolatlar; 1983 yılında Almanya'da (65), 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tespit edilmiştir (66). Ülkemizde ise 1992 yılından itibaren GSBL üreten suşlar bildirilmektedir (67).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar Ambler'in moleküler sınıflamasına göre A, Bush ve Jacoby'nin güncellenmiş fonksiyonel sınıflamasına göre grup 2be, 2ber, 2de, 2e'de yer almaktadır (64). GSBL'ler; geniş spektrumlu sefalosporinleri benzil penisiline eşit veya %10 daha fazla hidrolize edebilen, klavulanikasit, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olabilen enzimlerdir (3).

Klasik GSBL olarak tanımlanan TEM ve SHV türevi enzimler; geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonamın yanısıra, birinci kuşak sefalosporinleri ve geniş spektrumlu olanlar dahil penisilinleri de hidrolize eder. Bu enzimlerin Amp C beta-laktamazlardan ayırtedici özelliği sefamisin grubu sefalosporinlere (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) etkili olmamalarıdır. Ancak istisnai durumların olduğu gözönünde bulundurulmalıdır (1).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların çoğunluğu özellikle TEM ve SHV grubu plazmid kökenlidir. Ancak kromozomal ya da integron kökenli pek çok GSBL' de saptanmıştır (1). Köken alınan ana enzimin moleküler yapısındaki aminoasitlerden bir ile dördünün yerine farklı aminoasitlerin gelmesi sonucu GSBL'ler oluşur. Enzim yapısında meydana gelen bu değişiklik enzim-substrat ilişkisinin sağlandığı aktif bölgede yeni bir modellemeye yol açarak geniş spektrumlu sefalosporinlerin ve aztreonamın da bu enzimlerin etki spektrumuna girmesini sağlamaktadır.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar Enterobacteriaceae ailesinin çeşitli elemanlarında ve bazı fermentatif olmayan bakteri (*Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*) tarafından da sentezlenebilir. Klinik ve mikrobiyolojik önemi olan iki bakteri *K. pneumoniae* ve *E. coli*'dir (1,3). Ayrıca dikkat edilmesi gereken bir konuda son yıllarda ki *Salmonella* spp.'de saptanan GSBL insidansında ki artıştır. Pek çok Latin Amerika, Afrika, Avrupa ve Asya ülkesinde bu mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlarda GSBL varlığı belirlenmiştir (68,69). Türkiye'de ise Bayramoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Salmonella* Paratyphi B izolatlarında TEM-1, CTX-M-3 ve CTX-M-15 tip GSBL üretimi saptanmıştır (70).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar en sık üriner sistem infeksiyonu olmak üzere, sepsis, pnömoni, karın içi apse, peritonit, kolanjit, kateter infeksiyonu, sinüzit ve menenjitte neden olabilmektedir (71).

2.3.5. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tipleri ve özellikleri

Klinik olarak önemi olan GSBL'ler TEM, SHV, CTX-M olmak üzere 3 başlık altında toplanabilir. 2012 yılı itibariyle 197 TEM, 168 SHV, 134 CTX-M, 255 OXA türü beta- laktamaz tespit edilmiştir (5).

Bu enzimlere ait aminoasit değişiklikleri "<http://www.lahey.org/studies/web.htm>" adresinde verilmektedir.

TEM Grubu:

Gram negatif bakterilerde 1965'de tanımlanan ilk TEM türevi enzim TEM-1 dir. Bu enzim Yunanistan'da Temoniera isimli hastaya ait kan kültüründe izole edilen *E. coli*'de tespit edilmiştir. Terminolojide ki tanımlama hastanın ismi referans alınarak yapılmıştır. TEM kökenli enzimler başlıca *K.pneumoniae* ve *E. coli*'de tanımlanmakla beraber plazmid kökenli olmaları sebebiyle diğer Enterobacteriaceae üyeleri, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *P. aeruginosa* arasında da yayılmıştır (72,73). Birinci kuşak sefalosporin, ampisilin ve penisilini hidrolize ederler. Geniş spektrumlu sefalosporinlere etkileri azdır ve klavulanikasit ile inhibe olurlar. TEM -1 *Escherichia coli*'de ki ampisilin direncinin %90'ından sorumludur. TEM-2 TEM-1'den bir aminoasit değişikliği (39.pozisyondaki glutamat yerine lizin geçmesi) ile oluşmuştur. Bu nedenle TEM-2 ayrı bir GSBL olarak kabul edilmez (1). GSBL fenotipi gösteren ilk TEM türevi enzim 1987 yılında bildirilen TEM-3'dür (73). Farklı pozisyonlardaki aminoasit değişiklikleri ile çok sayıda TEM kökenli enzim ortaya çıkmıştır. Bunların bir kısmı "inhibitör dirençli TEM (IRT)" özelliğindedir. IRT'ler; TEM-

50 ve TEM-68 hariç geniş spektrumlu sefalosporinleri inhibe etmemektedir, buna karşın TEM veya SHV türü enzimlerden köken aldıkları için GSBL'ler ile birlikte ele alınmaktadırlar. İnhibitöre dirençli TEM türevleri; klavulanik asit, sulbaktam ve bunların klinik kullanımda olan kombinasyonlarına dirençli, tazobaktam ve piperasilin-tazobaktam kombinasyonuna duyarlıdır (1).

SHV Grubu:

Sülfhidril grubunun değişken özelliği sebebiyle terminolojideki ismini almıştır. Plazmid kökenli olan SHV-1 en sık *K. pneumoniae*'da bulunmaktadır. Ampisilin direncinin %20'sinden sorumludur. *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter diversus*'da da bu enzim grubu tanımlanmıştır (72,1). TEM-1 gibi geniş spektrumlu sefalosporinlere etkileri azdır. İlk kez 1983'te Almanya'da *K. pneumoniae*'da tanımlanan SHV-2 geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize edebilir (72). IRT özelliğinde ki SHV kökenli enzim (SHV-10, 49, 56) sayısı TEM grubuna göre daha azdır (1).

CTX-M Grubu:

Son on yıl içerisinde GSBL pozitifliği Enterobacteriaceae ailesinin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde başlıca sorun haline gelmiştir. Çalışmaların çoğu hastanede gelişen enfeksiyonlara odaklanmış olsa da günümüzde toplum kaynaklı enfeksiyonlarda önemli bir enzim grubu olduğu ortaya konulmuştur. Bazı yazarlar bu durumu "CTX-M beta-laktamaz pandemisi" olarak tanımlamıştır. *Kluyvera* türünden köken alan bu enzim grubu genellikle sefotaksi ve seftazidime

kıyasla daha etkin bir biçimde hidrolize eder. Terminolojideki tanımlama bu özelliğine dayanmaktadır. Plazmid kökenli bu enzimler *E. coli* ve *K. pneumoniae* tarafından sentezlenirler. Özellikle CTX-M sentezleyen *E. coli* toplumda gelişen üriner sistem infeksiyonlarının önemli etkeni haline gelmiştir (1,63). Tüm Dünyada CTX-M-14 ve CTX-M-15 tipi GSBL yaygın olarak tespit edilmiştir (5,74). Ülkemizde toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu olan 510 hastanın dahil edildiği çalışmada *E. coli* izole edilme sıklığı %90 (464/510) olarak tespit edilmiştir. GSBL pozitif izolatların %90.2 (46/51) sinde CTX-M-15 tipi GSBL tespit edilmiştir (30).

OXA Grubu:

Adını oksasiline göstermiş oldukları yüksek afiniteden alan bu enzimler diğer GSBL'lerin aksine Ambler sınıflamasında D moleküler grubunda yer almaktadır. Bush ve Jacoby sınıflamasında 2d grubundadır. Beta-laktamaz inhibitörleri tarafından zayıf şekilde inhibe edilirler. Enzimleri çoğu OXA-2 ve OXA-10 kökenlidir. Bu enzimlerin dar spektrumlu olanları; OXA-1'den OXA-10'a kadar olanlardır ve tercih ettikleri substrat oksasilin ve kloksasilindir.

İlk geniş spektrumlu OXA enzimi ülkemizde Ankara'da bir üniversite hastanesinde yatan hastadan izole edilen OXA-11 enzimidir ve *P.aeruginosa* suşunda bulunmuştur (75). OXA enzimlerinin geniş spektrumlu türlerinin ülkemizde ve Fransa'da sık bulunduğu bilinmektedir. Yaygın olarak *P. aeruginosa*'da bulunmakla birlikte diğer gram negatif bakterilerde, *A. baumani* suşlarında da tanımlanmışlardır. En yaygın olan OXA tipi beta-laktamaz OXA-1 *E.*

coli'lerin %1-10'nunda bulunmuştur. *P. aeruginosa*'dan izole edilen enzimler seftazidime karşı yüksek düzeyde dirence neden olurlar. Ayrıca *P. aeruginosa* genellikle OXA tip GSBL sentezler fakat pek çok ülkede ayrıca TEM, SHV ve PER tipi GSBL'ler de tespit edilmiştir (75-79).

OXA grubu içinde yer alan bazı enzimler karbapenemaz aktivitesi göstermektedir; bunlar GSBL değildirler (1,52,80).

PER Grubu:

Son yıllarda genişlemiş spektrumlu enzimlerden olup TEM, SHV veya OXA beta-laktamazlardan köken almayan bazı enzimler bildirilmeye başlanmıştır. PER tipi GSBL'nin TEM ve SHV tipi GSBL ile %25-27 oranında homoloji gösterdiği bilinmektedir. PER-1 beta-laktamaz penisilinleri ve sefalosporinleri hidrolize eder; klavulanikasitle inhibe olur. Bu enzim ilk kez *P. aeruginosa* suşunda Fransa'da daha sonrada ülkemizde tespit edilmiştir. Daha sonra *Salmonella typhimurium* ve *A. baumannii* suşlarında da bu enzim gösterilmiştir. Türkiye'de nozokomiyal *Acinetobacter* izolatlarının %46'sının ve *P.aeruginosa* izolatlarının %11'nin PER-1 ürettiği bulunmuştur. PER-2 ise PER-1 ile %86 oranında homoloji gösterir. *S. typhimurium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *Vibrio cholerae El Tor O1*'de gösterilmiş olup sadece Güney Amerika'da tespit edilmiştir. İtalya'da bir *P. aeruginosa* suşunun PER-1 ve karbapenamaz VIM-2 ürettiğinin saptanması endişe yaratmıştır. Bu iki enzimin birlikteliği hemen hemen tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı dirence neden olmaktadır (53). Epidemiyolojik çalışmalarda seftazidim dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının

%45'i, seftazidim dirençli *A. baumannii* suşlarının %35'ini PER-1 enzimini taşıdığı belirlenmiştir. Bu bakterilerle gelişen nozokomiyal infeksiyonlarda PER-1 enzim varlığı mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (1).

VEB-1, BES-1 ve diğer GSBL'ler:

Plazmid ve integron aracılı A sınıfı beta-laktamazlar 1999 yılında bulunmuştur. Bunlar diğer birçok GSBL'nin aksine bilinen herhangi bir beta-laktamazın nokta mutasyonundan oluşmamışlardır, ancak yine de VEB-1, PER-1 ve PER-2 ile belli oranda homoloji (%38) gösterir. Seftazidim, sefotaksim ve aztreonama direnç gösterirler, klavulanik asitle inhibe olurlar. VEB-1'in genetik olarak plazmid aracılı kodlandığı saptanmıştır, bu plazmidler aynı zamanda beta-laktam olmayan antibiyotiklere dirence de neden olmaktadır. VEB-1 türü beta-laktamazlar Tayland'da *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında saptanmıştır. Diğer VEB enzimleri Kuveyt ve Çin'de izole edilmiştir. SHV ve TEM grubu olmayan diğer GSBL'ler (GES, BES, SFO, TLA ve IBC)'dir ve dünyada yaygın olarak bulunmaktadır (53).

