

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ESBL-POZİTİF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İNFEKSİYONU OLAN HASTALARIN
EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ, MORTALİTEYE ETKİ EDEN RİSK
FAKTÖRLERİ VE UYGULANAN TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi
Dr. Safiye KOÇULU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Haluk ERAKSOY

İSTANBUL
2010

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, beni sabırla, titiz ve anlayışlı yaklaşımıyla yönlendiren, daima teşvik ve özveride bulunan değerli hocam ve tez danışmanım İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haluk ERAKSOY'a,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Semra ÇALANGU'ya,
Tüm asistanlığım boyunca çalışma prensibini örnek aldığım, desteğini hep hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Halit ÖZSÜT'e,

En zor anlarımda kapısını çaldığım, yapıcı eleştirileri ile yardımını hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Atahan ÇAĞATAY'a,

Tezimin istatistik aşamasında tüm yardımseverliğiyle bana destek olan Doç. Dr. Nurhan İNCE'ye,

Sıcak ve güzel bir çalışma ortamı içinde acı, tatlı nice anı paylaştığımız birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı arkadaşım Dr. Harika UĞURTAY, Dr. Zuhale AVCI ve ablam Tülin KOÇULU'ya,

Çalışma dönemim boyunca, birlikte uyum içerisinde çalıştığımız tüm laboratuvar ekibi, servis hemşireleri ve personellerine,

Tüm resmi işlerimizi titizlikle takip eden Anabilim Dalı sekreterimiz Nurhan GEZER'e,
Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve hayatımın her aşamasında bana sonsuz destek olan aileme,

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	41
SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR	54
EK.....	64

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. <i>K.pneumoniae</i> alt türlerinin tanımlanması.....	3
Tablo 2. Bush, Jacoby ve Medeiros sınıflamasına göre β -laktamazların fonksiyonel sınıflaması.....	11
Tablo 3. ESBL tarama testleri.....	15
Tablo 4. Ülkemizde değişik merkezlerde izole edilen <i>K.pneumoniae</i> suşlarının antibiyotiklere direnç sıklığı.....	20
Tablo 5. <i>K.pneumoniae</i> 'nin izole edildiği klinik materyallerin dağılımı.....	31
Tablo 6. Hastaların yatmış oldukları servislere göre dağılımı.....	32
Tablo 7. Hastaların yaşları, yatış süreleri ve prognozları.....	33
Tablo 8. İnfeksiyon riskini artıran durumlar ve hastanede uygulanan işlemler.....	33
Tablo 9. Daha önce kullanılan antibiyotiklerin dağılımı.....	34
Tablo 10. Altta yatan hastalığı olan hastaların dağılımı	35
Tablo 11. <i>K.pneumoniae</i> suşlarının neden olduğu infeksiyonların oranı	35
Tablo 12. Hastaların demografik özelliklerinin ve yatış süresinin mortaliteye etkisi.....	36
Tablo 13. İnfeksiyon riskini artıran faktörler ve hastanede uygulanan işlemlerin mortaliteye etkisi.....	36
Tablo 14. İnfeksiyon riskini artıran durumların çok değişkenli analizi.....	37
Tablo15. İnfeksiyon tedavilerine başlandığı sıradaki laboratuvar bulgularının tek değişkenli analiz ile değerlendirilmesi.....	38
Tablo 16. İnfeksiyonlarda saptanan <i>K.pneumoniae</i> suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları.....	39
Tablo 17. Uygulanan tedavinin mortalite üzerine etkisi.....	39
Tablo 18. Almakta oldukları tedavilere göre infeksiyon tanılarının dağılımı	40

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Çift Disk Sinerji Testi.....	17
Şekil 2. E Test Yöntemi.....	17

KISALTMALAR LİSTESİ

ALP:	Alkalin fosfotaz
ALT:	Alanin transaminaz
AIDS:	Acquired Immune Deficiency Syndrome (edinsel immün yetmezlik sendromu)
AST:	Aspartat transaminaz
CDC :	Centers for Diseases Control and Prevention
CLSI :	Clinical and Laboratory Standards Institute
GGT:	Gamma glutamil transferaz
GNÇ :	Gram-negatif çomak
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
LDH:	Laktat dehidrogenaz
MBL :	Metallo β -laktamaz
MHA:	Mueller-Hinton agarı
MİK :	Minimal inhibitör konsantrasyon
NCCLS:	National Committee for Clinical Laboratory Standards
PBP :	Penisilin bağlayan protein
PCR:	Polymerase chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
SS:	Standard sapma
TPN:	Total parenteral nütrisyon (beslenme)
YBB:	Yoğun bakım birimi

ÖZET

1 Ocak 2008-1 Ocak 2009 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi gören, ESBL-pozitif *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonu olan hastaların saptanması, epidemiyolojik özelliklerinin, mortaliteye etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygulanan tedavilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen klinik örneklerden izole edilen ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı nozokomiyal infeksiyonu olan 116 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların geçirdikleri infeksiyonlar sırasındaki tanı ve tedavi önerilerinin bulunduğu konsültasyon notları İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kayıtlarından ve yatarak tedavi gördükleri dönemlere ait dosyaları yatmış oldukları servislerin arşivlerinden bulunarak incelenmiştir. Antibiyotik duyarlılık testi Clinical and Laboratory Standards Institute önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Nozokomiyal infeksiyonlar Centers for Diseases Control and Prevention tanımlamalarına göre belirlenmiştir. Hastaların epidemiyolojik verileri, yattığı süre içerisinde hastanede uygulanan işlemler, infeksiyon riskini artıran durumlar, tedavi sonuçları, kültür ve antibiyogram sonuçları ve biyokimyasal tetkikleri kaydedilmiştir.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin en sık izole edildiği servislerin, Genel Cerrahi Servisleri (%25.8), Travma Acil Cerrahi Yoğun Bakım Birimi (YBB) ve Servisi (%17.2), Üroloji Servisi (%14.7); en sık saptanan infeksiyonların, semptomatik üriner sistem infeksiyonu (%25.9), cerrahi organ boşluk infeksiyonu (%19.8), spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni (%19.8) olduğu görülmüştür. Çok değişkenli analizde, mortalite üzerine etkili değişkenlerin BUN değerindeki yükseklik, YBB' yatmış olmak ve böbrek yetmezliği olduğu saptanmıştır. ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'de direnç oranları; piperasilin-tazobaktam %67.2, TMP-SXT %62.9, sefoperazon-sulbaktam %60.4, tobramisin %51.7, siprofloksasin %50.9, gentamisin %42.2, netilmisin %19.0, amikasin %17.2, meropenem %4.3 ve imipenem %3.4 idi. İnfeksiyonlarının tedavisine yönelik en sık imipenem (%35), meropenem (%18.8) ve piperasilin-tazobaktam (%14.5) kullanılmıştır.

İnfeksiyon riskini artıran durumların ve hastanede uygulanan işlemlerin mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur. ESBL-pozitif bakteri infeksiyonlarını sınırlandırmak amacıyla uygun ve akılcı antibiyotik kullanımının ülke genelinde bir sağlık politikası haline getirilmesi, tüm hastanelerin sürveyans çalışmalarını düzenli olarak yapması, bakterilerin yayılımının engellenebilmesi için gerekli olan sterilizasyon, dezenfeksiyon ve antisepsi uygulamalarında titiz ve bilgili hareket edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Klebsiella pneumoniae*, ESBL, risk faktörleri, epidemiyoloji

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the patients infected with ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae*, their epidemiological aspects, risk factors and comparison of antimicrobial therapies administered in the Hospital of Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine between January 1, 2008 and January 1, 2009.

116 patients having nosocomial ESBL-positive *K. pneumoniae* infection of whom isolates were recovered from their clinical specimens in Clinical Microbiology Laboratory, Dept. of Infectious Diseases and Clinical Microbiology have been evaluated retrospectively. Clinical records from archives of inpatient services and consultation notes of Dept. of Infectious Diseases and Clinical Microbiology on diagnosis and recommendations for antimicrobial therapy were assessed.

Antimicrobial susceptibility testing has been performed according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations. Nosocomial infections have been determined according to the Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) definitions.

Epidemiological data, medical and surgical procedures during hospitalization, underlying conditions increasing infection risk, results of therapy, culture and sensitivity testing and other relevant laboratory findings have been recorded. ESBL-positive *K. pneumoniae* have been most frequently isolated from General Surgery Services (25.8%), Intensive Care Unit and Inpatient Service of Trauma and Emergency Surgery (17.2%), Urology Service (14.7%), and most frequent infections detected were symptomatic urinary tract infections (25.9%), surgical organ/space infections (19.8%), and pneumonia with specific laboratory findings (19.8%). In multivariate analysis, variables effective on mortality were elevated BUN, admission to ICU and renal failure. Resistance rates of ESBL-positive *K. pneumoniae* were 67.2% for piperacillin-tazobactam, 62.9% for TMP-SXT, 60.4% for cefoperazone-sulbactam, 51.7% for tobramycin, 50.9% for ciprofloxacin, 42.2% for gentamicin, 19.0% for netilmicin, 17.2% for amikacin, 4.3% for meropenem and 3.4% for imipenem. Most frequent antimicrobials used for treatment of infections were imipenem (35%), meropenem (18.8%), and piperacillin-tazobactam (14.5%).

A significant association has been found between conditions increasing infection risk and medical and surgical procedures performed in the hospital and mortality. In order to limit the ESBL-positive bacterial infections, making a nationwide policy for appropriate and rational use of antibiotics, implementation of surveillance studies on a regular basis in all hospitals, meticulous and responsible use of sterilization, disinfection and antisepsis procedures for prevention of bacterial spread are necessary.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, ESBL, risk factors, epidemiology.

GİRİŞ

Günümüzde uygulanan infeksiyon kontrol önlemlerindeki gelişmelere karşın, hastane infeksiyonları 19. asırdan beri önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Gelişmiş ülkelerde hastanede yatarak tedavi gören hastaların %5-10'unda hastane infeksiyonu görülürken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde %25'lere kadar çıkmaktadır (1).

Hastane ve toplum kökenli infeksiyonlarda en sık karşılaşılan etkenler arasında en başta Gram-negatif bakteri türleri yer almaktadır. Bu mikroorganizmaların hücre duvarlarındaki dış membran yapısı nedeniyle Gram-pozitif bakterilere kıyasla antibiyotiklere daha dirençlidirler. Ayrıca genetik madde aktarımı ve/veya antibiyotiklerin seçici baskısı çoklu ilaç direncine neden olmaktadır (2). ESBL enzimlerinin *K.pneumoniae*'de yaygın olmasının nedenlerinden biri bu bakterilerin deri ve yüzeylede diğer enterik bakterilere göre daha uzun süre canlı kalabilmeleridir (3). *K.pneumoniae* kökenlerinde ESBL oranının diğer *Klebsiella* türlerine göre daha yüksek olmasının nedeni spontan mutasyonların daha sık olmasına bağlanmıştır (2).

Klebsiella spp.'nin neden olduğu hastane infeksiyonları içinde ESBL-pozitif türlerin görülme sıklığı ülkeler arasında belirgin fark göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Nosocomial Infection Study System" verilerine göre ESBL-pozitif *Klebsiella* spp. insidansı %5'tir (4). Sıklığın Fransa ve İngiltere'de %14-16 civarında olduğu bildirilmektedir (5). Japonya'da 1990-2000 yıllarını kapsayan bir çalışmada, 1990'ların başında ESBL-pozitif *K.pneumoniae* infeksiyonu sıklığı %0.6 iken, bu oranın son birkaç yıl içinde %7.2'ye çıktığı bildirilmiştir (6).

ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşları penisilinlere, tüm üçüncü kuşak sefalosporinlere monobaktam ve aztreonama dirençlidir. Belirgin duyarlılık varlığında bile üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler kullanılmamalıdır (4,7). ESBL enzimlerini kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok β -laktam dışı antibiyotiğe karşı da genetik materyal taşımaktadır. Dolayısıyla ESBL-pozitif bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) direnci de eşzamanlı olarak bulunabilmektedir (8).

GENEL BİLGİLER

Son yıllarda toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlarda antimikrobiyal ajanlara direnç oranları giderek artmaktadır. Nozokomiyal infeksiyonlar arasında en sık izole edilen patojenler *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleridir. Bu aile tıbbi önemi olan çok sayıda Gram-negatif bakterilerin bir araya geldiği en heterojen ve en geniş bakteri topluluğu olup 44 cins içinde toplanmış 170 tür ve alt tür içermektedir. *Enterobacteriaceae* ailesindeki başlıca cinsler, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Yersinia*'dır (9,10).

1- *K.pneumoniae*'nin Genel Özellikleri

Klebsiella cinsi 1900'ların sonlarında yaşamış olan Alman mikrobiyolog Edwin Klebs'in anısına isimlendirilmiştir. Carl Friedlander'in sıklıkla ölümcül bir pnömoni etkeni olan bu Gram-negatif basili tanımlamış olması nedeniyle de uzun yıllar "Friedlander basili" olarak anılmıştır.

Drancourt ve arkadaşları (9,10). 2001 yılında yayınladıkları makalede 16S rRNA ve rpoB genlerinin karşılaştırmalı sekans analizlerini yaparak *Klebsiella* cinsinin taksonomik değişikliklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmaya göre 9 *Klebsiella* türü tanımlanmış, heterojen özellikteki cinsten üç ayrı grup tanımlanmıştır.

I.grup: *K.pneumoniae* subspecies *pneumoniae*, *K.pneumoniae* subspecies *rhinoscleromatis*, *K.pneumoniae* subspecies *ozaenae* ve *K.granulomatis*

II. grup: *K.ornithinolytica*, *K.planticola*, *K.trevisanii* ve *K.terrigenis*

III. grup: *K.oxytoca*

Elde edilen genetik veriler sonucu ikinci grupta yer alan *Klebsiella*'lar, *Raoultella* cinsi olarak tanımlanmıştır. *K.oxytoca*'nın da iki genetik gruptan oluştuğu göstermiş ve bunlar oxy-1 ve oxy-2 olarak isimlendirilmiştir.

1.1. Mikrobiyolojik Özellikleri

Klebsiella ve *Raoultella* türleri doğada yaygın olarak bulunurlar. *K.pneumoniae* %5 oranında sağlıklı insanların gastrointestinal sistem ve solunum yolu florasında yer alır. *Klebsiella*'lar tüm barsak bakterileri gibi genel kullanım besiyerlerinde kolayca ürerler. Ortalama pH 7 ve 37°C üremeleri için en optimal ortamdır. Isıya dayanıksızdırlar ve nemli ortamda 55°C'de yarım saatte ölürlar, ancak kuruluğa karşı oldukça dirençli olup özellikle

organik maddeler içinde kurutulursa aylarca canlı kalabilirler. Oda ısısında tutulan kültürlerde haftalarca, +4°C’de aylarca canlı kalırlar.

Buyyon gibi sıvı besiyerlerinde homojen bir bulanıklık ve dipte müköz bir çökelti yaparak ürerler (11). İlk izole edildiklerinde besiyerinde büyük mukoid koloniler oluştururlar (10). MacConkey agarda oluşturdukları koloniler tipik olarak geniş mukoid ve kırmızıdır. Etrafındaki agara doğru yayılan kırmızı renk laktoz fermantasyonun ve asid üretiminin göstergesidir. Bazı mukoid *Enterobacter* türleri inceleme sırasında *Klebsiella* ile karışabilir. *Klebsiella* türlerinin en belirgin özelliği polisakkarid yapıda kapsülünün bulunmasıdır. Buna bağlı olarak besiyerlerinde M tipi koloniler oluştururlar (11). Çoğu üreyi yavaş hidrolize eder ve Christensen’in üreli agarında parlak pembe renk değişimine neden olurlar. Triptofandan indol üretimi iki ana türü ayırmada kullanılabilir. *K.pneumoniae* indol negatif ve *K.oxytoca* indol pozitifdir. *K.pneumoniae* hareketsizdir. Laktoz, sükroz, sorbitol, adonitol ve arabinozu fermente eder. DNaz (25°C) ve jelatinaz (22°C) negatifdir (9). *K.pneumoniae* alt türlerinin tanımlanması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. *K.pneumoniae* Alt Türlerinin Tanımlanması*

Biyokimyasal Test	<i>K.pneumoniae</i> subspecies <i>pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i> subspecies <i>ozaenae</i>	<i>K. pneumoniae</i> subspecies <i>rhinoscleromatis</i>
İndol	-	-	-
Metil kırmızısı	-	+	+
Voges-Proskauer	+	-	-
Üreaz	+	-	-
Lizin	+	V (40)	-
Ornitin	-	-	-
ONPG	+	V (80)	-
Malonat	+	-	+
Üreme:			
5 °C	-	-	-
10 °C	-	-	-
41 °C	+	SMD	SMD

*9 No’lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır (+): Suşların %90 ve fazlası pozitif (V): Suşların % 11-89’i pozitif (-): Suşların %90 ve fazlası negatif (SMD): Sonuçlar mevcut değil

1.2. Epidemiyoloji ve Patogenez

K.pneumoniae normal insanların barsak ve nadiren de nazofarinks florasında bulunur. Farklı çalışmalarda dışkı örneklerinde %5-38 ve nazofarinkste %1-6 oranında taşıyıcılık saptanmıştır. Hastanede yatan hastalarda kolonizasyon oranı artar. Bu oranın dışkıda %77, nazofarinkste %19 ve ellerde %42'lere kadar çıktığı gösterilmiştir. Alkolikler, diyabeti olan kişiler ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda, akciğer infeksiyonlarının sık görülmesi mevcut kolonizasyonun infeksiyon kaynağı olabileceğini desteklemektedir. Pnömoni destrüktif seyretme eğiliminde olabilir, geniş nekroz ve kanamayla seyredebilir. Balgam kalın, mukoid, tuğla kırmızısı renginde veya ince meyve jölesi görünümünde olabilir. Bazı hastalarda akciğer absesi, kronik kaviter hastalık, internal hemoraji ve hemoptizi görülebilir. Çoğunlukla plörit gelişir, bu da yaklaşık %80 hastada görülen plevral ağrıyı açıklar. Pnömoni dışında enterit, menenjit, üriner sistem infeksiyonu, cerrahi alan infeksiyonu ve sepsise neden olabilir (9).

Podsch (12)'un nozokomiyal patojen olarak *Klebsiella* türlerinin epidemiyolojisini irdelediği makalesinde bu türlerin üriner sistem infeksiyonlarının %6-17, pnömonilerin %7-14, sepsislerin %4-15, yara infeksiyonlarının %2-4'ünde etken olarak saptandığı belirtmektedir *K.ozaenae* ve *K.rhinoscleromatis* nadir izolatlar olup *K.pneumoniae*'nin alt türleri olarak sayılır, ancak bu izolatlar az sayıda hastalıktan sorumludur. *K.ozaenae* ozena olarak adlandırılan bir atrofik rinit türü, nazal mukozaların pürülan infeksiyonları ile ilişkilidir. *K.ozaenae*'nin neden olduğu korneal apse olgusu bildirmişlerdir. *K.rhinoscleromatis* solunum mukozası, orofarinks, burun ve paranasal sinüsleri tutan rinosklerom adlı granülomatöz hastalığın etkenidir. Bu türler kültürde saptandıkları zaman vakalardaki medikal anlamlarına karar vermek için klinik karşılaştırma yapılmalıdır. Bu iki tür *K.pneumoniae*'nin inaktif alt türleri olarak kabul edilmesine rağmen, spesifik hastalıklardan izole edilmeleri nedeniyle *K. ozaenae* ve *K. rhinoscleromatis* isimleriyle rapor edilebilmektedir (10). *Klebsiella* türlerinin insidansının son on yılda artışı hem düşkün durumda olan hastalardaki nozokomiyal infeksiyonların artışı, hem de antibiyotik direnci gelişen immunosüprese hastaların artışı nedeniyledir. *Klebsiella* türleri Amerika'da tüm nozokomiyal infeksiyonların %3-7'sini oluşturmakta olup en önemli sekiz hastane patojeninden birini oluşturur. *Klebsiella*'larda plazmidler aracılığı ile antibiyotiklere direnç

geliştirme eğilimi vardır. Çoğunlukla tüm klinik izolatlar ampisilin, tikarsilin ve karbenisiline dirençlidir (10).

2. β -Laktam Antibiyotikler

Tıp alanında kullanılmaya başlanan ilk antibiyotiklerden olan penisilinlerin keşfinden 60 yılı aşkın süre geçmesine rağmen β -laktam antibiyotikler, günümüzde birçok hastalığın tedavisinde vazgeçilmezliğini korumaktadır (13). Tüm dünyada en çok kullanılan β -laktam antibiyotikler, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösteren antibakteriyel kemoterapötiklerdir. Bu antibiyotiklerde dört üyeli (biri azot, üçü karbon olan) β -laktam halkası bulunur. Monobaktamlar hariç bu ana halkaya 6-aminopenisilanik asid (6-APA) adı verilen ikinci bir halka eklenmiş durumdadır. Günümüzde, 6-APA molekülüne yan zincirler eklenmesi ile farklı moleküler yapı ve etkinlikteki üç ana grup β -laktam antibiyotik elde edilmiştir (13,14).

1. β -laktam halkası + beş üyeli yan zincirler içerenler
 - a) Penisilin, sulbaktam, tazobaktam
 - b) Klavam: Klavulanik asid
 - c) Karbapenem: Tienamisin, imipenem, meropenem
2. β -laktam halkası + altı üyeli yan zincirler içerenler
 - a) Sefem: Sefalosporinler, sefamisinler
 - b) Oksasefem: Moksalaktam
 - c) Karbasefem: Lorakarbef
3. Tek bir β -laktam halkası içeren (monosiklik) β -laktamlar
 - a) Monobaktamlar: Aztreonam
 - b) Araştırılanlar: Monokarbam, monosulfaktam

β -laktam antibiyotiklere direnç mekanizmaları;

1- Enzimler yoluyla ilacın inaktive edilmesi: Genel β -laktam direnci, çoğunlukla bakteri türlerinde β -laktam antibiyotikleri parçalayan β -laktamaz enzimlerinin üretimi ile olmaktadır.

2- Hedef moleküllerde değişiklik: Bakteri hücre duvarında bulunan ve bir penisilin bağlayan protein (PBP) olan transpeptidaz enziminin aktif bölgesi tüm β -laktam antibiyotikler için hedef bölgesidir. Bu proteinlerdeki aşırı sentez, düşük afiniteli yeni PBP ile değişim, daha dirençli bir PBP ile rekombinasyon yapması, nokta mutasyonları gibi mekanizmalarla direnç gelişebilmektedir. *Escherichia coli*'deki PBP3 sentezlenmesi bunun iyi bir örneğidir.