2.3.6. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların klinik önemi

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazüreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonlar, tüm dünyada ve ülkemizde mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir sorundur. GSBL enzimi, beta-laktam grubu antibiyotiklerin büyük çoğunluğunun hidrolizine neden olarak tedavide etkisiz olmalarına yol

açmaktadır. GSBL'lerin ortaya çıkışından geniş spektrumlu sefalosporinlerin ve diğer antibiyotiklerin hatalı ve yoğun olarak kullanımı sorumlu tutulmaktadır (53,81). GSBL direncinin bakteriler arasında transfer edilmesini sağlayan plazmidler çoklu ilaç direnci taşımaktadır. GSBL üreten bakteriler sıklıkla aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklinler (glisilsiklinler hariç) ve florokinolonlara da direnç göstermektedir. Tüm bu sorunlar klinisyenlerin tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır.

2.4. Hastane kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar tespit edildikten sonra, hastane kaynaklı ilk salgın 1985 yılında Fransa'dan bildirilmiştir (53). Bugün tüm dünyada bu suşlarla meydana gelen infeksiyonlar ve salgınlar rapor edilmektedir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz direncinin yayılması suşların klonal genişlemesi ya da GSBL genlerinin plazmidler aracılığı ile *Enterobacteriaceae* spp. arasında iletimi ile olur. Bu direnç genlerinin seçilmesi ve yayılmasında en uygun ortam antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı hastanelerdir (73,82).

Hastanelerde GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların artışında; uzun süreli hastane yatışı, tedavi amacıyla kullanılan invazif girişimler (gastrostomi veya jejunostomi tüpü, üriner, arteriyel, santral venöz kateter varlığı), tedavide irrasyonel antibiyotik kullanımı (özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler, fluorokinolonlar), nozokomiyal bulaş sorumlu tutulmaktadır (53). Du ve arkadaşlarının çalışmasında üçüncü kuşak sefalosporinlerle yapılan tedavinin GSBL üretimi açısından tek bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir

(83). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardaki infeksiyonların daha çok antibiyotiklere dirençli organizmalara bağlı olduğu belirtilmektedir (82). Vahaboğlu ve arkadaşlarının çalışmasında GSBL direnci en çok yoğun bakım ünitesinde gözlenmiştir (84). Tanımlanan diğer risk faktörleri klinik durumun ağırlığı, acil abdominal cerrahi, mekanik ventilasyon, renal replasman tedavisi alma, ileri yaş, düşük doğum ağırlığı, bakımevinde kalmadır (3,54,55, 85-89). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada GSBL üreten bakterilerle infeksiyon riski başta yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda olmak üzere; onkoloji hastaları, transplantasyon hastaları, yanık hastaları ve yenidoğanlarda yüksek olarak bulunmuştur. Hastanede yatan hastalarda yapılan invaziv girişimlerin yanı sıra hastalarda kullanılan termometre, oksijen problemleri, ultrason jeli, sabunlar GSBL taşınmasında önemli kaynaklar olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca hastane personelinin hastadan hastaya GSBL direncinin taşınmasındaki rolü vurgulanmıştır (71). Bu risk faktörlerinin bilinmesi tedavi seçeneğini belirlemede klinisyenlere yardımcı olmaktadır.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonlar özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülmekte ve mortaliteyi artıran önemli bir problem olmaya devam etmektedir. GSBL fenomeni ilk olarak Almanya’da raporlanmış olmakla beraber bundan kısa bir süre sonra ABD ve Asya’da olmak üzere değişik ülkelerde de görülmüştür. ABD’nde 1990 yılında *K. pneumoniae*’da %3.6 olan seftazidim direnci artarak 1993 yılında %14.4 olarak saptanmıştır (8). NNIS/ICARE çalışmasında ABD’ndeki yoğun bakım ünitelerinde 1996-1997 yıllarında *K.pneumoniae* izolatlarının yalnızca %3.7’sinde

üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösterilmiştir (9). Livermore ve Yuan (10) tarafından 1994 yılında düzenlenen çalışmada Avrupa yoğun bakım ünitelerinde GSBL üreten *Klebsiella* spp. için en yüksek oranlar Türkiye (%59), Portekiz (%49), Belçika (%31), Fransa (%24), İtalya (%17) ve Hollanda'da (%16) saptanmıştır. Aynı çalışmada İngiltere'de GSBL saptanmamış olup en düşük oranlar Almanya'da (%9) ve Yunanistan'da (%5) bulunmuştur. 1990-1999 yılları arasında Avrupa yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir başka çalışmada antibiyotik direncinin süreyansın da *Klebsiella* spp.'de GSBL üretiminin yaygın olduğu gösterilmiştir. En yüksek prevalans %73 oranı ile Türkiye'de görülmüştür. Rusya, Portekiz ve Fransa'daki yoğun bakım ünitelerinde de önemli bir problem olup, sırasıyla görülme oranları; % 33, %36 ve %34 olarak tespit edilmiştir (11).

“SENTRY antimicrobial surveillance” program verilerinin değerlendirildiği 2004 yılında yapılan çalışmada nozokomiyal GSBL üreten *E. coli* prevalansı %0.3 (İspanya) ile %7 (İtalya) arasında değişen oranlarda saptanmış, suşların %89'u Güney Avrupa'dan izole edilmiştir (13). “SENTRY antimicrobial surveillance” program verileri kullanılarak 2009 ve 2011 yıllarında yapılan, Avrupa ve ABD yoğun bakım ünitelerinde gram negatif izolatların duyarlılıklarının incelendiği çalışmada; *E. coli* suşları arasında GSBL oranları Avrupa'da %16.6 ve ABD' de %13.7 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada *E. coli* ve *Klebsiella* spp. arasında GSBL oranlarının artışına dikkat çekilerek en belirgin artışın *Klebsiella* spp. suşları arasında olduğu vurgulanmıştır (12).

2009 yılında yapılan global TEST (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) veri tabanı bazlı bir çalışmada nozokomiyal enfeksiyonlarda alınan klinik örneklerden elde edilen *K. pneumoniae* izolatları arasında GSBL pozitiflik oranları en yüksek Latin Amerika ülkelerinde tespit edilmiş olup %44 oranındadır. Sırasıyla Asya/ Pasifik kıyı ülkelerinde %22.4, Avrupa ülkelerinde %13.3, Kuzey Amerika ülkelerinde %7.5 olarak tespit edilmiştir. *E. coli* izolatlarında GSBL pozitiflik oranları sırasıyla %13.5, %12, %7.6, %2.2 olarak tespit edilmiştir (14). 2004 ve 2010 yılları arasında Doğu Avrupa ülkelerinde TEST veri tabanı kullanılarak elde edilen 1717 *K. pneumoniae* ve 2197 *E. coli* izolatında GSBL pozitiflik oranları sırasıyla %39.3, %15.3 olarak tespit edilmiştir. Ülke bazında en yüksek GSBL pozitiflik oranları sırasıyla Bulgaristan (%53.8) ve Türkiye’de (%30.9) tespit edilmiştir (15).

SMART çalışmasında 2002 ve 2012 yılları arasında intraabdominal enfeksiyon etkeni olan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* izolatlarının GSBL prevalansının Asya ülkelerinde belirgin olarak artma, Afrika ülkelerinde azalma eğiliminde olduğuna dikkat çekilmiştir. Üriner sistem enfeksiyon etkeni olan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P.mirabilis* izolatlarının GSBL prevalansının ise Orta Avrupa ve Afrika ülkelerinde dramatik olarak azalma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (90).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz dağılımıyla ilgili olarak ülkemizde yapılan birkaç çalışmada; GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp klinik izolatlarının oranları sırasıyla %3-86.3 ve %4-86 olarak rapor edilmiştir (16-25).

Ülkemizde yapılan idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumunun değerlendirildiği meta-analizde nozokomiyal izolatlarda GSBL oranı %32.81 olarak tespit edilmiştir (24).

Kaya ve arkadaşlarının 2007-2011 yılları arasında gelişen GSBL üreten *E. coli* bakteriyemilerindeki risk faktörlerini irdelediği çalışmada GSBL sıklığı %38.9 olarak rapor edilmiştir. Florokinolon ve sefalosporin maruziyeti bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (91).

2.5.Toplum kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar

Dünyanın çeşitli bölgelerinden elde edilen veriler toplum kökenli GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonların önemini işaret etmektedir (92,93). Günümüzde birçok ülkeden gittikçe artan sayıda GSBL üreten bakterilerle meydana gelen üriner sistem infeksiyonları ve bakteriyemiler rapor edilmektedir (26,94,95,96). GSBL üreten bakterilerin neden olduğu toplum kökenli infeksiyonlar en sık üriner sistem kaynaklıdır (97).

İsrail, İspanya, İngiltere ve Tanzanya gibi birçok ülkeden bildirilen toplum kökenli GSBL üreten bakterilerle gelişen üriner sistem infeksiyonlarında izolatların çoğunluğunun CTX-M grubu enzim ürettiği gösterilmiştir (53, 98-100). Toplum kökenli GSBL üreten ilk izolat 1998 yılında yaşlı bir hastanın idrarından izole edilen nalidiksik aside de dirençli *E. coli*'dir ve enzim türü spesifiye edilmemiştir. Bu hastada yakın zamanda hastanede yatış öyküsü olmamasına karşın çok sayıda antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttur (93).

İsrail’de 2004 yılında yapılan çalışmada GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp.’nin etken olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonları ile ilişkili risk faktörleri; *Klebsiella* spp. ile infeksiyon, son üç ay içerisinde hastanede yatış öyküsü ve antibiyotik (florokinolon, ikinci kuşak veya geniş spektrumlu sefalosporin, penisilin grubu) kullanma öyküsü, diyabet varlığı, 60 yaşın üstünde olma, erkek cinsiyet olarak belirlenmiştir (26).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli*’nin neden olduğu infeksiyonların incelendiği üç büyük vaka-kontrol çalışmasında GSBL üretimi için ortak risk faktörü önceden antibiyotik kullanımı (florokinolon ve sefalosporin gibi) olarak belirlenmiştir (26,94,101). Colodner ve Rodriguez-Bano yaptıkları çalışmada ayrıca daha önceden hastanede yatmış olmayı GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar için risk faktörü olarak saptamışlardır (26,94).

İspanya’da 2008 yılında yapılan başka bir vaka kontrol çalışmasında GSBL üreten *E. coli*’nin etken olduğu toplum kökenli infeksiyonlarda tanımlanan risk faktörleri; ileri yaş, kadın cinsiyet, diyabet varlığı, sık üriner sistem infeksiyonu geçirme, üriner sisteme enstürümantasyon öyküsü, aminopenisilin, sefalosporin, florokinolon kullanım öyküsü, poliklinik takibi sebebiyle sık hastane başvurusu olarak bildirilmiştir (102).

Toplum kökenli GSBL üreten bakterilerin bakımevlerinde kalan kişilerden daha sık izole edildiğine dair bilgiler bulunmaktadır (53). Ayrıca bakım evlerinde bulunmanın GSBL üreten bakterilerle kolonizasyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir(53). Arpin ve arkadaşları Fransa’nın Aquitaine bölgesinde 8 laboratuvarında GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. araştırmışlar; 39 izolatta (*E*

.coli, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis*), değişik türde GSBL tanımlamışlardır. Çalışmadaki hastaların 33'ünü bakımevinde kalanlar ve 5'ini ayaktan tedavi alanlar oluşturmuştur. Ayaktan tedavi alan hastaların düzenli olarak hastane başvuruları sebebiyle bu hastalarda GSBL üreten bakterilerin sağlık bakımı ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (103). Ben-Ami ve arkadaşları hastane ve diğer bakım merkezlerinin toplumdaki GSBL gen rezervuarları için amplifikatör rolü oynayabileceklerini belirtmişlerdir(38). Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Birçok yayında toplumdan kazanılan GSBL'ler için herhangi bir sağlık hizmeti ilişkisi olmayan kişilerde alternatif bir kaynağın da CTX-M genlerini içeren çevresel bakteriler (örneğin *Kluyvera* spp.) olabileceği belirtilmiştir (38,93). İngiltere (104), İspanya (94) ve Yunanistan'da (105) toplum kökenli izolatlar arasında GSBL'lerin yaygın olarak görüldüğü ve bu izolatların sağlık bakımıyla ilişkili temas öyküsü olmayan kişilerde görülme nedenininçevredeki bakterilerden GSBL'lerin genetik transferi olarak açıklanmıştır.