3- İlacın hücre içine girişinin engellenmesi (geçirgenlik azalması): β -laktam antibiyotikler PBP'lere ulaşması için porin adı verilen kanallardan geçmesi gerekir. Bu kanallar Gram-negatif bakterilerde büyük OmpF (outer membrane protein), küçük OmpC kanalı ve mutant phoE kanallarından oluşur. Bakteriler porin kanallarını azaltarak veya yapılarında değişiklik yaparak hücre içine giren antibiyotik miktarını azaltırlar veya tam olarak engellerler.

4- Hücreye giren antibiyotiğin dışarı pompalanması: İlacın ATP bağımlı bir mekanizma ile hücre içinden dışarı pompalanmasıdır. *E.coli* suşlarında marRAB operonunun mutasyonu sonucu β -laktam, tetrasiklin, kloramfenikol ve kinolon direnci gelişmektedir (15,16).

3. β -Laktamazların Genel Özellikleri

Penisilinin geliştirilmesinden sonraki yirmi yıl içinde penisilinaz sentezleyen stafilokoklar tüm dünyada yayılmış, 1960'lardan sonra yarı sentetik penisilinler ve birinci kuşak sefalosporinlerin keşfedilmesi ile Gram-negatif çomaklarda (GNÇ) β -laktamazlar önemli bir direnç mekanizması haline gelmiştir. Yirmi beş yıl boyunca GNÇ'lerde bulunan β -laktamazlar birkaç çeşit ile sınırlı kalmış, ancak 1978'den sonra birçok yeni β -laktam antibiyotiğin kullanıma girmesi ile eşzamanlı olarak β -laktamazların sayısı ve çeşidinde ani bir artış gözlenmiştir (17).

3.1. β -Laktamazların Sentezi ve Etki Mekanizması

1975'te Spratt β -laktam antibiyotiklerin hedef molekülünün PBP'ler olduğunu tanımlamıştır. PBP'ler bakteri sitoplazmik membranında bulunan, peptidoglikan sentezinde görev yapan çeşitli enzimlerdir. Transpeptidaz, karboksipeptidaz veya glikozil transferaz yapısında olabilirler. β -laktam antibiyotikler kovalan bağlarla bu moleküllere bağlanırlar, peptidoglikan sentezini inhibe ederler ve böylece bakteri üremesini engellerler (18-19).

β -laktamazlar kromozomal veya plazmid kontrolünde sentezlenirler. Plazmidler kromozomlardan bağımsız olarak replike olan, kromozom dışı genetik elementlerdir ve antimikrobiyal direncinin yayılmasında en önemli kaynaklardan biridir. Gram-negatif bakterilerde direnç genleri plazmid aracılığı ile konjugasyonla yayılabilmektedir (16).

Gram-pozitif bakterilerde, β -laktamazlar ekzoenzimler olarak hücre membranından dışarıya salgılanır. Bu nedenle ilaç inaktivasyonu için gereken enzim miktarı fazladır. Gram-negatif bakterilerde enzimin periplazmik alanda bulunması nedeniyle az miktarda enzim bile, antibiyotiklerin etkisiz hale getirilmesine yeterlidir (20,21).

3.2. β -Laktamazların İsimlendirilmesi

β -laktamazların isimlendirilmesindeki farklı yaklaşımlar, bu enzimleri gördüklerinden daha fazla karmaşık bir hale getirmiştir. Bazı enzimler tercih ettikleri substratlara göre (CARB, FUR, IMP, OXA), biyokimyasal özelliklerine göre (SHV, NBC), genlerine göre (*Amp-C*, *CepA*), izole edildikleri bakterilere göre (AER, PSE), suşlara göre (P99), izole edildikleri hasta isimlerine göre (TEM, ROB), izole edildikleri hastaneye (MIR, RHH), eyaletlere (OHIO) ya da bulan kişilere (HMS) göre isim almışlardır. Bazıları zamanla geçerliliklerini yitirmiştir. Örneğin, SHV, 'sülfidril variable' dan kısaltılmış olmasına karşın artık SHV-1 enziminin aktif bölgesinin sülfidril değil, serin hidroksil olduğu anlaşılmıştır. Benzer şekilde, ilk kez *Pseudomonas*'dan izole edilmiş olan PSE enziminin artık *Enterobacteriaceae*'lerde bulunabildiği bilinmektedir. Son yıllarda büyük bir hızla artmakta olan TEM enziminden türeyen enzimlere ise CAZ (seftazidimaz), CTX (sefotaksimaz) veya IRT (inhibitor rezistan) gibi tanımlayıcı isimler verilmesi karmaşaya yol açmıştır. Bu konuda önerilen ise, TEM'den köken alan tüm enzimlerin TEM 26, TEM 43 gibi numara ile belirtilmesidir (22-24).

3.3. β -laktamazların sınıflandırılması

Bugün bilinen 600 civarında klinik olarak farklı değer taşıyan, β -laktamaz enzimi bulunmaktadır. β -laktamaz enzimlerinin bazı özelliklerine göre çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Ambler, β -laktamazları aminoasit ve nükleotid dizilerine göre moleküler olarak, Sykes ve Richmond izoelektrik noktalarına, Bush ise biyokimyasal (substrat profili)

özelliklerine göre fenotipik olarak sınıflandırmıştır. β -laktamazların Bush, Jacoby ve Medeiros sınıflamasına göre fonksiyonel grupları Tablo 2’de gösterilmiştir (16,25).

Ambler sınıflamasında β -laktamlar A, B, C ve D olmak üzere dört gruba ayrılır. Bu sınıflamanın temelinde yatan aminoasid benzerlikleridir. Fenotipik özelliklere bakılmaz ve mutasyonlarla değişmez. A, C ve D grubunda yer alan β -laktamazların aktif bölgelerinde serin aminoasidi bulunmaktadır. B grubundaki β -laktamazlar metallo β -laktamazlardır ve aktif bölgesinde farklı olarak çinko bulunmaktadır (3,26,27).

I. Grup 1 (Ambler C Sınıfı) β -laktamazlar

Bu gruptaki enzimler β -laktamaz inhibitörlerine dirençlidir ve çoğunlukla kromozomal genler tarafından kodlanırlar. Ambler sınıflamasında grup C’dedir ve Amp C olarak da tanımlanmaktadır. *Salmonella* dışında hemen tüm Gram-negatif bakterilerde bulunur. Kromozomal olarak kodlanan enzimlerin sentezi, bakteri β -laktam antibiyotikle karşılaştığı zaman çok fazla artabilir. Bu tür enzimlere indüklenebilen β -laktamazlar da denmektedir. *E.coli*, *P.mirabilis* ve *Shigella* spp.’de düşük düzeyde sentezlenirken, *E.coli* suşlarının % 2’sinde Amp C enzimlerinin aşırı sentezi sonucu yüksek düzeyde direnç oluşabilmektedir (28). Bu enzimler *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii* ve *Providencia rettgeri*’de bulunmaktadır. Bu enzimler aktif bölgelerinin özellikleri nedeniyle birinci, ikinci, üçüncü kuşak sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları hidrolize edebilirler. Sefalosporinlerden sefepim, grup 1 kromozomal enzimlerin etkilerine göreceli olarak dayanıklıdır. Karbapenemler üzerine etkileri son derece az olmasına rağmen, bu enzimlerin aşırı üretimi dış membran porin değişiklikleri gibi bir diğer mekanizma ile birleştiğinde karbapenem direncine yol açabilmektedir (29).

II. Grup 2 (Ambler A Sınıfı) β -laktamazlar

Bu gruptaki enzimler plazmid tarafından taşınan genler tarafından kodlanmaktadır. Plazmidler bakteriden bakteriye geçebildikleri için, bu tip enzimler yayılabilmektedir (30). Moleküller sınıfı olarak Ambler A ve D’de yer almaktadır. Bu β -laktamazlar penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenemleri ve monobaktamları hidroliz etmelerine göre alt gruba ayrılırlar (31).

2a: Bu alt grupta penisilini hidrolize eden, klavulanik aside duyarlı enzimler bulunmaktadır. *S. aureus*'un enzimleri bu gruptadır. *Bacillus cereus*, *Citrobacter amalonaticus*, *Eikenella corrodens* ve *Fusobacterium nucleatum*'un da tanımlanan enzimleri bu gruptadır.

2b: Hem penisilin hem sefalosporinleri hidrolize eden, klavulanik asid, sulbaktam ve tazobaktam gibi β -laktamaz inhibitörlerine duyarlı β -laktamazları içerirler. Plazmid kontrolündeki "geniş spektrumlu" TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri bu gruptadır. Bu enzimlere ampisilin, karbenisilin, tikarsilin, sefalotin gibi β -laktam antibiyotiklere direnç oluşturmaları nedeniyle geniş spektrumlu denilmiştir. TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 β -laktamazları *Enterobacteriaceae* ailesinde yaygın olarak bulunur. Ayrıca OHIO-1 ve *H.influenzae*'de saptanan ROB-1 enzimini de içermektedir. TEM-1 β -laktamazı özellikle *E.coli* suşlarında ampisilin ve amoksisilin direncine neden olan mekanizmalar arasında en sık görülenidir. Ayrıca TEM-1 enzimi, diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde olduğu gibi *Haemophilus*, *Vibrio* ve *Neisseria* gibi diğer cinslerde de bulunur. SHV-1 özellikle *K.pneumoniae* suşlarında bulunur.

2be: Oksiimino β -laktamlar ve monobaktamlar gibi antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucunda TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi ana enzimlerden 1-4 aminoasid değişikliği ile genişlemiş spektrumlu β -laktamlara (seftazidim, seftriakson, sefotaksim veya aztreonam) da etki eden yeni TEM- ve SHV- enzimleri gelişmiştir (24). Bunlar grup 2be'de yer almakta ve genişlemiş spektrumlu "extended spectrum" β -laktamaz (ESBL) olarak adlandırılmaktadır. Sefoksitin, sefotetan ve klavulanik asid gibi β -laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. Özellikle *Klebsiella* ve *E.coli* suşlarında yaygındır. Bu grupta yer alan enzimlerden biri de PER-1 enzimidir.

2br: Klavulanik asidden etkilenmeyen, geniş spektrumlu β -laktamazlar bu gruba alınmıştır. TEM-30 dan TEM-36'ya kadar olan TEM enzimleri ve TRC-1 enzimi bu gruptadır.

2c: Bu grup içinde karbenisilini hidroliz eden, klavulanik aside duyarlı enzimler yer almaktadır. PSE-1, PSE-3, PSE-4 β -laktamazları, *Aeromonas hydrophilia*'nın AER-1 enzimi, *M.catarrhalis*'in BRO-1 ve BRO-2 enzimleri, *V.cholerae*'nin SAR-1 enzimi de bu gruptadır.

2d: Bu grup, kloksasilini penisilinden daha hızlı hidroliz eden β -laktamazları içermektedir. OXA enzimleri bu gruptadır. Bunlardan OXA-11, OXA-14, OXA-15, OXA-16,

OXA-17 enzimi, ilk kez Türkiye’de aynı hastanede izole edilmiştir (32). Klavulanik asit ve sulbaktama dirençlidirler. Grup 2’nin diğer alt gruplarında bulunan tüm enzimler, moleküler sınıf A’da yer alırken, sadece bu alt grup moleküler sınıf D’de yer alır. Yeni sınıflamada Tablo’2 de gösterildiği gibi **2de** ve **2df** grubu eklenmiştir (16,25). Ülkemizde ilk kez bildirilen OXA türevi karbapenemaz hastanemizde yanık tedavisi gören bir hastadan bildirilen OXA-48’dir. Plazmidle kodlanan bu β -laktamaz OXA-23’den sonra bir *Enterobacteriaceae*’de bildirilen ilk OXA türevidir (33).

2f: Bu grupta KPC-1, *E.cloacae*’nın indüklenebilen IMI-1 enzimi, *E.cloacae*’nın kromozomal NMC-A enzimi ve *S.marcescens*’in SME-1 enzimi yer almaktadır. Karbapenemleri hidroliz etmekte, klavulanik asit ile inhibe olmaktadırlar.

III. Grup 3 (Ambler B Sınıfı) β -laktamazlar

Grup 3 β -laktamazlar karbapenemleri inaktive eden metallo β -laktamazlardır. Aktiviteleri için çinko iyonlarına gereksinimleri vardır ve klavulanat, tazobaktam, sulbaktam gibi β -laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler. EDTA gibi bir metal şelatörü ile inhibe olurlar. Bu gruptaki enzimler hem kromozomal hem de plazmid kökenlidirler. Grup 3 β -laktamazlar *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacteroides fragilis* ve *P.aeruginosa*’da bulunmaktadır (30,34).

IV. Grup 4 β -laktamazlar

Klavulanik asit ile inhibe olmayan penisilinazları içermektedir. Diğer gruplara girmeyen veya henüz dizi analizi yapılmamış β -laktamazlardır. Son sınıflandırmada özellikleri tam belirlenmediği için Grup 4 enzimlerine Tablo 2’de yer verilmemiştir (25).

4. Genişlemiş Spektrumlu “Extended Spectrum” β -Laktamazlar (ESBL)

β -laktamaz enzimi üreten Gram-negatif bakteriler penisilinleri ve birinci kuşak sefalosporinleri aktif bir biçimde parçaladıkları halde sefotaksim, seftazidim ve aztreonam gibi genişlemiş spektrumlu β -laktam ajanlara etkisi yetersizdir. Fakat 1980’li yıllardan başlayarak geniş spektrumlu β -laktam ajanların kliniklerde yaygın kullanımları sonucunda, bu

Tablo 2. Bush, Jacoby ve Medeiros Sınıflamasına Göre β -Laktamazların Fonksiyonel Sınıflaması*

Fonksiyonel Grup	Temsil Eden Enzimler	Başlıca Substratlar	İnhibitör Profili	Moleküler Grup
1	AmpC	Dar spektrumlu sefalosporinler (sefazolin, sefalotin, sefamandol, sefuroksim, diğerleri), sefamisinler (sefoksitin, sefotetan), oksiiinosefalosporinler (seftriakson, sefotaksim, seftazidim, diğerleri)	Klav (-), aztreonam (+)	C
2a	<i>S.aureus</i>	Benzilpenisilinler (penisilin G), aminopenisilinler (amoksisilin ve ampisilin), karboksipenisilinler (karbenisilin ve tikarsilin), üreidopenisilinler (piperasilin)	Klav (+)	A
2b	TEM-1 SHV-1	Benzilpenisilinler, aminopenisilinler, karboksipenisilinler, üreidopenisilinler, dar spektrumlu sefalosporinler, sefoperazon	Klav (+)	A
2be	TEM-ESBL'ler SHV-ESBL'ler	Penisilinler, sefamisinler dışında tüm sefalosporinler, monobaktam (aztreonam)	Klav (+)	A
2br	TEM-IRT'ler SHV-10	Penisilin inhibitör kombinasyonları (ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, tikarsilin/klavulanik asid)	Klav (-), TZB(+)	A
2c	PSE-1	Benzilpenisilin,aminopenisilinler, karboksipenisilinler, üreidopenisilinler	Klav (+)	A
2d	OXA-1 OXA-10	Penisilinler, (kl)oksasilin, sefoperazon	Klav (+/-)	D
2de ^e	OXA ESBL'ler	Penisilinler, oksasilin, sefamisinler dışındaki sefalosporinler	Klav (-)	D
2df ^e	OXA-24, OXA-40	Penisilinler, oksasilin, karbapenemler (ertapenem, imipenem, meropenem)	Klav (+)	D
2f	SME-1, IMI-1, NMC-A, KPC-1	Penisilinler, sefamisinler, karbapenemler	Klav(+)	A
3	L-1,CcrA, VIM-1, IMP-1	Penisilinler, sefamisinler, karbapenemler	Klav (-), EDTA(+)	B

*: 16 no'lu kaynaktan aynen alınmıştır. ^e: Yeni grup; özellikleri tam olarak bilinmediği için Grup 4 enzimlerine yer verilmemiştir. Klavulanik asid IC 50'si >10 μ M olanlar Klav(-), <1 μ M olanlar Klav(+) olarak tanımlandı. Tazobaktam için IC 50 <1 μ M olanlar TZB (+) dı (16,25).

ana enzimleri kodlayan genlerdeki nokta mutasyonlara bağılı yeni enzimler türemiştir. Bu enzimler genişlemiş spektrumlu “extended spectrum” β -laktamazlar (ESBL)” olarak adlandırılmaktadır. Bush sınıflamasında grup 2b’de yer alan ESBL’ler; sefotaksim, seftazidim, seftriakson gibi oksimino β -laktamlara ve aztreonama direnç oluşturan ve genetik şifresi plazmidler üzerinde taşınan enzimlerdir. ESBL-pozitif enterik bakteriler konjugatif plazmid transferiyle bu özelliklerini kolayca başka bakterilere de aktarırlar. Bu nedenle ESBL-pozitif bakteri türleri giderek artmaktadır (21,34).

ESBL’ler çoğunlukla TEM ve SHV’den köken almaktadır. β -laktamazlara dayanıklı, geniş spektrumlu sefalosporinlerin geliştirilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkmıştır. İlk kez 1983 yılında Almanya’da bir *K. pneumoniae* suşunda tanımlanmıştır (35). İlk ESBL enzimi tanımlandığında bunun klasik SHV-1 β -laktamazın bir mutant formu olduğu anlaşılmıştır. Bundan dolayı yeni bulunan bu enzime SHV-2 β -laktamaz adı verilmiştir. Bunu Fransa’dan diğer bir mutant enzim bildirisi takip etmiştir. Bu yeni bulunan enzimin ise genetik olarak TEM-2 β -laktamazdan sadece iki aminoasidi farklı bulunmuştur (27).

Bu tarihlerden sonra birçok ülkeden ESBL enzimlerini bildiren çalışmalar sıralanmıştır. ESBL enzimleri yaklaşık 10 yıllık bir süre içinde tüm dünya için ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir (36,37). Ülkemizde ise ilk kez 1992’de saptanmıştır (38). Başta *K.pneumoniae* olmak üzere, *E.coli*, *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Shigella dysenteriae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* gibi birçok Gram-negatif bakteride bulunabilmektedir (22,39).

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), in vitro testlerde ESBL’lerin tanımlanmasını ve sefamisinler dışında tüm sefalosporinlere dirençli olarak bildirilmesini önermektedir. ESBL-pozitif izolatlar bazı genişlemiş spektrumlu genetik olarak β -laktam ajanlara duyarlı gibi görünseler de minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinde inokulum etkisi görülür. İnokulum etkisi, ESBL-pozitif mikroorganizmaların bakteri sayısının yüksek olduğu durumlarda, direnç düzeylerinin de yükseldiğini açıklayan bir tanımdır. Önerilen inokulum düzeylerinde (5×10^5 bakteri/ml) MİK değerleri düşüktür, ancak inokulum 10^7 ’ye çıktığında MİK değerleri 100-500 kat yükselmektedir. Bu durum, neden in vitro testlerde duyarlı gibi görünseler de ESBL-pozitif bakterilerin etken olduğu infeksiyonlarda

genişlemiş spektrumlu β -laktam kullanımından kaçınılması gerektiğini göstermektedir (40,41).

4.1. ESBL tipleri

I. TEM β -laktamazları

TEM β -laktamazı ilk kez 1965'te Yunanistan'da Temoniera adlı bir kadın hastanın kan kültüründe izole edilen *E.coli* suşunda tespit edilmiştir. TEM-1 β -laktamazı, Gram-negatif bakterilerde en sık bulunan enzimdir ve *E.coli* izolatlarındaki plazmidik ampisilin direncinin %90'ından sorumludur. Penisilinleri iyi hidrolize eder ve klavulanik asid tarafından inhibe edilir. TEM-2, TEM-1'in türevidir ve hidrolitik aktivitesi TEM-1 ile aynıdır. TEM 1 ve 2 deki aminoasid dizilim değişiklikleri çok sayıda ESBL tipinin oluşmasına neden olmuştur. TEM (özellikle TEM-26, TEM-51) ve SHV (özellikle SHV-2, SHV5) tip β -laktamazlar çoğunlukla hastane kökenli infeksiyonlardan sorumludur. Solunum yolu, intraabdominal ve kan dolaşım infeksiyonlarına neden olurlar. Sıklıkla klonal olarak yayılırlar (7).

II. SHV β -laktamazları

SHV "sulfhydryl variable"dan köken alır. Bu enzimlerin öncüsü olan SHV-1 enzimi en sık *K.pneumoniae*'de bulunmaktadır. Kromozomal bir enzimdir. Ampisilin, tikarsilin ve piperasiline direnç oluşturmaktadır. Oksiimino-sefalosporinlere karşı aktivitesi yoktur. SHV türü enzimlerin ilk türevidir 1983 yılında bulunmuştur ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır. Sayıları TEM kökenli enzimlerden daha az olmakla birlikte günden güne artmaktadır. Bunlarda karakteristik değişiklik 238. pozisyonda glisin yerine serin girmesidir. SHV grubu enzimler *K.pneumoniae*'den başka *Citrobacter diversus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa*'da bildirilmiştir (22).

III. CTX-M β -laktamazları

CTX-M enzimlerini üreten ESBL-pozitif bakterilerin epidemiyolojisi, TEM ve SHV üreten ESBL-pozitif bakterilerden farklıdır. CTX-M enzimleri, *Klebsiella* türlerinin yol açtığı nozokomiyal infeksiyonlarla sınırlı kalmayıp hastane ortamından çevreye yayılma potansiyeli ile önemli bir halk sağlığı sorunu da yaratmaktadır. Sıklıkla toplum kökenli infeksiyonlardan sorumludur. Tüm dünya genelinde yayılım gösterirler. En sık salgınlar Doğu Avrupa'da

gözenmiştir. Bunu Güney Amerika ve Japonya takip etmektedir. Yakın zamanda Çin ve Hindistan'da CTX-M kaynaklı salgınlar bildirilmiştir. Kanada, İspanya, İngiltere ve İtalya'daki salgınlardaki suşların sıklıkla farklı klonların yayılımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Sefotaksim ve seftriaksonun toplumda yaygın kullanımının CTX-M enzimlerinin ortaya çıkışında rol oynadığı düşünülmektedir. Bu enzimlerden CTX-M1 İtalya, CTX-M2 İsrail ve Arjantin, CTX-M3 Polonya, CTX-M9 İspanya, CTX-M14 İspanya, Kanada ve Çin, CTX-M15 ise tüm dünyada yayılmış durumdadır (7,26,42).