İspanya'da yapılan bir çalışmada GSBL üreten bakteri enfeksiyonu olan hastalarla ev içi teması olan kişilerde GSBL üreten bakterilerle fekal kolonizasyon gösterilmiş ve kişiden kişiye temasın toplumda GSBL üreten bakterilerle meydana gelen enfeksiyonun ve fekal kolonizasyonun yayılmasındaki önemi üzerinde durulmuştur (58).

İlginç bir rapor Prats ve arkadaşları tarafından bildirilmiş olup; Haziran 2002'de İspanya Girona'da yaz kampında 100'den fazla kişide görülen gastroenterit salgınında 11 hastanın gaita örneğinde CTX-M-9 üreten *E. coli* izole

edilmiş ve 7 hastada aynı klon saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada benzer plazmidlerin farklı klonlar arasında yayıldığı, plazmid ve klonal salgının eş zamanlı meydana geldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada GSBL üreten *E. coli*'nin yayılmasında en olası kaynağın yiyecek ya da su teması olabileceği not edilmiştir (106).

Rodriguez-Bano ve arkadaşları Seville'de 2001-2005 yılları arasında *E. coli* suşunun neden olduğu 43 bakteriyemi atağında; toplum kaynaklı bakteriyemi ataklarına neden olan *E. coli*'lerin %6.5'inde GSBL üretimini saptamışlardır (27).

Çin'de 2004 yılında yapılan bir çalışmada toplum kökenli üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E. coli* izolatlarında 18-35 yaş aralığında kadın cinsiyette GSBL sıklığı %7.3, 65 yaş üzerinde %10.6 oranında raporlanmıştır (28).

İsrail'in kuzey bölgesinde 2001 yılında yapılan bir laboratuvar çalışmasında toplumdan alınan idrar örneklerinden edilen 8338 izolatın duyarlılıkları incelendiğinde; gram negatif üropatojenlerin %1.25'inde GSBL üretimi saptanmıştır (107).

Toplum kökenli GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile gelişen infeksiyonların irdelendiği ülkemizde yapılan çalışmalarda sıklıkla izole edilen suş *E. coli* olup GSBL oranları; %3.4 ile %36.7 arasında değişmektedir(30-36). En sık tespit edilen GSBL tipi CTX-M-15 tir.

Ülkemizde idrar kültürlerinden elde edilen *E. coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumunun değerlendirildiği meta-analizde toplum kaynaklı izolatlarda

GSBL oranı %15.2 olarak tespit edilmiştir (24). Aynı çalışmada yıllara göre nitrofurantoin ve piperasiline dirençte azalma, siprofloksasin, sefepim, trimetoprim-sulfametoksazole direnç ve GSBL oranlarında artma izlenmiştir. Siprofloksasin, sefepim direnci ve GSBL oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Özetle; son yıllarda dünyada GSBL üreten bakterilerin durumu dramatik olarak değişmiş olup, GSBL üretimi en sık toplum kökenli *E. coli* suşlarında olmaktadır ve CTX-M enzimi yaygın olarak üretilmektedir. Bu izolatlar başlıca toplumdan gelen üriner sistem infeksiyonu olan hastalardan izole edilmektedir. Ayrıca toplumda sağlık bakımı ile ilişkisi olan kişilerde de GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonların sıklığı artmaktadır. Bu infeksiyonların tedavisindeki güçlükler nedeniyle toplum kökenli GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonların epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için birçok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Toplum kökenli infeksiyonların tedavisi çoğunlukla empirik olarak yapılmaktadır. GSBL üreten bir mikroorganizma ile infekte hastalarda geniş spektrumlu bir beta-laktam antibiyotik ile tedavi risklidir, antibiyotik duyarlılık test sonuçları ne olursa olsun bu izolatların tüm geniş spektrumlu beta-laktamlara dirençli olarak kabul edilmesi yerinde olur (108). Diğer yandan bu enzimleri kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok beta-laktam dışı antibiyotiğe karşı direnç genlerini de taşımaktadırlar. Dolayısıyla GSBL taşıyan bakterilerde başta aminoglikozidler, olmak üzere florokinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir

(108). Toplum kökenli infeksiyonlara neden olan Enterobacteriaceae üyelerinin tedavisinde ilk aşamada bu ilaçlar önerilmektedir. GSBL üretimi klinik yanıtı olumsuz etkilemekte ve GSBL üreten bakterilere bağlı bakteriyemide mortalite artmaktadır. Bilindiği gibi uygunsuz antibiyotik tedavisi, tedavi başarısızlığına ve mortalite artışına neden olmaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinin ne kadar önemli ve tedavi seçeneklerinin ne kadar kısıtlı olduğunu görmekteyiz.

2.6. Fekal kolonize olan *E. coli*, *Klebsiella* spp. direnç oranları

Bu güne kadar çeşitli çalışmalarda GSBL üreten bakteriler ile fekal kolonizasyon sıklığı ve risk faktörleri değerlendirilmiştir. Lübnan'da 2005 yılında Moubareck C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da; yoğun bakıma kabul edilen hasta grubunda kabulde, sonrasında periyodik olarak takiplerinde, yoğun bakımda çalışan sağlık personeline ve sağlıklı gönüllülerde GSBL üreten Enterobacteriaceae spp.fekal kolonizasyonu araştırılmıştır. Tüm izolatlarda GSBL üreten *E. coli* sıklığı %77(56/72), *K. pneumoniae* sıklığı %12.5 (9/72) olarak tespit edilmiştir (40).

İspanya'da Valverde ve arkadaşlarının yaptığı 1991 ve 2003 yılları arasında GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. fekal kolonizasyon prevalasındaki değişimini saptanmasını hedefleyen çalışmaya 386 ayaktan ve yatarak takip edilen hasta grubu ile 108 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir (39). 2003 yılında tespit edilen tüm izolatlarda GSBL üreten *E. coli* sıklığı %87.5 (28/32) olarak bildirilmiştir.

Madagaskar’da Herindary ve arkadaşlarının farklı sosyoekonomik düzeydeki hasta gruplarına poliklinik hizmeti veren üç sağlık merkezinde yaptığı çalışmada *E. coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranları %63 (31/49), *K. Pneumoniae* suşlarında %28 (14/49)’dır (29).

Sasaki ve arkadaşlarının yaptığı Tayland’da sağlıklı gönüllülerde GSBL sıklığının araştırıldığı çalışmada; *E. coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranları %85.1 (74/141), *Klebsiella* spp. suşlarında %5.7 (5/141)’dır (109).

Ülkemizde Kurt Azap ve arkadaşları yatan ve poliklinik takibinde olan hastalardan alınan gaita veya rektal sürüntü örneklerinde (sırasıyla yatan ve poliklinikte takip edilen hasta sayısı; 133/ 735) GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. fekal kolonizasyonu ve risk faktörleri araştırmıştır. Çalışmada GSBL pozitif *E. coli* ve *Klebsiella* spp. sıklığı poliklinikte takip edilen hastalarda %15.2 (121/795), yatan hastalarda % 47.3(63/133) olarak raporlanmıştır (110).

2.7. Sağlık çalışanlarının dirençli bakteriler ile fekal kolonizasyonu

Günümüzde tüm dünyada özellikle hastanelerde çok ilaca karşı direnç gösteren bakteriler giderek artan bir problem haline gelmiştir. Çok ilaca karşı direnç gösteren bakteriler ile kolonizasyon hastanede yatan hastalarda olduğu kadar sağlık çalışanlarında da önemlidir. Sağlık çalışanlarının kolonizasyonu hastalar arası çapraz bulaş sebepleri olabilir ve bu mikroorganizmalar ile gelişebilecek infeksiyonların duyarlı suşlara göre yüksek mortalite oranları nedeniyle endişe vericidir. Ayrıca sağlık çalışanlarında genel popülasyona göre bu

mikroorganizmalar ile kolonizasyon ve dolayısıyla gelişebilecek infeksiyonlar açısından daha yüksek risk altındadır.

Clostridium difficile ve vankomisin dirençli *Enterococcus* spp. gastrointestinal sisteme kolonize olan önemli nozokomiyal patojenlerdir. Sağlık çalışanları sıklıkla infekte hastalar ve kontamine yüzeylere temas sonrası bu mikroorganizmalar ile kolonize olurlar. Bu güne kadar çeşitli çalışmalarda sağlık çalışanlarının dirençli bakteriler ile kolonizasyonu araştırılmıştır. Sağlık çalışanlarının *Clostridium difficile* ile fekal kolonizasyon oranları %0.8 ile 15 arasında değişmektedir (110-113). Vankomisin dirençli *Enterococcus* spp. ile fekal kolonizasyon oranları ise %2 ile 9.5 aralığında değişmektedir (114-116). Fekal GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp sıklığı ise yurtdışı yayınlarda 3.4 ile %14.5 aralığında tespit edilmiştir (40-42). Ülkemizde bu konu sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Bir pediatri kliniğinde GSBL üreten *K. pneumoniae* infeksiyonları risk faktörlerini belirlemek için yapılan vaka-kontrol çalışmasında sağlık çalışanlarının ellerinden alınan surveyans kültürlerinde %6.77(8/112) olarak tespit edilmiştir (117). Bayramoğlu ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı bir çalışmada %5.9 (1/17) sıklığında fekal seftazidim dirençli *K. oxytoca* kolonizasyonu saptanmıştır (43).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta grubu

Çalışma için 15.03.2013 tarihinde etik kurul onayı (Karar no:86) alındı. Çalışmanın hazırlık aşamasında power analizi yapılarak%95 güven aralığında; GÜTF Hastanesinde çalışan, hasta teması olan 2600sağlık çalışanının 255'ine ulaşılması gerektiği hesaplandı. Çalışmaya 01Nisan 2013 ve 31Mart 2014 tarihleri arasında GÜTF Hastanesinde çalışan hasta teması olan 255 sağlık çalışanı dahil edildi. Kontrol grubu olarak Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinetarama veya bağışıklama danışmanlığı için başvuran 255 asemptomatik sağlıklı birey belirlendi.

3.2. Çalışma planı

3.2.1. Dahil edilme kriteri

18 yaş üzeri sağlık çalışanları ve asemptomatik sağlıklı bireyler

3.2.2. Dışlama kriteri

Sağlık çalışanı;

Hasta teması olmayan sağlık çalışanları (idari personel, sekreter vb.)

Asemptomatik sağlıklı birey;

Enfeksiyon polikliniğine başvuran enfeksiyon tanı ve tedavisi yapılan hastalar

Son 90 gün içerisinde 48 saati geçen hastane yatışı öyküsü varlığı

3.2.3. Hasta verilerinin toplanması

Veriler katılımcılardan gönüllü onam formu alınarak anamnez, dosya bilgileri ve tıbbi kayıtları incelenerek toplanmıştır. Elde edilen veriler hazırlanan çalışma formalarına kaydedilmiştir.