IV. OXA β -laktamazları

Ambler'in sınıflamasına göre D grubunda yer almaktadır. Daha çok *P.aeruginosa*'da bulunur ve oksasiline yüksek afinite göstermeleri nedeniyle bu adı almışlardır. Bu enzimlerin OXA-1' den OXA-10'a kadar olanlar dar spektrumludur. Geniş spektrumlu olan enzimleri aminoasid dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oluşur ve oksiminosefalosporinleri hidrolize edebilirler. Geniş spektrumlu OXA enzimlerinden ilki OXA-11 enzimidir Diğer OXA-14, OXA-15, OXA-16, OXA-17 β -laktamazları gibi dünyada ilk kez Türkiye'de bir *P.aeruginosa* suşundan izole edilmiştir (22,39).

V. PER β -laktamazları

PER-1 β -laktamazları, penisilinleri ve sefalosporinleri hidrolize ederler, klavulanik asid ile inhibe olurlar. β -laktamaz inhibitörleri, sefamisinler ve karbapenemler de bu enzimlere karşı aktivite gösterirler. PER-1 enzimi ülkemizde *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinde yaygındır. PER grubu enzimler özellikle seftazidim olmak üzere aminotiazolil sefalosporinlere direnci sağlarlar. Penisilinler bu enzimler için zayıf birer substrat olup, piperasilinin in vitro olarak PER enzimlerine karşı aktivitesini korurlar (43).

VI. β -laktamaz inhibitörlerine dirençli β -laktamazlar (IRT)

1997 yılından itibaren β -laktamaz inhibitörlerinin klinikte kullanılmaya başlanmasından sonra bazı amoksisilin-klavulanik aside dirençli *E.coli* suşları bildirmeye başlanmıştır. İnhibitörlere dirençli olan β -laktamazlar (IRT) üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize edemeseler de TEM ve SHV türü enzimlerden köken aldıkları için ESBL'lerle birlikte ele alınmaktadır. Günümüzde bu enzimlerin sayısı 22 dolaylarındadır. IRT en sık olarak *E. coli*

de bulunmakla birlikte *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *P.mirabilis* ve *Citrobacter freundii*'de de bildirilmektedir. İnhibitörlere dirençli TEM türevleri klavulanik asid ve sulbaktama dirençli olmalarına karşın tazobaktama duyarlıdırlar (22,39).

VII. Diğer ESBL'LER: VEB-1-2, GES-1-2, BES-1, TLA-1, TOHO-1-2 gibi az saptanan enzimlerdir.

4. 2. ESBL Tanı Yöntemleri

4.2.1. Tarama testleri

CLSI, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* izolatlarında ESBL-pozitifliğinin taranması ve doğrulanması için standartlar geliştirmiştir. CLSI önerilerine göre, disk difüzyon veya dilüsyon yöntemleriyle sefotaksim, seftriakson, seftazidim, aztreonam veya sefpodoksime karşı duyarlılığın azaldığının saptanması halinde doğrulama testleri uygulanmalıdır. İnhibisyon zonlarının daraldığı veya MİK değerlerinin yükseldiği durumlarda doğrulama testleri yapılmaktadır. ESBL tarama testinde antibiyotik zon çapları ve minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) Tablo 3'te gösterilmiştir (41).

Tablo 3. ESBL Tarama Testleri

Antibiyotik	İnhibisyon Zonu (mm)	MİK (µg/ml)
Sefpodoksime (POD)	≥17	≤2
Aztreonam (ATM)	≥27	≤2
Sefotaksim (CTX),	≥27	≤2
Seftriakson (POD)	≥25	≤2
Seftazidim (CAZ)	≥22	≤2

4.2.2. Fenotipik Doğrulama Testi

Fenotipik doğrulama testleri klavulanik asid ve indikatör sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır.

a) Sefalosporin/Klavulanik Asid Kombinasyon Disk Yöntemi

CLSI önerisine göre, sefotaksim (30 µg) veya seftazidim (30 µg) disklerine (10 µg) klavulanik asid eklenir. 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton agarı (MHA)'na yayılır. Klavulanik asid içeren ve içermeyen sefotaksim ve seftazidim diskleri yerleştirilir. 35±2°C'de 24 saat inkübasyondan sonra zon çapları ölçülür. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon, klavulanik asid içermeyen disk etrafındaki zona kıyasla ≥5 mm çap farkı varsa ESBL-pozitif kabul edilir (41).

b) Çift Disk Sinerji Testi

Agar disk difüzyon kurallarına göre hazırlanan bakteri süspansiyonu MHA'ya yayılır. Petri kutusunun merkezine bir amoksisilin klavulanik asid (AMC) (20/10 µg) diski ve etrafına da 30 mm uzaklık olacak şekilde ışınal tarzda seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg), aztreonam (30 µg) veya sefpodoksim (10 µg) diskleri yerleştirilir. İnhibisyon zonunun AMC diskinde doğru genişlemesi veya arada bakteri üremeyen bir sinerji alanının bulunması, ESBL varlığını gösterir (Şekil 1). Bu yöntemin duyarlılığı %79-97, özgüllüğü ise %94-100'dür. Amp-C tipi β- laktamaz üreten suşlarda sefoksitine direncin görülmesi ve sefepimin minimal etkilenmesi ESBL ayırımında kullanılacak parametrelerdir (41,44).

c) Sıvı (Broth) Mikrodilüsyon Yöntemi

Sefotaksim ve seftazidim MİK değerleri, hem tek başına hem de klavulanik asid (4 µg/ml) varlığında saptanır. Klavulanik asid varlığında MİK değerlerinde ≥8 kat azalma olması ESBL göstergesi olarak kabul edilir (26).

d) E-Test® Yöntemi

Test stripleri bir ucunda seftazidim (TZ), diğer ucunda seftazidim ve klavulanik asid (TZL) içerecek şekilde hazırlanmıştır. Disk difüzyon için bildirilen standartlarda hazırlanan plaklarda inkübasyondan sonra, eliptik inhibisyon zonunun stripi kestiği değer MİK değerini vermektedir. TZ ve TZL MİK değerleri birbirine oranlandığında MİK değerinde ≥8 kat fazla azalma olması ESBL varlığını gösterir. Benzer şekilde sefotaksim ve sefotaksim-klavulanik asid (CT-CTL) içeren E-Test® stripleri de bulunmaktadır. Özellikle CT-CTL striplerinde

klavulanik asidin diğer tarafa da difüze olması nedeniyle stripin ortasında bir “fantom zon” görülebilmektedir. Bu zon ESBL göstergesi olarak kabul edilmektedir (Şekil 2). Bu yöntemin duyarlılığı %87-100, özgülüğü ise %95-100’dür (26,41).

e) Üç Boyutlu Test

Agar disk difüzyon kurallarına göre hazırlanan bakteri süspansiyonu MHA yüzeyine yayıldıktan sonra agarda bir yarık açılır. Bu yarığa 0.5 McFarland bulanıklığındaki hazırlanan bakteri süspansiyonu dökülür ve yarıktan 3 mm uzağa olacak şekilde β -laktam antibiyotikler dizilir. $35 \pm 2^\circ \text{C}$ 'de 24 saat inkübasyondan sonra yarık etrafındaki zonda eğilip bükülme veya zonda devamsızlık görülürse ESBL lehine değerlendirilir (41).

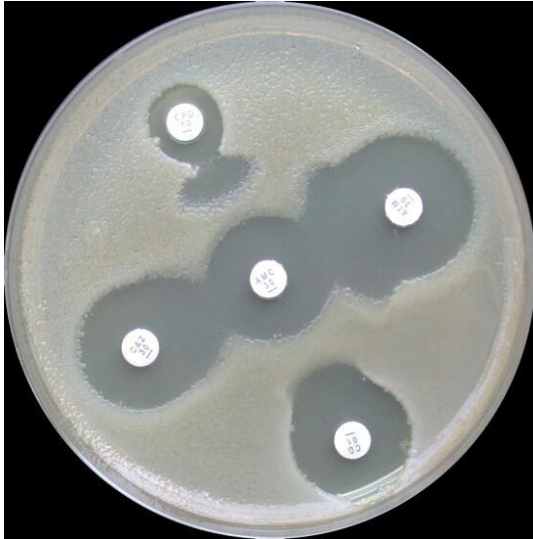
f) Klavulanik Asid Eklenmiş MHA

g) Disk Replasman Yöntemi

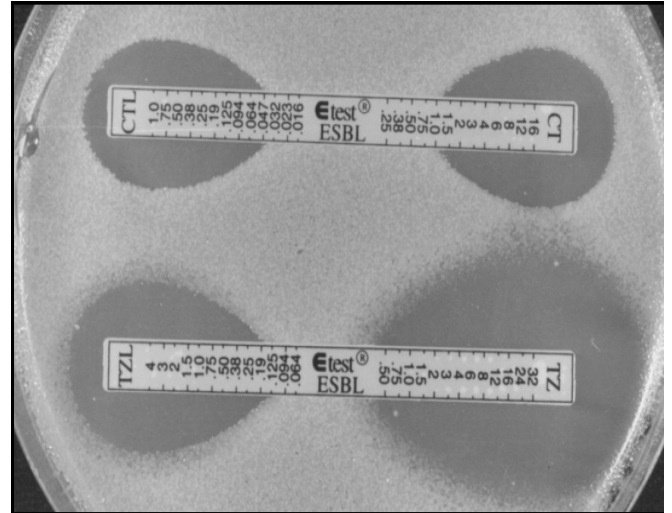
h) Vitek ESBL Kartları (bioMérieux, Fransa)

i) Microscan Panelleri

i) BD Phoenix Otomatize Sistem



Şekil 1. Çift Disk Sinerji Testi.



Şekil 2. E-Test® Yöntemi

4.2.3. Moleküler Yöntemler

Moleküler yöntemler enzimlerin tanımlanmasında araştırma amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla, DNA probları, polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction: PCR), oligotiplendirme, ligaz zincir reaksiyonu, izoelektrik odaklama ve nükleik asid dizi analizi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin çoğunda sadece enzim ailesi gösterilebilmektedir. Enzimin kesin olarak tanımlanması bu konuda altın standard yöntem olarak kabul edilen nükleik asid dizi analizi ile mümkün olmaktadır. Bu yöntemle farklı enzim tipleri ve mutasyonlar saptanabilmektedir (22,45).

Şüphelenilen suşlarda PCR tepkimesi kullanılarak ESBL genleri araştırılabilir. Fenotipik metodlara göre özgüllüğü oldukça yüksektir. Bu yöntemle, sadece ESBL üretiminin saptanması değil üretilen enzimin genotipi de belirlenir. PCR diğer yöntemlere göre birçok bakımdan üstünlüğünün olmasının yanında, yüksek maliyeti ve kalifiye eleman gerektirmesi, hatalara karşı aşırı duyarlılığı nedeniyle rutin uygulamalarda pek sık başvurulmamaktadır (46).

4.3. ESBL Yayılımında Risk Faktörleri

Hastanede uzun süreli yatış, yoğun bakım birimi (YBB)'nde uzun süreli yatış, ileri yaş, operasyon öyküsü, santral venöz kateter kullanımı, arteriyel kateter kullanımı, safra drenaj kateteri varlığı, Foley sondası varlığı, intübasyon, mekanik ventilasyon, malign hastalıklar, nazogastrik sonda kullanımı, bağışıklığı baskılayan ilaç kullanımı, total parenteral beslenme (TPN), hemodiyaliz, dekübitüs ülseri, yetersiz beslenme, yanık, obezite, daha önceden saptanmış *E.coli* ve *Klebsiella* ile kolonizasyon, tedavi gerektiren nozokomiyal infeksiyon öyküsü, antibiyotik kullanım öyküsü (üçüncü kuşak sefalosporin, fluorokinolon, TMP-SXT, aminoglikozid, metronidazol kullanımı gibi), transplantasyon yapılmış olmasıdır

Doğal savunma sistemlerinin intübasyon, trakeostomi, nazogastrik sonda gibi invazif girişimlerle bozulması sonucu dirençli suşlarla olan infeksiyonlar için zemin oluşmaktadır. Malignite, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği gibi altta yatan hastalıkların olması ESBL üretimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu grup hastalarda hastaneye yatışın, antibiyotik kullanımının, tekrarlayan infeksiyonlarına daha sık olması ve kateterizasyonlar gibi invazif işlemlere maruz kalmaları nedeniyle ESBL-pozitif enterik bakterilerle karşılaşma riski daha

fazladır. Böbrek transplant alıcıları, vasküler ve ürolojik işlemlerin olduğu ciddi bir ameliyat geçirmektedirler. Yüzeysel savunmaları idrar sondaları, intravenöz kanül ve peritoneal diyaliz kateterleri ile zedelenmektedir. İşlem sırasında transplante organ da kontamine olabilir. Bu hastalar üremiktir ve dolayısıyla immünoşüpresedir Genellikle anemiktir ve koagülasyon defektleri vardır. Almakta oldukları immünoşüpresif ilaçlar savunma mekanizmalarını etkilemektedir. Ayrıca kortikosteroidler antiinflatuar etkiyle yara iyileşmesini geciktirmektedir. (7,26,47-50).

4.4. ESBL Epidemiyolojisi

ESBL üretimiyle ilgili direnç, plazmidler aracılığıyla türler arasında aktarılabilen, hastanelerde salgınlar oluşturabilmekte, yetersiz tedaviler sonucu hastanede kalış süresini uzatabilmekte ve mortalite oranlarını artırabilmektedir. ESBL pozitiflik oranları şehirler arasında bile farklılık göstermektedir (51).

Paterson ve arkadaşları (52) Doğu Avrupa, Latin Amerika ve bazı ülkelerde *K.pneumoniae* de ESBL-pozitiflik oranının %50'lere yaklaştığını, 7 ülkede 12 hastaneden elde edilen *K.pneumoniae*'lerin %18.7'sinde ESBL varlığının tespit edildiğini, ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşlarında çoklu direnç mekanizmalarının geliştiği ve bunun da tedavide büyük sorunlar oluşturduğunu belirtmiştir. Albertini ve arkadaşları (53)'nce ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suş oranının Fransa'da %11.4 olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde ise nozokomiyal kökenli *K.pneumoniae* suşlarında ESBL sıklığını araştıran birçok çalışma yayımlanmıştır. *K.pneumoniae* suşlarında ESBL oranını; Demirağ ve arkadaşları (54) %47, Dizbay ve arkadaşları (55) %33.3, Bayramoğlu ve arkadaşları (56) % 32.8, Özkan ve arkadaşları (57) % 66, Bozkurt ve arkadaşları (51) % 42.9, Tünger ve arkadaşları (58) % 49.3, Bülüç ve arkadaşları (59) % 48 olarak saptamışlardır. Gür ve arkadaşları (60)'nın 2007 yılında 13 merkezin katıldığı HITIT 2 çalışmasında merkezler arası farklılıklar gözlenmiştir. Bu oran %14.3-77.1 olarak saptanmış ve merkezlere göre dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

4.5. ESBL'nin Klinik Önemi ve Tedavi Yaklaşımları

ESBL enzimlerini kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok β -laktam dışı antibiyotiğe karşı da genetik materyal taşımaktadır. Dolayısıyla ESBL taşıyan bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve TMP-SXT direnci de eşzamanlı olarak bulunabilmektedir (8).

Üçüncü Kuşak Sefalosporinler

Üçüncü kuşak sefalosporinler (seftazidim, sefotaksim, seftirakson) ESBL-pozitif mikroorganizmalara karşı etkili değildir. Antibiyotik duyarlılık testlerinde mikroorganizma inokulumunun 10^5 koloni/ml'den 10^7 koloni/ml'ye artırılması ile birçok sefalosporinin MİK değerinde belirgin artış görülmektedir. Ciddi infeksiyonlarda bakteri yoğunluğunun bu düzeye çıkabilmesi nedeniyle tedavide başarısızlık olabilir. ESBL-pozitif mikroorganizmalar antibiyotik duyarlılık testinde sefalosporinlere duyarlı olsa bile, bu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılmamalıdır. ESBL-pozitif mikroorganizmaların etken olduğu üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde sefalosporinlerin etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu duruma β -laktam antibiyotiklerin idrar konsantrasyonlarının çok yüksek olmasının neden olabileceği düşünülmüştür (48).

Tablo 4. Ülkemizde Değişik Merkezlerde İzole Edilen *K.pneumoniae* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Sıklığı *

Merkezler	n	Direnç Oranı (%)							
		AN	CIP	CAZ	FEP	IMP	SCF	PIP-TAZ	ESBL
Hacettepe Üniv.	35	5.7	28.6	45.7	28.6	0	22.8	37.1	40
A. Menderes Üniv.	35	2.8	14.3	22.8	14.3	2.8	25.7	31.4	28.6
Akdeniz Üniv.	35	2.8	8.6	22.8	20	5.7	28.6	40	42.8
Ankara Üniv.	35	20	54.3	54.3	42.8	14.3	28.6	40	42.8
Çukurova Üniv.	25	24	32	36	40	16	32	44	28
Dokuz Eylül Üniv.	35	5.7	20	22.8	5.7	0	5.7	14.3	34.3
Erciyes Üniv.	35	17.1	14.3	37.1	51.4	0	25.7	28.6	60
İstanbul Üniv.	34	2.9	2.9	41.2	38.2	0	23.5	14.7	44.1
Marmara Üniv.	35	5.7	11.4	17.1	11.4	0	11.4	5.7	14.3
Ondokuz Mayıs Üniv.	35	14.3	22.8	68.6	54.3	0	37.1	34.3	65.7
Eskişehir Osmangazi Üniv.	35	0	8.6	14.3	8.6	0	5.7	5.7	37.1
Uludağ Üniv.	35	14.3	5.7	22.8	17.1	0	17.1	8.6	17.1
Yüzüncü Yıl Üniv.	35	48.6	11.4	62.8	74.2	0	62.8	57.1	77.1

*60 No'lu kaynaktan alınmıştır. İmipenem: IMP, piperasilin-tazobaktam: PIP-TAZ, amikasin: AN, siprofloksasin: CIP, meropenem: MEM, sefoperazon-sulbaktam: SCF, sefepim: FEP ile gösterilmiştir.

Dördüncü Kuşak Sefalosporinler

Sefepim özellikle SHV türü ESBL üreten birçok bakteriye in vitro etkilidir. Sefepim AmpC grubu β -laktamazlardan üçüncü kuşak sefalosporinler kadar etkilenmez. Ancak tedavide kullanılması sırasında inokulum etkisine bağlı yetersizlikler görülebileceği gibi, AmpC grubu β -laktamaz üreten bakterilerin aynı zamanda ESBL üretebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut veriler doğrultusunda sefepimin ESBL-pozitif mikroorganizmalarla oluşan ciddi infeksiyonlarda kullanılması önerilmemektedir.

Sefamisinler

Sefamisinler ESBL'lerden daha az etkilenirler ve in vitro olarak bu antibiyotiklere duyarlıdırlar. AmpC tipi β -laktamazlar ise sefamisinleri parçalarlar, bu nedenle sefamisin duyarlılığı bakterinin ürettiği β -laktamaz türünün AmpC mi yoksa ESBL mi olduğunu ayırt etmekte kullanılır. ESBL-pozitif mikroorganizmalarla oluşan ciddi infeksiyonlarda sefamisinlerin kullanımı ile ilgili yeterli klinik çalışma yoktur. Az sayıda bildirilmiş olgu raporları vardır. Bunlardan birinde iki hastada tedaviye klinik yanıtızsızlık bildirilirken, katetere bağlı *K.pneumoniae* bakteriyemisi olan bir olguda sefmetazol kullanımı ile klinik yanıt alınmıştır (26). ESBL-pozitif mikroorganizmalarla oluşan ciddi infeksiyonlarda tedavi sırasında porin mutasyonuna bağlı hızla direnç gelişmesi nedeniyle tedavi başarısızlığı görülebilir. Ülkemizde yakın zamana kadar kullanımda olan sefoksitin artık kullanımda değildir (48).

β -Laktam – β -Laktamaz İnhibitörleri

ESBL'ler genellikle, klavulanik asid, sulbaktam ve tazobaktam ile inhibe olurlar. İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda β -laktam/ β -laktamaz inhibitörlerinin ESBL-pozitif bakterilere karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak β -laktamaz enziminin aşırı üretimi, diğer β -laktamazların özellikle inhibitor dirençli β -laktamaz (IRT)'ların yapılması veya porin defekti olması durumlarında tedavide β -laktam/ β -laktamaz inhibitörleri etkisiz kalabilir. Mevcut bilgiler ışığında ESBL üreten suşlarla oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde β -laktam/ β -laktamaz inhibitorleri kullanılmamalı, eğer kullanılacaksa MİK değerleri göz önünde bulundurulmalıdır. AmpC türü β -laktamazlar, β -laktamaz inhibitorleri ile inhibe edilmediklerinden bu enzimi üreten bakterilerin oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde β -

laktam/beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerin yeri yoktur. Klavulanik asid β -laktamaz indüksiyonuna neden olabilir. Ciddi sistemik infeksiyonlarda β -laktam/ β -laktamaz inhibitor kombinasyonlarının aminoglikozidlerle birlikte kullanılması tedavi başarısını artırabilir (61).

Aminoglikozidler

Aminoglikozidler ESBL-pozitif mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılabilirler. Bununla birlikte ESBL taşıyan plazmidler aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabileceğinden ESBL-pozitif suşlar sıklıkla aminoglikozidlere de dirençlidirler. Aminoglikozidlerin üriner sistem infeksiyonu dışında ampirik tedavide tek başına kullanılmaları uygun değildir. AmpC tipi β -laktamaz üreten mikroorganizmalar aminoglikozidlere duyarlı ise tedavide bu grup antibiyotikler kullanılabilir (26,48).

Kinolonlar

Kinolonlar ESBL-pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerdir. Bununla birlikte ESBL direnci ve kinolon direncinin birlikte görülme sıklığı artmaktadır. ESBL-pozitif suşlarda %10-40 arasında değişen kinolon direncinin görülmesi kinolonların kullanımını kısıtlamaktadır. İn-vitro duyarlı bulunması halinde ESBL üreten mikroorganizmaların yaptığı üriner sistem infeksiyonlarında kinolonlar kullanılabilir. Bakteriyemi ve nozokomiyal pnömonide de karbapenemlerin kullanılmayacağı durumlarda tercih edilebilirler (62,63).