Sağlık çalışanlarında kaydedilen veriler aşağıdadır:

1.Yaş,

2. Cinsiyet,

3. Diabetes mellitus (DM),

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH),

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH),

Hipertansiyon (HT),

Malignite,

İmmüsupresif tedavi öyküsü,

4. Son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı (endikasyon, etken madde),

5. Son 90 gün içinde çalıştığı bölüm ve görevi,

6. İnvazif uygulama varlığı ve tipi (major-cerrahi girişim, minör girişim). Endo-kolonoskopik işlemler majör girişim, abdominal cerrahi majör cerrahi girişim olarak tanımlandı.

7. Hasta bakımı ve hasta sıvılarıyla temas varlığı,

Major-cerrahi girişim ve hasta bakımı, hasta sıvılarıyla temas ‘riskli temas’ olarak tanımlandı.

8. Günlük hasta teması sıklığı,

9. Yoğun bakımda hasta teması varlığı.

Kontrol grubunda kaydedilen veriler aşağıdadır:

1. Yaş,

2. Cinsiyet,

3. DM, KOAH, KBH, malignite, HT, immunsupresif tedavi öyküsü,

4. Son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı (endikasyon, etken madde),

5. Evde yara bakımı yapılan hasta varlığı

6. Evde dirençli bakteri ile kolonize/infekte hasta varlığı,

7. Ayaktan hemodializ, kemoterapi gibi sağlık hizmeti ilişkisi varlığı.

3.2.4. Çalışmaya alınan örneklerin toplanması

Katılımcılardan steril transport swaba alınan taze rektal sürüntü örnekleri bekletilmeden Enfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarına ulaştırıldı.

3.2.5. Kùltür ve Bakteri Tanımlaması

Katılımcılardan alınan rektal sürüntü örneklerikoyun kanlı agar (Salubris, Türkiye) ve EMB agar (Salubris, Türkiye) besiyerlerine ekimleri yapılarak 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında gram negatif basil veya kokobasil morfolojisinde ve oksidaz negatif olan bakterilerin tanımlamaları, biyokimyasal özelliklerine (sitrat kullanımı, glikoz, laktoz, süktroz fermentasyonu, indol ve üre hidrolizi, hareket aktiviteleri) göre yapıldı (118). Bu şekilde tanımlanamayan bakteriler için ise BBLCrystal Identification Systems E/NF (Becton Dickinson, Amerika) tanımlama kiti kullanıldı. *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. Oxytoca* olarak tanımlanan suşlar çalışmaya alındı.

3.2.6. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi

Çalışmaya alınan susların 0.5 Mc Farland bulanıklığa eşdeğer olarak serum fizyolojik içinde süspansiyonları hazırlandı. Bu süspansiyon Mueller Hinton (MHA) agar (Salubris, Türkiye) yüzeyine ekildi. Elde edilen tüm izolatların antibiyotik duyarlılık testleri, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapıldı. Plaklar 18-24 saat 35°C’de inkübe edildikten sonra antibiyotiklere ait inhibisyon zon çapları ölçüldü .

Antibiyotik duyarlılık testlerinde siprofloksasin (CIP, 5µg), amoksisilin-klavulanik asit (AMC, 20/10 µg), piperasilin- tazobaktam (TZP, 100/10 µg), amikasin (AK, 30 µg), trimetoprim-sulfametoksazol (SXT, 1.25/23.75µg), meropenem (MEM, 10 µg), ertapenem (ETP, 10 µg), fosfomisin (FF, 50 µg), sefotaksim (CTX, 30µg), seftazidim (CAZ, 30 µg) diskleri (BIOANALYSE, Türkiye) sefotaksim-klavulanikasit ve seftazidim-klavulanikasit E-test stripleri (ABBIODISK,İsveç) kullanıldı. Çalışmada kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 (GSBL (-)) ve *K. pneumoniae* ATCC 700603 (GSBL (+)) standart suşları kullanıldı.

Genişlemiş Spektrumlu Beta- Laktamaz (GSBL) Varlığının Gösterilmesi

CLSI önerilerine göre GSBL pozitifliği açısından sefotaksim disk zon çapı ≥ 27 mm, seftazidim disk zon çapı ≥ 22 mm olan suşlar tarama testi olumlu kabul edildi. GSBL tarama testi olumlu olan 24 adet suşa E- test yöntemi ile GSBL doğrulama testi yapıldı. Bunun için bir ucunda seftazidim/sefotaksim, diğer ucunda seftazidim/sefotaksim ve klavulanik asit bulunan E-test stripleri kullanıldı. Seftazidim/sefotaksim ve seftazidim/sefotaksim -klavulanik asit minimal inhibitör konsatrasyon (MİK) değerleri birbiriyle oranlandığında MİK değerinde sekiz kat ve daha fazla azalma olması GSBL pozitifliği olarak değerlendirildi (119).

3.2.7.İstatistiksel analiz

İstatistiksel değeriendirme SPSS (Versiyon 15.0) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değiskenler bakımından gruplar arası farklılıklar Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

GSBL pozitifliğini belirleyen faktörleri ortaya koymak amacıyla tekli karşılaştırmalarda $p < 0.25$ istatistiksel veya klinik anlamlılığa sahip uygun bir lojistik regresyon modeli arandı. Ancak GSBL pozitiflik sayısının çok düşük düzeylerde olması, sağlık çalışanlarında daha düşük bir düzeyde görülmesi gibi sebeplerle anlamlı bir model tespit edilemedi.

4.BULGULAR

4.1. Katılımcıların özellikleri

Çalışmamıza 255 sağlık çalışanı ve kontrol grubu olarak 255 asemptomatik sağlıklı birey olmak üzere toplam 510 kişi katıldı.

Sağlık çalışanlarının yaş ortalaması 41.35; kadın cinsiyet oranı %72.9, erkek cinsiyet oranı %27.1 idi Kontrol grubunun yaş ortalaması 32.9; kadın cinsiyet oranı %62.4, erkek cinsiyet oranı %37.6 idi (Tablo1.).

Tablo1. Sağlık çalışanı ve kontrol grubunun tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

Değişken	Sağlık çalışanı		Kontrol grubu	
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
Cinsiyet				
Kadın	186	%72.9	159	%62.4
Erkek	69	%27.1	96	%37.6
DM				
Var	6	%2.4	28	%11
Yok	249	%97.6	227	%89
KBH				
Var	-	-	6	%2.4

Yok	255	%100	249	%97.6
HT				
Var	6	%24	48	%18.8
Yok	249	%97.6	207	%81.2
KOAH				
Var	1	%0.4	7	%2.7
Yok	254	%99.6	248	%97.3
Malignite				
Var	-	-	8	%3.1
Yok	255	%100	247	%96.9
İmmünsüpresyon				
Var	-	-	9	%3.5
Yok	255	%100	246	%96.5
Son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı				
Var	32	%12.5	40	%15.7
Yok	223	%87.5	215	%84.3

4.2. İzole edilen bakterilerin katılımcı tipine göre GSBL dağılımı

Sağlık çalışanlarında GSBL pozitiflik oranı %3.1, kontrol grubunda GSBL pozitiflik oranı %5.1 olarak tespit edildi (Tablo2).

Tablo2. Katılımcı tipine göre GSBL oranlarının dağılımı

Rektal sürüntü örneğinde üreme				
Katılımcı tipi	GSBL pozitif	GSBL negatif	TOPLAM	P değeri
	Sayı(yüzde)	Sayı(yüzde)		
Sağlık çalışanı	13(%5.1)	242(%94.9)	255	0.265
Kontrol grubu	8(%3.1)	247(%96.9)	255	

4.3. Sağlık çalışanı ve kontrol grubunun tanımlayıcı özelliklerine göre GSBL dağılımı

Sağlık çalışanlarındaki komorbidite varlığı ile GSBL pozitifliği arasındaki ilişki karşılaştırıldığında DM varlığı ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.176 > 0.05$). HT, malignite, immunsupresyon ve KBH tespit edilmediği için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Cinsiyet farklılığı ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.0894 > 0.05$). Oransal olarak kadın cinsiyette GSBL pozitifliği daha fazla saptandı (Tablo-4.3). Son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.065 > 0.05$). GSBL pozitifliği olanlarda son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı oransal olarak daha fazlaydı (Tablo3.).

Tablo3. Sağlık çalışanlarının tanımlayıcı özelliklerine göre GSBL oranları

Rektal sürüntü örneğinde üreme				
Değişken	GSBL pozitif	GSBL negatif	TOPLAM	P değeri
	Sayı(yüzde)	Sayı(yüzde)		
Cinsiyet				
Kadın	6 (%3.2)	180 (%96.8)	186	0.894
Erkek	2 (%2.9)	67 (%97.1)	69	
DM				
Var	1 (%16.7)	5(%83.3)	6	0.176
Yok	7 (%2.8)	242(%97.2)	249	
KBH				
Var	–	–	–	*
Yok	8 (%3.1)	247 (%96.9)	255	
HT				
Var	–	6 (%2.4)	6	1.000
Yok	8(%3.2)	241 (%96.8)	249	
KOAİ				

Var	–	1 (%0.4)	1	1.000
Yok	8 (%3.2)	246 (%96.8)	254	
Malignite				
Var	–	1(%0.4)	1	1.000
Yok	8 (%3.2)	246 (%96.8)	254	
İmmünsüpresyon				
Var	–	–	0	*
Yok	8 (%3.1)	247 (%96.9)	255	
Son 90 gün antibiyotik kullanımı				
Var	3 (%9.4)	29 (%90.6)	32	0.065
Yok	5 (%2.2)	218 (%97.8)	223	

* HT, malignite, immünsüpresyon, KOAH ve KBH tespit edilmediği için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Kontrol grubunda komorbidite varlığı ile GSBL pozitifliği arasındaki ilişki karşılaştırıldığında DM, HT, malignite, immunsüpresyon varlığı ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p \geq 0.05$). KOAH ve KBH tespit edilmediği için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Cinsiyet farklılığı ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki saptanmadı ($p= 0.0894>0.05$). Oransal olarak erkek cinsiyette GSBL pozitifliği daha fazla saptandı. Son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı olanlarda GSBL pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.001<0.05$) (Tablo4.).

Tablo4. Kontrol grubunun tanımlayıcı özelliklerine göre GSBL oranları

Rektal sürüntü örneğinde üreme				
Değişken	GSBL pozitif	GSBL negatif	TOPLAM	P değeri
	Sayı(yüzde)	Sayı(yüzde)		
Cinsiyet				
Kadın	5 (%3.1)	154 (%96.9)	159	0.06
Erkek	8 (%8.3)	88 (%91.7)	96	
DM				
Var	2 (%7.1)	26 (%92.9)	28	>0.05
Yok	11 (%4.8)	216(%95.2)	227	
KBH				
Var	–	6 (%2.5)	6	1.000
Yok	13(%5.2)	236 (%94.8)	249	

HT				
Var	3 (%6.3)	45 (%93.7)	48	0.716
Yok	10 (%4.8)	197 (%95.2)	207	
KOAİ				
Var	–	7 (%2.9)	7	1.000
Yok	13 (%5.2)	235(%94.8)	248	
Malignite				
Var	1 (%12.5)	7 (%87.5)	8	0.0346
Yok	12 (%4.9)	235 (%95.1)	237	
İmmünsüpresyon				
Var	2 (%22.2)	7 (%77.8)	9	0.07
Yok	11 (%4.5)	235 (%95.5)	246	
Son 90 gün antibiyotik kullanımı				
Var	7 (%17.5)	33 (%82.5)	40	<0.01
Yok	6 (%2.8)	209 (%97.2)	215	

4.4. Kontrol grubunun son 90 gün içinde kullandığı antibiyotik türüne göre GSBL dağılımı

Son 90 gün içinde kullanılan antibiyotik tipi ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.219>0.05$)(tablo5.). GSBL pozitif üreme saptanan katılımcıların son 90 gün içinde %45.5'inin siprofloksasin, %13.3'ünün amoksisilin-klavulanat kullandığı tespit edildi.