Karbapenemler

Karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem) β -laktam antibiyotikler arasında etki spektrumu en geniş olan ve ESBL-pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılan ilk seçenek antibiyotiklerdir. Hücre duvar sentezini inhibe ederek bakterisid etki göstermektedir. Gram-pozitif bakterilerden *Enterococcus faecalis* suşlarına bakteriyostatik etkili, penisilin dirençli enterokok ve *Enterococcus faecium* suşlarına ise etkisizdir. İmipenemin Gram-pozitif bakterilere karşı etkinliği meropenemden daha iyidir (64). İmipenem Gram-negatif bakterilerdeki PBP1 ve PBP2'ye bağlanırken, meropenem bu mikroorganizmalardaki PBP2 ve PBP3'e seçici olarak bağlanmaktadır (65). Meropenem *E.coli*'deki primer PBP hedeflerini imipenemden daha düşük konsantrasyonlarda doyurmaktadır, bu da MİK değerlerinin daha düşük olmasını açıklamaktadır. Ertapenemin

etki spektrumu diğer iki bileşikle benzerlik göstermekle birlikte *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* gibi nonfermantatif bakterilere etkinliği yeterli değildir (66) Karbapenemler ESBL üreten mikroorganizmaların oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde tek başına kullanılabilirler; aminoglikozidlerle kombine tedavinin tek başına karbapenem tedavisine üstünlüğünü gösteren klinik çalışma yoktur (62,63). Karbapenemler penisilinazlar, sefalosporinazlar ve ESBL'ler gibi pek çok β -laktamaza dayanıklıdır. Bu nedenle penisilin ve sefalosporinlerle çapraz direnç söz konusu değildir. Direnç metallo β -laktamazlar tarafından hidroliz yoluyla, bakteri hücre duvarındaki porinlerin değişimi sonucu antibiyotiğin mikroorganizmaya girebilme yetisinin azalması gibi bir ya da birden fazla mekanizma ile olmaktadır.

Tigesiklin

Yapısal olarak tetrasiklinlere benzer, glisilsiklin sınıfı bir antibiyotiktir. Birçok çalışmada tigesiklinin enterik Gram-negatif bakteriler üzerine olan etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmalarla tigesiklinin ESBL ve AmpC tipi β -laktamaz üreten *C.freundii*, *E.cloacae*, *E.coli*, *K.oxytoca*, *K.pneumoniae* türleri üzerine yüksek etkinliği olduğu gösterilmiştir. Tigesiklin ciddi infeksiyonlarda kullanılacaksa MİK düzeyleri ölçülmelidir (67,68). Tigesiklin günümüzdeki ruhsatlı indikasyonları intraabdominal infeksiyonlar ile komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarıdır. Akciğer dokusunda yüksek konsantrasyonlara ulaşması ve bununla ilgili yapılan klinik deneylerde olumlu sonuçlar alınması nedeniyle, yakın gelecekte pnömöni tedavisinde de onay alabileceği öngörülmektedir. Ancak değişmeden idrarla atılan tigesiklin oranlarının çok düşük olması, üriner sistem infeksiyonlarında bu ilacın kullanım alanı bulamayacağını göstermektedir. Bu nedenle rutin laboratuvar uygulamalarında, üriner izolatlarda tigesiklin için duyarlılık çalışılmasının, sadece hastanelerin sürveyans çalışmaları açısından faydası olabilir.

Kolistin

Kolistin, uzun yıllardır kullanımda olan, ancak nefrotoksitesisi nedeni ile sık tercih edilmeyen bir ajandır. Kolistinin ESBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ye %100 etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kolistinin ESBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonlardaki etkinliğini araştıran klinik çalışma yoktur (48).

Fosfomisin

Fosfomisin hücre duvar sentezinin birinci basamağını bloke eden, tüm dokulara ve beyin-omurilik sıvısına geçişi iyi olan bir antibiyotiktir. Avrupa'da diğer antibiyotikler ile kombine kullanılmaktadır. Temel olarak üriner sistem infeksiyonlarında kullanılan fosfomisine *E.coli* kolayca direnç geliştirebilir. Fosfomisin ESBL-pozitif enterik bakterilerin etken olduğu komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (69).

GEREÇ ve YÖNTEM

1 Ocak 2008-1 Ocak 2009 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda incelenen çeşitli klinik örneklerde *K. pneumoniae* üremesi olan 517 hasta laboratuvar kayıtlarından saptanmıştır. Bunlar arasında 197 hastadaki *K. pneumoniae* suşu ESBL-pozitif olarak (%38.1) bulunmuştur. 197 hastadan 81'i kolonize olarak kabul edilmiş ve bu hastalar çalışmaya alınmayarak yalnız ESBL-pozitif *K. pneumoniae*'ye bağlı nozokomiyal infeksiyonu olan 116 hasta değerlendirilmiştir. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kayıtlarından bu 116 hastanın geçirdikleri infeksiyonlar sırasında tanı ve tedavi önerilerinin bulunduğu konsültasyon notları ve yatarak tedavi gördükleri dönemlere ait dosyaları, yatmış oldukları servislerin arşivlerinden çıkarılarak geriye dönük olarak incelenmiştir.

Hastaların epidemiyolojik verileri, yattığı süre içerisinde hastanede uygulanan işlemler, infeksiyon riskini artıran durumlar, tedavi sonuçları, kültür ve antibiyogram sonuçları ve biyokimyasal tetkikleri hasta bilgi formuna kaydedilmiştir (Ek 1).

Epidemiyolojik veriler: Yaş, cinsiyet, yatmış olduğu servis, yatış nedeni, hastanede yatış süresi, infeksiyon tanısı, önerilen tedavi, tedavi süresi ve prognoz sonuçları kaydedildi.

Yattığı süre içerisinde hastanede uygulanan işlemler: Ameliyat (gastrostomi, jejunostomi, kolostomi gibi), invazif girişimler (endoskopi, solunum yolu enstrümantasyonu, biyopsi, bronkoskopi gibi), hemodiyaliz, santral venöz kateter, Foley sondası ve nazogastrik sonda takılması gibi hastaya uygulanan işlemler kaydedildi.

İnfeksiyon riskini artıran durumlar: Altta yatan hastalığın olması (diabetes mellitus, malign hastalık, kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, KOAH ve diğer hastalıklar), hastanede uzun süreli yatış (>14 gün), antibiyotik kullanım öyküsü (son üç ay içinde 48 saatten uzun süreli kullanılan antibiyoterapi varlığı), takibi sırasında YBB'de yatmış olmak, bağışıklığı baskılayan ilaç kullanımı, obezite, travma, yanık, ileri yaş (≥ 65 yaş), TPN kullanımı, karaciğer, böbrek veya kemik iliği transplantasyonu varlığı, daha önce *E.coli* ve *Klebsiella*

spp. suşu ile kolonizasyon saptanmış olması, tedavi gerektiren nozokomiyal infeksiyon öyküsü ve operasyon öyküsü kaydedildi.

Laboratuvar bilgileri: Hastalara uygulanan infeksiyon tedavisinin ilk, beşinci, onuncu ve on beşinci günlerine ait rutin laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımının (ABX Penta DX 120 Horiba ABX Diagnostics, France) ve biyokimyasal testlerin (Roche Diagnostics, modüler sistem P modülü, Tokyo, Japan) sonuçları kaydedildi. Biyokimyasal testlerden kan üre azotu (blood urea nitrogen=BUN), kreatinin, ürik asid, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gamma glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin ve C-reaktif protein (CRP) sonuçları değerlendirmeye alındı (Ek 1).

Mikrobiyolojik Tanımlama ve Antibiyotik Duyarlılık Testi: Kliniklerden gönderilen kateter örnekleri koyun kanlı agara; balgam, cerahat, safra, trakeal aspirat vb. örnekleri koyun kanlı agara ve MacConkey agara; idrar örnekleri koyun kanlı agara ve “eosin methylene blue” (EMB) agara; dışkı örnekleri Salmonella-Shigella agara ve MacConkey agara ekilmiştir. Kan örneklerinin kültürü BacT/ALERT (bioMérieux, Durham, North Carolina, USA) otomatize sistemi ile yapılmıştır. Bu sistemde üreme saptanan kan örnekleri, koyun kanlı agara, çikolatamsı agara ve MacConkey agara ekilmiş ve 24 saatlik inkübasyon sonrasında bakterilerin saf kültürleri elde edilmiştir. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerine göre adlandırılmış ve kimi suşlarda gerektiğçe API 20E (bioMérieux, France) testi kullanılmıştır.

Suşlardan *K.pneumoniae* olarak tanımlananlara, Mueller-Hinton agarı kullanılarak standard antibiyotik diskleriyle CLSI Document M2-A8’de önerildiği biçimde disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi yapılmıştır (39).

Çift Disk Sinerji Testi: Petri kutusunun merkezine bir amoksisilin klavulanik asid (AMC) (20/10 µg) diski ve çevresine 30 mm uzaklıkta ışınal olarak seftazidim (CAZ) (30 µg) ve seftriakson (CRO) (30 µg) diskleri yerleştirildikten sonra, CAZ ve CRO disklerinin çevresindeki inhibisyon zonlarında AMC diskinde doğru bir genişleme veya arada bakteri üremeyen bir sinerji alanının bulunması ESBL üretimi olarak değerlendirilmiştir.

Gerektiğçe ESBL yapımını doğrulamak üzere seftazidim/seftazidim klavulanatlı stripler kullanılarak E-Test® (AB Biodisk, Sweden) yöntemi uygulanmıştır. Ayrıca karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* suşlarıyla karşılaşıldığında da MİK düzeyleri E-Test® (AB Biodisk, Sweden) yöntemiyle doğrulanmıştır.

İnfeksiyon Tanımları: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından belirlenen kriterlere uygun olarak sınıflandırılmıştır (50).

Üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ): Semptomatik üriner sistem infeksiyonu, asemptomatik bakteriüri ve üriner sistemin diğer infeksiyonları olarak alt gruplara ayrılmıştır. “Asemptomatik bakteriüri”; infeksiyon semptomları olmadan idrar kültüründe üremenin ($>10^5$ cfu/ml, en çok 2 tür bakteri) olduğu durumdur.

“Semptomatik ÜSİ”; ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet bulgularından birine bakteriürinin ($>10^5$ cfu/ml) (en çok 2 tür) eşlik etmesi veya semptomlardan ikisine pyürinin eşlik etmesi, Gram boyamasında bakteri görülmesi, miksiyon yoluyla alınmamış idrar kültüründe >100 cfu/ml aynı üropatojenin üremesi, doktor tarafından ÜSİ tanısı konması veya doktorun uygun antimikrobik tedaviyi başlaması kriterlerinden en az birinin bulunması esasına dayanmaktadır.

“Üriner sistemin diğer infeksiyonları” için; böbrekler, ureter, mesane, uretra veya retroperitoneal veya perinefritik boşluklardaki dokular için şu kriterlerden birinin bulunmasına dayandırılmıştır: İlgili taraftaki sıvı veya doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi, fizik muayenede, ameliyatta veya histopatolojik incelemede, apse veya başka bir infeksiyon bulgusunun saptanması, ilgili tarafta lokalize ağrı veya hassasiyet şikayeti, ateş bulgularından ikisinin bulunması ve ilgili tarafta pürülan drenaj, kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi, infeksiyonun radyolojik belirtileri, doktorun infeksiyon tanısı koyması, doktorun uygun tedaviyi başlamış olması kriterlerinden birinin eşlik etmesidir.