Tablo5. Son 90 gün içinde kullanılan antibiyotik türüne göre GSBL oranları

Rektal sürüntü örneğinde üreme				
	GSBL pozitif GSBL negatif		TOPLAM	P değeri
	Sayı(yüzde)	Sayı(yüzde)		
Amoksisilin-klavulonat	2 (%13.3)	13 (%86.7)	15	0.219
Siprofloksasin	5 (%45.5)	6 (%54.5)	11	
Levofloksasin	0	2 (%100)	2	
Fosfomisin	0	1 (%100)	1	
Bilmiyor	0	7 (%100)	7	
Teikoplanin	0	2 (100)	2	
Piperasilin-tazobaktam	0	1 (%100)	1	
Sefiksim	0	2 (%100)	2	
TOPLAM	7(%17.5)	33 (%82.9)	40	

4.5. Sağlık çalışanlarının çalıştığı üniteye göre GSBL dağılımı

Sağlık çalışanlarının çalıştığı ünite ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı ($p = >0.05$ (tablo6.). GSBL pozitifliği saptanan bölümler ve oranları sırasıyla acil servis %5 (1/20), enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji servisi %6.9 (2/29), genel dahiliye servisi %7.7 (1/13), koroner yoğun bakım ünitesi %10 (1/10), genel cerrahi yoğun bakım ünitesi %11.1 (1/9), nefroloji servisi %14.3 (1/7), fizik tedavi ve rehabilitasyon servisi %100 (1/1) olarak tespit edildi.

Tablo6. Sağlık çalışanlarında çalışılan üniteye göre GSBL oranları

Rektal sürüntü örneğinde üreme				
	GSBL pozitif	GSBL negatif		
	Sayı(yüzde)	Sayı(yüzde)	TOPLAM	P değeri
Dahili üniteler	5 (%3.7)	131 (%96.3)	136	>0.05
Cerrahi üniteler	1 (%2.3)	42 (%97.7)	43	
Yoğun bakım üniteleri	2 (%2.6)	74 (%97.4)	76	

4.6. Sağlık çalışanlarının görev tipine göre GSBL dağılımı

Sağlık çalışanlarının görev tipine ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($P = >0.05$) (tablo7.).

Tablo7. Sağlık çalışanlarının görev tipine göre GSBL oranları

Rektal sürüntü örneğinde üreme				
	GSBL pozitif	GSBL negatif		
	Sayı(yüzde)	Sayı(yüzde)	TOPLAM	P değeri
Doktor	2 (%3.8)	51 (%96.2)	53	0.924
Hemşire	5(%4)	121 (%96)	126	
Hasta bakıcı	1 (%2)	50 (%98)	51	
Sağlıkteknisyeni	0	2 (%100)	2	
Temizlikgörevlisi	0	22 (%100)	22	
Diyetisyen	0	1 (%100)	1	
Toplam	8(%3.1)	247 (%96.8)	255	

4.7. Sağlık çalışanlarının hasta temasına göre GSBL dağılımı

Sağlık çalışanlarının riskli girişim olarak tanımlanan girişimleri ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($P = >0.05$). Ancak günlük hasta teması arttıkça GSBL pozitifliğinin arttığı tespit edildi (tablo8).

Tablo8. Sağlık çalışanlarının hasta temasına göre GSBL oranları

Rektal sürüntü örneğinde üreme				
	GSBL pozitif	GSBLnegatif		
	Sayı(yüzde)	Sayı(yüzde)	TOPLAM	P değeri
İnvazif girişim				
Var	8 (%4.4)	175 (%95.6)	183	0.110
Yok	–	72 (%100)	72	
Majorcerrahi girişim				
Var	–	13 (%100)	13	1.000
Yok	8 (%3.3)	234 (%96.7)	242	

Minör girişim				
Var	8 (%4.4)	174 (%95.6)	182	0.110
Yok	–	73 (%100)	73	
Hasta bakımı – sıvılarıyla temas				
Var	8 (%3.4)	228 (%96.6)	236	>0.05
Yok	–	19 (%100)	19	
Günlük temas sıklığı				
<1	–	5 (%100)	5	0.246*
1-5	–	31 (%100)	31	
5-10	2 (%3)	65 (%97)	67	
>10	6 (%3.9)	146 (%96.1)	152	
Yoğun bakımda hasta teması				
Var	5 (%4.1)	117 (%95.9)	122	>0.05
Yok	3 (%2.3)	130 (%97.7)	133	

* Hasta teması arttıkça GSBL pozitifliğinin arttığı tespit edildi.

4.8. Sağlık çalışanlarında izole edilen suşların GSBL dağılımı

Sağlık çalışanlarından izole edilen suşların GSBL pozitifliği *E. coli*'de %1.6, *K. pneumoniae*'da %33.3, *K. oxytoca*'da %50 olarak tespit edildi (tablo9.).

Tablo9. Sağlık çalışanlarında izole edilen suşların GSBL oranları

	Rektal sürüntü örneğinde üreme	
	GSBL pozitif	GSBL negatif
	Sayı(yüzde)	Sayı(yüzde)
<i>E. coli</i> n=245	4 (%1.6)	241 (%98.4)
<i>K.pneumoniae</i> n=6	2 (%33.3)	4 (%66.7)
<i>K.oxytoca</i> n=4	2 (%50)	2 (%50)

4.9. Kontrol grubunda izole edilen suşların GSBL dağılımı

İzole edilen suşlarda GSBL pozitifliği *E. coli*'de %4.3, *K. pneumoniae*'da %11.1, *K. oxytoca*'da %33.3 olarak tespit edildi (tablo10.).

Tablo10. Kontrol grubunda izole edilen suşların GSBL oranları

	Rektal sürüntü örneğinde üreme	
	GSBL pozitif	GSBL negatif
	Sayı(yüzde)	Sayı(yüzde)
<i>E.coli</i> n=234	10 (%4.3)	224 (%95.7)
<i>K. pneumoniae</i> n=18	2 (%11.1)	16 (%88.9)
<i>K.oxytoca</i> n=3	1 (%33.3)	2 (%50)

4.10. İzole edilen tüm suşların çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun dağılımı

İzole edilen 510 suшта en yüksek direnç oranları kotrimaksazol, amoksisilin-klavulonat, siprofloksasin'e karşı tespit edildi. Direnç oranları sağlık çalışanlarında sırasıyla %18.8, %14.9, %14.5; asemptomatik sağlıklı bireylerde sırasıyla %17, %16, %25 olarak tespit edildi (tablo11.).

Tablo11. İzole edilen tüm suşlarda antibiyotik direnç oranları

	Sağlık çalışanı		Asemptomatik sağlıklı birey	
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
Fosfomisin	12	%4.7	6	%2.4
Siprofloksasin	37	%14.5	25	%9.8
Kotrimoksazol	48	%18.8	17	%6.7
Amoksisilin-klavulanat	38	%14.9	16	%6.3
Sefotaksim	15	%5.9	8	%3.1
Piperasilin-tazobaktam	2	%0.8	1	%0.4
Ertapenem	-	-	—	—
Meropenem	-	-	—	—
Amikasin	1	%0.4	—	—

5. TARTIŞMA

Sağlık çalışanları dirençli bakteriler ile kolonizasyon açısından genel popülasyona göre daha yüksek risk altındadır. Sağlık çalışanının dirençli bakteriler ile kolonizasyon sonucu ya da geçici olarak ellerinde taşıması suretiyle nozokomiyal infeksiyonlarda kaynak oluşturabildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak sağlık çalışanlarında GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile fekal kolonizasyon sıklığı ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu konu ile ilgili dünyada yapılmış bazı çalışmalarda oranlar %3.4-14.5 arasında değişmektedir (40-42).2005 yılında Lübnan’da Moubareck ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada,yoğun bakımda çalışan sağlık personeline GSBL üreten Enterobacteriaceae ile fekal kolonizasyon sıklığı %3.4 (2/58) olarak saptanmıştır (40).

Sağlık çalışanlarında GSBL üreten Enterobacteriaceae spp.ile fekal kolonizasyon sıklığı ile ilgili yakın zamanda yapılan iki çalışma söz konusudur. Bu çalışmalardan birincisi olan March ve arkadaşlarının İngiltere’de uzun süreli iki bakım tesisi ve bir tane geriatrik akut bakım tesisi sakinleri ve personelinin, alınan infeksiyon kontrol önlemleri sonrası dört yıllık periyotta değişen çoklu dirençli bakteri kolonizasyonun değerlendirildiği çalışmada; değişen risk faktörlerinin yanısıra sağlık personeline verilen hijyen eğitimi ile hem sağlık personelinin hemde bakım verilen kişilerde kolonizasyon oranlarının azaldığı belirtilmiştir. Doktor ve hemşire grubunun katıldığı çalışmada sağlık çalışanlarının GSBL üreten Enterobacteriaceae spp.ile fekal kolonizasyon sıklığının %14.5’ten %5.2’ye gerilediği belirtilmiştir (41). Sağlık çalışanlarında

GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile fekal kolonizasyon sıklığı ile ilgili bir diğer çalışma Adler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (42). Aynı zamanda bu konuda yapılmış ilk çok uluslu özellikteki çalışmadır. Daha önce hastane infeksiyonu olarak karşımıza çıkan ve salgınlara neden olabilen GSBL üreten Enterobacteriaceae spp'nin toplum kaynaklı infeksiyonlarda da etken olarak tespit edilmesinde geçiş yolu olarak hastanede yatan hastalara bakım veren sağlık personeli ile hastaların aile üyelerinin etkin olabileceği fikrinden yola çıkan bu çalışma İsrail, İtalya, Fransa ve İspanya'nın katıldığı beş farklı rehabilitasyon merkezinde gerçekleştirilmiştir. GSBL üreten Enterobacteriaceae ile kolonize hastalar, onların aile üyeleri ve sağlık hizmeti veren sağlık personelinin GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile fekal kolonizasyon sıklığının araştırıldığı çalışmada; sağlık personelinin fekal kolonizasyon risk faktörleride araştırılmıştır. Toplam 1001 sağlık çalışanının katıldığı çalışmada GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile fekal kolonizasyon sıklığı %3.5 (35/1001) olarak belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda GSBL Moubareck C.ve Adler A.'nın yapmış olduğu çalışmalar ile uyumlu olarak sağlık çalışanlarındaki GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. ile fekal kolonizasyon sıklığı %3.1 (8/255) olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (%5.1, 13/255) (P=0.265). Kontrol grubu olarak oluşturulan popülasyonda ki fekal kolonizasyon oranı çalışmamızda %5.1 olarak saptanmıştır. Ülkemizde toplumda yapılmış olan çalışmadan daha düşük tespit edilmiştir. Ülkemizde Kurt Azap ve arkadaşları tarafından yapılan, 735 poliklinik takibinde

olan hastalardan alınan gaita veya rektal sürüntü örneklerinde GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. fekal kolonizasyonu ve risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada, poliklinikte takip edilen hastalarda GSBL pozitiflik sıklığı %15.2 olarak yüksek oranlarda saptamışlardır (37). Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızda yer alan dışlama kriteri olan son 90 gün içinde 48 saatten fazla hastane yatışı ile infeksiyon tanı ve tedavisinin yapılması dışlama kriteri olarak alınmamıştır (37). Dünyadaki sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda fekal kolonizasyon oranları yıllara ve ülkelere göre değişmekle birlikte %3.7-58.2 olarak değişmektedir (39,109).

Adler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile fekal kolonizasyonu açısından risk faktörleri araştırılmış; hastaya direk temas varlığı, temas sıklığı (saat/ hafta), temas tipi (hastanın çevresi, sekresyonları ile temas), verilen bakım hizmetinin tipidir (beslenme, banyo, giyinme, yara bakımı hizmeti, santral venöz kateter bakımı). Beslenme hizmeti ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (42). Bizim çalışmamızda da invazif girişim varlığı, yapılan girişimin majör-cerrahiya da minörolması, hasta bakımı ve hasta sınırlarıyla temas varlığı, günlük temas sıklığı, yoğun bakımda hasta teması varlığı, günlük el dezenfektanı ve/ veya el yıkama sıklığı olası risk faktörleri olarak irdelendi. GSBL pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($P>0.05$). Ancak günlük hasta teması sayısı arttıkça GSBL pozitiflik oranlarında artış tespit edildi. Riskli girişimler tanımı içerisinde yeralan hasta bakımı veren ve hasta sınırlarıyla temas eden, günlük hasta teması fazla olan sağlık çalışanlarında GSBL pozitifliği tespit edildi. Günlük hasta teması

sayısı arttıkça GSBL pozitiflik oranlarında artışın tespit edilmesi standart enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun önemine dikkat çekmektedir. GÜTF Enfeksiyon Kontrol Komitesinin hastanemizde bir yoğun bakım ünitesinde sağlık çalışanlarının el hijyenine uyumunu gözlemsel olarak değerlendirdiği çalışmada; el hijyenine genel uyum oranı hasta teması sonrası %37.89 olarak tespit edilmiştir. El hijyeni için tercih edilen yöntemin ise sıklıkla alkol bazlı el dezenfektanı ile el ovma olduğu saptanmıştır.

Adler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlık çalışanlarının görev tipine göre GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile fekal kolonizasyon oranları; hemşire grubunda %4.5 (13/288), temizlik personeli grubunda %5.5 (2/37) olarak tespit edilmiştir(42).Bizim çalışmamızda da sağlık çalışanlarının görev tipine göre GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.924>0.05$). Ancak GSBL pozitifliği hasta temasının daha fazla olduğunun tahmin edildiği görev grubunda (doktor, hemşire, hastabakıcı) saptandı. Sağlık çalışanının son 90 gün içinde çalıştığı ünite (dahili, cerrahi üniteler, yoğun bakım üniteleri) ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı ($p=>0.05$).

Cinsiyet ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmamakla beraber bizim çalışmamızda sağlık personeli grubunda kadın cinsiyet GSBL pozitiflik oranı daha fazla olarak bulunmuştur ($P=0.894$). Kontrol grubunda ise GSBL pozitifliği erkek cinsiyette oransal olarak daha fazla olarak saptanmıştır. Ancak literatürde bu konu ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda GSBL üreten bakterilerle fekal kolonizasyon tespit edilen sağlık çalışanlarında

DM varlığı ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0.176$). KOAH, HT, malignite, immunsupresyon, kronik böbrek hastalığı tespit edilemediği için değerlendirme yapılamadı.

Son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0.065$). GSBL pozitifliği olanlarda son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı oransal olarak daha fazla tespit edildi (%9.4, 3/32). Bunun sebebinin sağlık çalışanlarının doğru endikasyon ve doğru sürede antibiyoterapi alması olabileceğini düşünmekteyiz. Kontrol grubunda ise antibiyotik kullanımı oranları sağlık çalışanlarından belirgin farklı olmamakla beraber son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.01$). Kontrol grubunda antibiyotik türü ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak GSBL pozitifliği olanlarda amoksisilin-klavulanat ve siprofloksasin kullanımı literatür ile uyumlu olarak daha fazlaydı (26). 2011 yılında Madagaskar'da ki yüksek fekal kolonizasyon prevalansı ile amoksisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol gibi antibiyotiklere reçetesiz olarak ulaşılabilmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımı sorumlu tutulmuştur (29). Kurt Azap ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada poliklinikte takip edilen hasta grubunda fekal kolonizasyon için tek bağımsız risk faktörü olarak son 90 gün içinde antibiyotik kullanımını tespit edilmiş, beta-laktam kullanımı ile GSBL pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (37). Ben-Ami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada penisilin, sefalosporin veya trimetoprim-

sulfametoksazol kullanımı ile GSBL salgılayan Enterobacteriaceae spp. kolonizasyonu arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur (38).

Adler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *E. coli* (%97.14, 34/35) baskın bakteri olarak (42). March ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da *E. coli* (%97.14, 34/35) baskın bakteri olarak saptanmıştır (%11.6, 8/69) (41). Bizim çalışmamızda da *E. coli* (%50, 4/8) baskın bakteri tipi olarak bulundu. Ayrıca bizim çalışmamızda *Klebsiella* türlerinde GSBL pozitifliği oransal olarak fazla saptandı. Sırasıyla *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*'da %33.3 (2/6), %50 (2/4) idi. Adler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Klebsiella* türü bakteri izole edilmemiştir (42). March ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Klebsiella* türlerinde GSBL pozitifliği *K. pneumoniae*' da %1.5 (1/69) olarak saptanmış, *K. oxytoca* suşu saptanmamıştır (41).

6. SONUÇ

1.Çalışmamızda sağlık çalışanlarında GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. ile fekal kolonizasyon sıklığı ve risk faktörleri araştırıldı. Fekal kolonizasyon sıklığı literatür ile uyumlu olarak %3.1 (8/255) olarak tespit edildi. Sağlık çalışanlarının fekal kolonizasyon sıklığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı tespit edilmedi. Bu sonuç, GÜTF Enfeksiyon Kontrol Komitesinin yapmış olduğu çalışma sonrası sağlık çalışanlarında, özellikle hasta teması sonrası el hijyeni oranlarının artması ve en sık tercih edilen yöntem olan alkol bazlı el dezenfektanı ile el ovma yönteminin etkinliğine dikkat çekmektedir.

2. Sağlık çalışanlarında; son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı ile GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. fekal kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamakla beraber, GSBL pozitifliği olanlarda son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanımı oransal olarak daha fazla tespit edildi. Kontrol grubunda ise antibiyotik kullanımı oranları sağlık çalışanlarından belirgin farklı olmamakla beraber son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Antibiyotik kullanımının GSBL oluşumu için etkisi göz önünde bulundurularak endikasyonsuz veya uygun olmayan antibiyotik kullanımından mutlaka kaçınılmalıdır.

3. Sağlık çalışanlarında günlük hasta teması sayısı arttıkça GSBL pozitiflik oranlarında artış tespit edildi. Yine GSBL pozitifliği hasta temasının daha fazla olduğunun tahmin edildiği görev grubunda (doktor, hemşire, hastabakıcı), riskli temasta bulunan sağlık çalışanlarında saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı

fark saptanmadı. Bu sonuç hastanede yatan hastalarda, sağlık alışanlarında ve toplumda GSBL reten Enterobacteriaceae spp. ile kolonizasyonu ayrıca sonrasında gelişebilecek infeksiyonların önlenmesinde sağlık çalışanlarının standart infeksiyon kontrol önlemlerine mutlak uyumunun gerekliliğine dikkat çekmektedir. Nozokomiyal GSBL reten Enterobacteriaceae spp. ile infeksiyon oranlarının yüksek olduğu hastanelerde alkol bazlı el dezenfektanın kolay ulaşılabilir olması, alkol bazlı el dezenfektanı ile el ovma yönteminin tercih edilmesi önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi 2012. S69-70, 91-92.
2. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(47). pii: 19044.
3. Falagas M.E, Karageorgopoulos D.E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Journal of Hospital Infection* 2009;73(4):345-54.
4. Pitout JD, Laupland KB. Extended spectrum beta-lactamase Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8(3):159-66.
5. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant beta-lactamases. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2013;1277: 84-90.
6. Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, et al. Resistance to cefotaxime and seven other beta-Lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a 3-year survey in France. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 ;36(8):1677-81.
7. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):557-84.
8. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, et al. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 1996;23(4):779-84.

9. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. Clin Infect Dis 1999;29(2):245-52.
10. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. J Antimicrob Chemother 1996;38(3):409-24.
11. Hanberger H, Diekema D, Fluit A, et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. J Hosp Infect 2001;48(3):161-76.
12. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). Diagn Microbiol Infect Dis 2014;78(4):443-8.
13. Nijssen S, Florijn A, Bonten MJ, et al. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more 5000 European Enterobacteriaceae isolates. Int J Antimicrob Agent 2004;24(6):585-91.
14. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. J Antimicrob Chemother 2007;60(5):1018-29.
15. Balode A, Punda-Poli V, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility of gram-negative and gram-positive bacteria collected from countries in Eastern

- Europe: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) 2004–2010. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(6):527-35.
16. Zarakolu P, Metan G, Haşçelik G, Akova M. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. strains isolated from blood cultures. *Mikrobiyol Bul* 2007;41(4):579-84.
17. Eraksoy H, Başustaoğlu A, Korten V, et al. Turkish MYSTIC Study Group. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey--a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *J Chemother* 2007;19(6):650-7.
18. Namıduru M, Karaoğlu I, Çam R, et al. Preliminary data of the Surveillance of Surgical Site infections at Gaziantep University Hospital. *J Infect Public Health* 2013;6(4):289-95.
19. Akkoyun S, Kuloğlu F, Tokuç B. Etiologic agents and risk factors in nosocomial urinary tract infections. *Mikrobiyol Bul* 2008;42(2):245-54.
20. Akyar I. Antibiotic resistance rates of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. strains isolated from urinary tract infections in a private hospital. *Mikrobiyol Bul* 2008 Oct;42(4):713-5.
21. Koksall F, Ak K, Kucukbasmacı O, Samastı M. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of extended-spectrum beta -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood cultures in an Istanbul University Hospital. *Chemotherapy* 2009;55(4):293-7.

22. Gür D, Gülay Z, Akan OA, et al. Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study. *Mikrobiyol Bul* 2008;42(4):537-44.
23. Gur D, Hascelik G, Aydin N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009;21(4):383-9.
24. Aykan SB, Ciftci IH. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):603-18.
25. Senbayrak Akcay S, Inan A, Cevan S, Ozaydin A, Cobanoglu N, Ozyurek SC, Aksaray S. Gram-negative bacilli causing infections in an intensive care unit of a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2014 May 14;8(5):597-604.
26. Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(3):163-7.
27. Rodriguez-Bano J, Navaro MD, Romero L. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new challenge. *Clin Infect Dis* 2006;43(11):1407-14.

28. Ho PL, W N Poon W, Loke SL, Leung STM, Chow KH, Wong WCR, Yip KS, Lai LE, Tsang KWT. Community emergence of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases among urinary *Escherichia coli* from women. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):140-4.
29. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima HE et al. Rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in community settings in Madagascar. *PLoS One* 2011;6(7):e22738.
30. Azap OK, Arslan H, Şerefhanoglu K, Colakoglu S et al. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(2):147-51.
31. Celik AD, Yulugkural Z, Kuloglu F, Eroglu C et al. CTX-M type extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* isolates from community acquired upper urinary tract infections at a university in the European part of Turkey. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(2):163-7.
32. Koçoğlu E, Karabay O, İnce Koç N, Özkardeş F, Yıldırım R. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. *Ankem Derg* 2007; 21: 5-9.
33. Ozden M, Kalkan A, Demirdag K, Kilic SS, Ozdarendeli A. Ciprofloxacin and co-trimoxazole resistance and extended spectrum beta-lactamase production in

Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2003;21(5):492-3.

34. Yumuk Z, Afacan G, Nicolas-Chanoine MH, et al. Turkey: a further country concerned by community-acquired *Escherichia coli* clone O25-ST131 producing CTX-M-15. J Antimicrob Chemother 2008;62(2):284-8.

35. Arman D, Ağalar C, Dizbay M, Tunçcan ÖG. et al. Community Acquired Lower Urinary Tract Infections in Primary Care: Causative Agents and Antimicrobial Susceptibility. Mediterr J Infect Microb Atimicrob 2012; 1:10.

36. Yilmaz E, Akalin H, Ozbey S, et al. Risk factors in community-acquired/onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* (abstract). J Chemother 2008;20(5):581-5.

37. Kurt Azap Ö, Arslan H, Özbalıkçı Karaman S, et al. Risk factor for fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* in the community. Turk J Med 2007;37(1): 31-38.

38. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. Clin Infect Dis 2006;42(7):925-34.

39. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, et al. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing

Enterobacteriaceae during non-outbreak situations in Spain. J Clin Microbiol 2004;42(10):4769-75.

40. Moubareck C, Daoud Z, Hakimé NI, Hamzé MJ Countrywide spread of community- and hospital-acquired extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-15)-producing Enterobacteriaceae in Lebanon. Clin Microbiol 2005;43:3309-13.

41. March A, Aschbacher R, Pagani E, Sleghe F, Soelva G, Hopkins KL et al. Changes in colonization of residents and staff of a long-term care facility and an adjacent acute-care hospital geriatric unit by multidrug-resistant bacteria over a four-year period. Scand J Infect Dis 2014 ;46(2):114-22.

42. Adler A, Baraniak A, Izdebski R, Fiett J, Salvia A, Samsó JV et al. A multinational study of colonization with extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthcare personnel and family members of carrier patients hospitalized in rehabilitation centres. Clin Microbiol Infect 2014;20(8):O516-23.

43. Bayramoğlu G, Esen Ş, Belet N, Hökelek M et al. Yenidoğan servisi personelinde dirençli bakterilerle kolonizasyon ve parazit araştırılması. ANKEM derg 2002;16(1):44-47.

44. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi 2012 Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyansı Sonuçları 2012;26.

45. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2008:246-48.
46. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(3):409-14.
47. Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2006;1;43 Suppl 2:S62-9.
48. Kim J, Lee JY, Kim SI, Song W et al. Rates of fecal transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients in intensive care units in Korea. *Ann Lab Med* 2014;34(1):20-5.
49. Levin BR. Minimizing potential resistance: a population dynamics view. *Clin Infect Dis* 2001 15;33(Suppl 3):161-9.
50. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, et al. Co-carriage of vancomycin-resistance enterococcus and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(2):105-8.
51. Birgand G, Armand-Lefevre L, Lolom I, et al. Duration of colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae after hospital discharge. *Am J Infect Control* 2013;41(5):443-7.

52. Titelman E, Hasan CM, Iversen A, Nauc  r P et al. Faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae is common 12 months after infection and is related to strain factors. Clin Microbiol Infect 2014;20:508-15.
53. Paterson DL, Bonomo R A. extended-spectrum beta-Lactamases: a Clinical Update. Clin Microbiol Rev 2005;18(4):657-86.
54. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. Multiple antibiotic-resistant Klebsiella and Escherichia coli in nursing homes JAMA 1999 10;281(6):517-23.
55. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. J Infect Dis 1996;174(3):529-36.
56. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, et al. Risk Factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamases producing bacteria and intensive care unit admission. Emerg Infect Dis 2007;13(8):1144-9.
57. Rodríguez-Ba  o J, López-Cerero L, Navarro MD et al. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology J Antimicrob Chemother 2008;62(5):1142-9.
58. Valverde A, Grill F, Coque TM, et al. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum-beta-lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. J Clin Microbiol 2008;46(8):2796-9.

59. Demir N. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta –laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması.Uzmanlık tezi. İstanbul: T.C Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,2006.

60.Medeiros AA.Beta-lactamases. Br Med Bull 1984;40(1):18-27.

61. Bush K Characterization of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1989;33(3):259-63.

62. Vural T. Beta-Laktamazlar. Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2003;1(2): 231-236.

63. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure.Antimicrob. Agents Chemother1995;39(6):1211-33.

64. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob. Agents Chemother 2010;54(3):969-76.

65. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, et al. Evolution of Plasmid-Coded Resistance to Broad-Spectrum Cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1985 ;28:302-7.

66. Quinn JP, Miyashiro D, Sahm D, Flamm R, Bush K. Novel plasmid-mediated beta lactamase (TEM-10) conferring selective resistance to ceftazidime and aztreonam in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother 1989 ;33(9):1451-6.

67. Gür D, Pitt TL, Hall LM, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of *Klebsiella* with extended-spectrum beta-lactamases at a Turkish university hospital. *J Hosp Infect* 1992 ;22(2):163-7.
68. Tassios PT, Gazouli M, Tzelepi E, et al. Spread of a *Salmonella* typhimurium Clone Resistant to Expanded-Spectrum Cephalosporins in Three European Countries *J Clin Microbiol* 1999;37(11):3774-7.
69. Shannon K, French G. Multiple-antibiotic-resistant *Salmonella* *Lancet* 1998 8;352(9126):490.
70. Bayramoglu G, Ozgumus OB, Kolayli F, et al. Molecular epidemiology, antimicrobial resistance and characterization of extended-Spectrum Beta-Lactamases of *Salmonella enterica* Serotype Paratyphi B Clinical Isolates. *Mikrobiyol Bul* 2014 ;48(2):191-200.
71. Şaban E. GSBL ve İBL yapan enterik bakteriler: klinik önemi, tedavi. *Ankem Dergisi* 2008; 22: 28-35.
72. Turner PJ. Extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2005 15;41(Suppl 4):273-5.
73. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003;47(4):273-95.

74. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremon A. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum beta-Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M Clin Microbiol Rev 2013;26(4):744-58.
75. Poirel L, Weldhagen GF, Naas T, et al. GES-2, a Class A Beta-Lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* with Increased Hydrolysis of Imipenem. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(9):2598-603.
76. Danel F, Hall LM, Duke B, Gur D, Livermore DM. OXA-17, a Further Extended-Spectrum Variant of OXA-10 Beta-Lactamase, Isolated from *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(6):1362-6.
77. Danel F, Hall LM, Gur D, Livermore DM. OXA-14, Another Extended-Spectrum Variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39(8):1881-4.
78. Marchandin H, Jean-Pierre H, De Champs C, et al. Production of a TEM-24 Plasmid-Mediated Extended-Spectrum Beta-Lactamase by a Clinical Isolate of *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrob Agents Chemother 2000;44(1):213-6.
79. Nordmann P, Naas T. Sequence Analysis of PER-1 extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* and comparison with class A beta-Lactamases Antimicrob Agents Chemother 1994;38(1):104-14.
80. Hall LM, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrob Agents Chemother 1993;37(8):1637-44.

81. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the Epidemiological Profile and Laboratory Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamases Clin Infect Dis. 2006 15;42(Suppl)4:153-63.
82. Gür D, Ünal S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Flora dergisi 1996; 3: 153-9.
83. Du B, Long Y, Liu H, et al. Extended-spectrum beta-lactamase -producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. Intensive Care Med 2002;28(12):1718-23.
84. Vahaboğlu HM, Mülazımoğlu L, Erdem İ, et al. Taksim Hastanesi'nde beta - laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin sürveyansı. Klimik Derg 1993;6:79-82.
85. Lucet JC, Chevret S, Decré D, et al. Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. Clin Infect Dis 1996;22(3):430-6.
87. De Champs C, Rouby D, Guelon D, et al. A case-control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1 (TEM-3) beta-lactamase. J Hosp Infect 1991;18(1):5-13.
88. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, 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.

89. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(1):53-8.
90. Morrissey I, Hackel M, Badal R, et al. A review of ten years of the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013;6(11):1335-46.
91. Kaya O, Akcam FZ, Gonen I, et al. Risk factors for bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a Turkish hospital. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7(7):507-512.
92. Cormican M, Morris D, Corbett-Feeney G, Flynn J. Extended spectrum beta-lactamase production and fluorquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;32(4):317-9.
93. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(1):52-9.
94. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1089-94.
95. Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum beta-

lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M genes. Clin Infect Dis 2004 15;38(12):1736-41.

96. Borer A, Gilad J, Menashe G, Peled N, Riesenber K, Schlaeffer F. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae strains in community-acquired bacteremia in Southern Israel. Med Sci Monit 2002;8(1):CR44-7.

97. Paterson DL. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Med 2006 ;119(Suppl 1):S20-8.

98. Bou G, Cartelle M, Tomas M, et al. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14 beta-lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. J Clin Microbiol 2002;40(11):4030-6.

99. Munday CJ, Whitehead GM, Todd NJ. Predominance and genetic diversity of community- and hospital-acquired CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in York, UK. J Antimicrob Chemother 2004;54(3):628-33.

100. Woodford N, Ward ME, Kaufman ME. Community ve hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. J Antimicrob Chemother 2004;54(4):735-43.

101. Calbo E, Romani V, Xercavins M, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 2006;57(4):780-3.

102. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Arch Intern Med 2008 22;168(17):1897-902.
103. Arpin C, Dubois V, Coulange L, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in community and private health care centers. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(11):3506-14.
104. Alobwede I, M'Zali FH, Livermore DM, Heritage J, Todd N, Hawkey PM. CTX-M extended-spectrum beta-lactamase arrives in the UK. J Antimicrob Chemother 2003;51(2):470-1.
105. Pournaras S, Ikonomidis A, Sofianou D, Tsakris A, Maniatis AN. CTX-M-type beta-lactamases affect community *Escherichia coli* treatment, Greece. Emerg Infect Dis 2004;10(6):1163-4.
106. Prats G, Mirelis B, Miró E, et al. Cephalosporin-resistant *Escherichia coli* among summer camp attendees with salmonellosis. Emerg Infect Dis 2003;9(10):1273-80.
107. Colodner R, Keness Y, Chazan B, Raz R. Antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in northern Israel. Int J Antimicrob Agents 2001;18(2):189-92.
108. Akova M. Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var. Ankem Derg 2004; 18: 98-103.

109. Sasaki T, Hirai I, Niki M, Nakamura T et al. High prevalence of CTX-M β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in stool specimens obtained from healthy individuals in Thailand J Antimicrob Chemother 2010 ;65(4):666-8.
110. Friedman ND, Pollard J, Stupart D, Knight DR et al. Prevalence of *Clostridium difficile* colonization among healthcare workers BMC Infect Dis 2013 4;13:459.
111. Kato H, Kita H, Karasawa T, Maegawa T et al. Colonisation and transmission of *Clostridium difficile* in healthy individuals examined by PCR ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis J Med Microbiol 2001 ;50(8):720-7.
112. van Nood E, van Dijk K, Hegeman Z, Speelman P et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* among HCW. Infect Control Hosp Epidemiol 2009 ;30(9):924-5.
113. McFarland LV, Stamm WE. Review of *Clostridium difficile*-associated diseases. Am J Infect Control 1986 ;14(3):99-109.
114. Abdel Rahman AT, Hafez SF, Abdelhakam SM, Ali-Eldin ZA et al. Antimicrobial resistant bacteria among health care workers in intensive care units at Ain Shams University Hospitals J Egypt Soc Parasitol 2010 ;40(1):71-83.
115. Rubin LG, Tucci V, Cercenado E, Eliopoulos G et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized children Infect Control Hosp Epidemiol 1992 ;13(12):700-5.

116. Baran J Jr, Ramanathan J, Riederer KM, Khatib R. Stool colonization with vancomycin-resistant enterococci in healthcare workers and their households *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 ;23(1):23-6.
117. Demir S, Soysal A, Bakir M, Kaufmann ME, Yagci A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in paediatric wards: a nested case-control study. *J Paediatr Child Health* 2008 ;44(10):548-53.
118. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. İzmir: Baris Yayınları, 2009: 425-40.
119. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement (M100–S21). National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA. 2012.

8. ÖZET

Günümüzde hastane kaynaklı infeksiyonlarda bakterilerin Genişlemiş Spektrumlu Betam Laktamaz (GSBL) üretimi halen ciddi bir sorun olmaya devam ederken, toplum kökenli infeksiyonlarda da GSBL pozitifliği günden güne artmaktadır. Sağlık çalışanları genel olarak dirençli bakteriler ile kolonizasyon açısından genel popülasyona göre daha yüksek risk altındadır. Sağlık çalışanının dirençli bakteriler ile kolonizasyon sonucu ya da geçici olarak ellerinde taşımak suretiyle nozokomiyal infeksiyonlarda kaynak oluşturabildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak sağlık çalışanlarında GSBL üreten *Enterobacteriaceae* spp. ile fekal kolonizasyon sıklığı ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır.

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışan 255 hasta teması olan sağlık çalışanı ve Kontrol grubu olarak Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine tarama ve bağışıklama danışmanlığı için başvuran 255 asemptomatik sağlıklı birey dahil edildi. Katılımcılardan alınan rektal sürüntü kültürlerinden elde edilen *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşları GSBL pozitifliği açısından değerlendirildi. GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşları ile fekal kolonizasyon risk faktörleri (Cinsiyet, altta yatan hastalıklar, sağlık personelinin son 90 gün içinde çalıştığı bölüm ve görevi, invazif uygulama varlığı ve tipi, hasta bakımı, hasta sivilarıyla temas varlığı, günlük hasta teması sıklığı, yoğun bakımda hasta teması varlığı) araştırıldı.

Genişlemiş Spektrumlu Betam Laktamaz üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşları ile fekal kolonizasyon sıklığı sağlık çalışanlarında %3.1, kontrol grubunda

%5.1 olarak tespit edildi. Sağlık çalışanları GSBL pozitif fekal kolonizasyon sıklığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı saptanmadı ($P=0.265>0.05$). Sağlık çalışanlarında son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı ile GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. fekal kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($P= 0.065 >0.05$). DM varlığı ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($P= 0.176 >0.05$). GSBL pozitif fekal kolonizasyon varlığı ile sağlık çalışanının son 90 gün içinde çalıştığı bölüm ($P= 0.06>0.05$) ve görev tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($P= 0.924>0.05$). İnvazif uygulama varlığı ($P= 0.110>0.05$), invazif uygulamanın majör-cerrahi ($P= 1.000>0.05$) ya da minör ($P= 0.110>0.05$) olması, hasta bakımı, hasta sıvılarıyla temas varlığı ($P= >0.05$), günlük hasta teması sıklığı ($P= 0,246>0.05$), yoğun bakımda hasta teması varlığı ($P= >0.05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Günlük hasta teması sayısı arttıkça GSBL pozitiflik oranlarında artış tespit edildi. GSBL pozitifliği hasta temasının daha fazla olduğunun tahmin edildiği görev grubunda (doktor, hemşire, hastabakıcı), riskli temasta bulunan sağlık çalışanlarında saptandı.

Bu bilgiler ışığında, nozokomiyal GSBL üreten Enterobacteriaceae spp. ile infeksiyon oranlarının yüksek olduğu hastanelerde el hijyeni yöntemi olarak alkol bazlı el dezenfektanı ile el ovma önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, sağlık çalışanı, fekal kolonizasyon

9. SUMMARY

Faecal colonization frequency and risk factors with *E. coli* ve *Klebsiella* spp. strains that produce GSBL in healthcare workers

Nowadays GSBL production of the bacteria in hospital-acquired infections is still an important problem and besides GSBL positivity in community-acquired infections increases from day to day. Health care workers are at higher risk than the general population in terms of overall colonization with resistant bacteria.

It was reported in several studies that health workers could be a source in nosocomial infections by either colonization with resistant bacteria or by carrying with their hands temporarily. But studies about the fecal colonization frequency of healthcare workers with GSBL producer Enterobacteriaceae spp. are limited.

255 health workers who works in Gazi University Faculty of Medicine Hospital and had patient contact and for the control group 255 asymptomatic healthy individual that were applied to Infectious Diseases and Clinical Microbiology clinic for screening and immunization advisory were included in to our study. *E. coli* ve *Klebsiella* spp. strains which were obtained from the rectal swab culture of the participants were evaluated for GSBL positivity.

Escherichia coli ve *Klebsiella* spp. that produce GSBL and faecal colonization risk factors (underlying disease, wound care at home, patient colonized/infected with resistant bacteria at home, outpatient antibiotic use, outpatient hemodialysis, health care relationship such as chemotherapy, department and task of healthcare worker in the last 90 days, presence of invasive

application and type, patient care, contact with patient fluids, daily patient contact frequency, patient contact in invasive care unit) were investigated.

In our study; faecal colonization frequency with *E. coli* ve *Klebsiella* spp. strains that produce GSBL in asymptomatic healthy individual is detected as %5.1 and in healthcare workers as %3.1. In healthcare workers and asymptomatic healthy individuals there wasn't any significant difference according to GSBL positive faecal colonization ($P=0.265>0.05$). A statistically significant relationship was detected in asymptomatic healthy patients between antibiotic use in the last 90 days and faecal colonization of Enterobacteriaceae spp. which produce GSBL ($P=0.001<0.05$). There wasn't a statistically significant relation between GSBL positivity and presence of DM, HT, malignancy and immunosuppression in asymptomatic healthy individuals whom was faecal colonization with GSBL producing bacteria ($P= >0.05$). On the other hand in healthcare workers; no statistically significant relation between antibiotic usage in the last 90 days and faecal colonization of GSBL producer Enterobacteriaceae spp. ($P= 0.065 >0.05$). No statistically significant relation was detected between presence of DM and GSBL positivity ($P= 0.176 >0.05$). No statistically significant relation between the presence of GSBL positive fecal colonization and department of the healthcare worker in the last 90 days ($P= 0.06>0.05$), task type ($P= 0.924>0.05$), presence of invasive application ($P= 0.110>0.05$), presence of surgical ($P= 1.000>0.05$) or minor ($P= 0.110>0.05$) type of invasive application, patient care, contact with patient fluids ($P= >0.05$), daily patient contact frequency ($P= 0,246>0.05$), patient contact in invasive care unit ($P= >0.05$) was detected. An increase in GSBL

positivity rates was detected as patient contact number per day increases. GSBL positivity was found in issue group (doctor, nurse, caregiver) whom were estimated to have more patient contact and detected in healthcare workers who had risky contact.

According to these data, hand rubbing with alcohol-based hand sanitizer at hospitals in which infection rates with nosocomial GSBL producer *Enterobacteriaceae* spp. can be recommended.

Key Words: Extended spectrum beta-lactamase, asymptomatic healthy individuals, health professionals, faecal colonization

10.EKLER

EK 1. Fekal kolonizasyon sıklığı araştırılması çalışma formu

HASTANIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

ADI SOYADI	
CİNSİYET	
YAŞ	
DOSYA NO	

ALTTA YATAN HASTALIKLAR

DM	VAR	YOK
KBH	VAR	YOK
HT	VAR	YOK
KOAH	VAR	YOK
İMMUNSUPRESYON	VAR	YOK

ASEMPTOMATİK SAĞLIKLI BİREYLER

SON 90 GÜN İÇİNDE HASTANEDE YATIŞI	VAR	YOK
YATIŞ ENDİKASYONU		
EVDE YARA BAKIMI	VAR	YOK
APAT	VAR	YOK

SÜREKLİ AYAKTAN SAĞLIK KURULUŞUNA BAŞVURU (KT, HD. vs.)	VAR	YOK
EVDE DİRENÇLİ BAKTERİ İLE ENFEKTE HASTA VARLIĞI	VAR	YOK
SON 90 GÜN İÇİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI (VARSA ENDİKASYONU)	VAR	YOK
ADI		
DOZ		
SÜRE		

SAĞLIK PERSONELİ

SON 90 GÜN İÇİNDE ÇALIŞTIĞI BÖLÜM-GÖREVİ	
MESLEKİ İNVAZİV UYGULAMA	MINÖR CERRAHİ
HASTA BAKIMI - HASTA SIVILARIYLA TEMAS	VAR YOK

	1	1-5	5-10
HASTA TEMASI (GÜNLÜK)			

ALKOL BAZLI EL DEZENFEKTANI KULLANIMI (GÜNLÜK)			
YOĞUN BAKIMDA HASTA TEMASI			

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Berna ÖZDEMİR KEPEK

Doğum yeri ve Tarihi : Muğla / 15.09.1976

Eğitim :

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı/ Ankara

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Trabzon

Amasya Lisesi/ Amasya

Namık Kemal Lisesi/Samsun

23Nisan İlköğretim okulu/Samsun

Mustafa Kemal İlkokulu/Samsun

Görev yaptığı yerler :

Amasya Suluova Aile Sağlığı Merkezi

Amasya Merkez Verem Savaşı Dispanseri

Yabancı Dili :

İngilizce

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

1. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)
2. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)
3. Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği
4. Viral Hepatit Savaşım Derneği (VHSD)

Katıldığı Eğitim Toplantıları:

1. 3. Türkiye EKMUD Kongresi, 12-16 Mayıs 2010, Ankara
2. 9. Febril Nötropeni Simpozyumu, 25-28 Şubat 2010, Ankara
3. Kronik Hepatit Tanı ve Tedavi Kursu Programı, 26 Kasım 2011, Kapadokya
4. II.Ulusal Diabetik Ayak Enfeksiyonları Simpozyumu, 24-26 Mayıs 2012, İstanbul
5. Hastane Enfeksiyonları Eğitim Programı, Solid Organ Transplant Hastalarında Enfeksiyon Hastalıkları Yönetim Kursu, 10-14 Nisan 2013, Malatya
6. Enfeksiyon Dünyası Çalıştayı, 20-23 Mart 2014, Ankara
7. KLİMİK Bahar Okulu Yeterlilik Sınavına Hazırlık, 16-19 Nisan 2014, Çeşme

Bilimsel yayınlar:

1. Çiftçi A., Telli G., Demirci A., **Kepek BÖ.**, Narin Aİ., Tunçcan ÖG., Dizbay M., Hızıl K., Aktaş F., Arman D. Antimikrobiyal Tedavi Sırasında Yapılan Diş Çekimi Sonrası Gelişen Endokardit Olgusu. Flora Dergisi. 2010;15(3):129-133.
2. Ketten DT., Hızıl K., **Kepek BÖ.**, Tunçcan ÖG., Dizbay M., Arman D. Staphylococcus aureus Bakteriyemilerinde Daptomisin Kinolonla Kombinasyonu Yarar Sağlar mı?. 3. Türkiye EKMUD Kongresi. Ankara, 12-16 Mayıs 2010. Poster no: 176.

3. Dizbay M., Özger S., Karaşahin Ö., Telli G., **Kepek BÖ.** Komplike Üriner Sistem Enfeksiyolarında Ertapenemin Etkinliğinin ve Sekonder Enfeksiyon Gelişimine Etkili Risk Faktörlerinin Araştırılması.Hastane Enfeksiyonları Kongresi. Antalya, 12-15 Nisan 2012. Poster no: 095.
4. Tunçcan ÖG., Şenol E., **Kepek BÖ.**, Pamukçuoğlu M., Yıldız PA., Akı Z., Acar K., Sucak G. Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Ünitelerinde Takip Edilen Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Sıklığı ve Antibiyotik Direnç Sonuçları. 8. Ankem Kongresi. Antalya, 22-26 Mayıs 2013. Poster no: 0098.
5. Dizbay M.,**Kepek BÖ.**, Tunçcan ÖG., Özger S., Telli G., Karaşahin Ö. Outcome of colistin and carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae infections. 1.st Interational Conference on Polymyxins. Italy, 2-4 May 2013. Poster no: 4.