Kan dolaşımı infeksiyonu: Laboratuvarda doğrulanmış kan dolaşım infeksiyonu ve klinik sepsis olarak ayrılmaktadır. “Laboratuvarda doğrulanmış kan dolaşım infeksiyonu” tanımı; ateş ($>38^\circ\text{C}$), titreme ve hipotansiyon (sistolik kan basıncı <20 mmHg) semptomlarından en az birinin bulunması ve kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi kriterine dayanılarak yapılmıştır. “Klinik sepsis” tanımı; başka bir nedene bağlanamayan ateş ($>38^\circ\text{C}$), hipotansiyon veya oligüri (<20 ml/saat) semptomlarından birisinin olması, kan kültürü alınmamış olması veya kültürde üreme olmaması, başka bir bölgede infeksiyon olmaması ve doktorun sepsis için uygun tedaviyi başlaması kriterlerine dayanılarak yapılmıştır.

Cerrahi alan infeksiyonu (CAİ): Cerrahi girişim sonrası 30 gün içinde oluşan pürülan akıntının, lokal veya klinik semptomların da eşlik ettiği deri, derialtı doku, derin yumuşak doku veya organ/boşluğu içeren “yüzeyel insizyonel”, “derin insizyonel” ve “organ/boşluk CAİ”lerini kapsar.

“Yüzeyel insizyonel CAİ”; cerrahi girişimden sonraki 30 gün içerisinde infeksiyonun ortaya çıkması, sadece deri ve derialtı dokuda bulunması, pürülan akıntının varlığı, alınan doku veya sıvı kültüründe mikroorganizmanın üretilmesi, ağrı veya hassasiyet, lokal şişlik, kızarıklık ve ısı artışı gibi infeksiyon bulgularından en az birinin bulunması ve kültür negatif olmamak koşulu ile cerrahın yarayı planlı olarak açması olarak tanımlanmıştır.

“Derin insizyonel CAİ”; cerrahi girişimden sonraki 30 gün içerisinde, yabancı cisim varlığında 1 yıl içerisinde ortaya çıkması, fasiya ve kas gibi derin dokuları etkilemesi ve şu kriterlerden en az birinin bulunmasına dayandırılmıştır: İlgili taraftaki sıvı veya doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi, fizik muayenede, ameliyatta veya histopatolojik incelemede apse veya başka bir infeksiyon bulgusu saptanması, ateş, ilgili tarafta lokalize ağrı veya hassasiyetten ikisi ve ilgili tarafta pürülan drenaj, kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi, infeksiyonun radyolojik belirtileri, doktorun infeksiyon tanısı koyması, doktorun uygun antimikrobik tedaviyi başlamış olması kriterlerinden birinin eşlik etmesidir.

“Organ/ Boşluk CAİ”; cerrahi girişimden sonraki 30 gün içerisinde, yabancı cisim varlığında 1 yıl içerisinde ortaya çıkması, insizyon yeri dışındaki diğer anatomik bölgeleri kapsaması, operasyonda uygulanan işlemle ilişkili infeksiyonun olması ve şu kriterlerden birinin bulunmasına dayandırılmıştır: İlgili taraftaki sıvı veya doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi; fizik muayenede, ameliyatta veya histopatolojik incelemede apse veya başka bir infeksiyon bulgusu saptanması; ateş, ilgili tarafta lokalize ağrı veya hassasiyetten ikisi ve ilgili tarafta pürülan drenaj, kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi, infeksiyonun radyolojik belirtileri, doktorun infeksiyon tanısı koyması, doktorun uygun antimikrobik tedaviyi başlamış olması kriterlerinden birinin eşlik etmesidir.

Pnömoni: “Klinik olarak tanımlanmış pnömoni”, “spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni”, “bağışıklığı baskılanmış hastada pnömoni” olarak alt gruplara ayrılmıştır.

“Klinik olarak tanımlanmış pnömoni”; iki veya daha fazla akciğer grafisinde yeni veya progresif infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyon gibi en az bir radyolojik bulgunun olması ve klinik ve laboratuvar bulgularından da hastada başka nedenle açıklanamayan ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), lökopeni ($< 4000 \text{ mm}^3$) veya lökositoz ($>12\ 000 \text{ mm}^3$), 70 yaş

ve üzeri hastalar için başka nedenlerle açıklanamayan mental durum değişikliği kriterlerinden en az biri ve yeni başlayan pürülan balgam çıkarma, balgam niteliğinde değişiklik veya solunum sekresyonlarında artış, yeni başlayan veya artan öksürük, dispne, takipne, fizik muayenede ral veya bronşial ses duyulması, gaz alışverişinin bozulması ($PaO_2/FiO_2 \leq 240$ olması, ventilasyon ihtiyacında artma) kriterlerden en az ikisinin bulunması olarak tanımlanmıştır.

“Spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni”; klinik olarak tanımlanmış pnömoni kriterlerine plevral sıvı kültüründe üreme, başka infeksiyon kaynağı ile ilişkili olmayan kan kültüründe üreme, alt solunum yolu örneğinin pozitif kantitatif kültürü, Gram boyamasında hücrelerin %5’den fazlasında etkenin görülmesi, histopatolojik incelemede pnömoni kanıtının olması kriterlerinden en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır.

“Bağışıklığı baskılanmış hastada pnömoni”; bağışıklığı baskılanmış hastada spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni kriterlerine, kan veya balgam kültürlerinde aynı *Candida* türlerinin üremesi, alt solunum yolu örneğinde doğrudan mikroskopik inceleme ile ya da pozitif mantar kültürü yoluyla mantarın veya *Pneumocystis jirovecii*’nin gösterilmesi kriterlerinden en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır.

Gastrointestinal sistem infeksiyonları: “Gastroenterit”, “sütçocuğu nekrotizan enterokoliti”, “gastroenterit veya apandisit dışındaki gastrointestinal kanal infeksiyonu”, “hepatit” ve “intraabdominal infeksiyon” olarak ayrılmıştır.

“İntraabdominal infeksiyon”; safra kesesi, safra yolları, viral hepatit dışındaki karaciğer, dalak, pankreas, periton, subfrenik veya subdiyafragmatik doku ve alanları ilgilendiren infeksiyonları kapsamaktadır. Operasyon sırasında veya iğne aspirasyonu ile alınan pürülan materyalde etkenin üretilmesi, alınan sıvı veya doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi, kan kültüründe mikroorganizmanın izole edilmesi, infeksiyonun radyolojik olarak saptanması, ameliyat sırasında veya histopatolojik olarak apse tanısının konması olarak tanımlanmıştır.

Kemik ve eklem infeksiyonları “osteomyelit”, “eklem veya bursa infeksiyonu”, “vertebral disk aralığı infeksiyonu”; kardiyovasküler sistem infeksiyonları “vasküler infeksiyon”, “doğal veya prostetik kapak endokarditi”, “myokardit veya perikardit”, “mediastinit”; deri ve yumuşak doku infeksiyonları “deri infeksiyonu”, “infekte dekübitus ülseri”, “yumuşak doku infeksiyonu”, “yanık infeksiyonu”, “meme apsesi veya mastit” olarak

tanımlanmıştır. Sistemik infeksiyon tanımı ise saptanmış herhangi bir infeksiyon bölgesi olmaksızın birçok organ veya sistemi tutan yaygın infeksiyon olarak belirtilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin izole edildiği hastalardan elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi için "Statistical Package for Social Sciences" SPSS 11.0 programı kullanıldı. Veriler, sıklık, yüzde oran, aritmetik ortalama, standard sapma ve ortanca değer hesaplanarak tanımlandı. Kesikli değişkenler χ^2 ve Fisher'in kesin testi kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler Student-T testi, uymayanlar Mann Whitney-U testi kullanılarak değerlendirildi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli testlerden lojistik regresyon kullanılarak analiz edildi. *p* değeri <0.05 için anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1 Ocak 2008 tarihi ile 1 Ocak 2009 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen, ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı hastane infeksiyonu olan 116 hastaya ait klinik örnekler değerlendirildi. Bu hastalara ilişkin çeşitli klinik örneklerden toplam 140 ESBL-pozitif *K.pneumoniae* izole edildi. Hastaların 98 (%84.5)'inde tek, 13 (%11.2)'ünde iki ve 5 (%4.3)'ünde ikiden fazla klinik örnekte ESBL-pozitif *K.pneumoniae* ürediği belirlendi. Bakterilerin 36 (%25.7)'si idrar, 24 (%17.1)'ü trakeal aspirat, 18 (%12.8)'i kan, 15 (%10.7)'i dren sıvısı, 11 (%7.8)'i kateter ucu, 9 (%6.4)'u safra, 8 (%5.7)'i yumuşak doku, 7 (%5)'si balgam, 7 (%5)'si apse, 3 (%2.1)'ü plevral sıvı, 1 (%0.7)'i kemik doku ve 1 (%0.7)'i periton sıvısı kültürlerinden izole edildi (Tablo 5).

Tablo 5. *K.pneumoniae*'nin İzole Edildiği Klinik Materyallerin Dağılımı

Klinik Örnek	n	(%)
İdrar	36	(25.7)
Trakea	24	(17.1)
Kan	18	(12.8)
Dren sıvısı	15	(10.7)
Kateter ucu	11	(7.8)
Safra	9	(6.4)
Yumuşak doku	8	(5.7)
Balgam	7	(5.0)
Apse	7	(5.0)
Plevral sıvı	3	(2.1)
Periton sıvısı	1	(0.7)
Kemik doku	1	(0.7)

Hastaların %27.6 (n=32)'sı Dahili Bilimlerde, %62.9 (n=73)'u Cerrahi Bilimlerde ve %9.5 (n=11)'i Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBB'de yatmıştır. ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin en sık izole edildiği servislerin, Genel Cerrahi Servisleri %25.8 (n=30), Travma Acil Cerrahi YBB ve Servisi %17.2 (n=20), Üroloji Servisi %14.7 (n=17), Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBB %10.3 (n=12) ve Nöroloji Servisi %7.8 (n=9) olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Yatmış Oldukları Servislere Göre Dağılımı

Yattığı Servisler	n	%
Genel Cerrahi Servisleri	30	(25.8)
Travma Acil Cerrahi Birimi	20	(17.2)
Üroloji	17	(14.7)
Reanimasyon	12	(10.3)
Nöroloji	9	(7.8)
Hematoloji	7	(6.0)
Nefroloji	4	(3.4)
Kardiyoloji	3	(2.6)
İnfeksiyon	3	(2.6)
Göğüs Hastalıkları	2	(1.7)
Nöroşirurji	2	(1.7)
Endokrin	1	(0.9)
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	1	(0.9)
Özel Dahiliye	1	(0.9)
Ortopedi	1	(0.9)
Göğüs Cerrahisi	1	(0.9)
KBB	1	(0.9)
Gastroenteroloji	1	(0.9)

Yaşları 16-91 arasında değişen (ortalama yaş 56 ± 17 yıl) 116 hastanın %40.5 (n=47)'inin kadın, %59.5 (n=69)'inin erkek olduğu ve hastanede yatış sürelerinin ortalama 44 ± 41.6 gün (ortanca: 30; minimum-maksimum: 2-265 gün), ortalama tedavi sürelerinin 16.0 ± 11.64 gün (ortanca: 14; minimum-maksimum: 1-105 gün) olduğu saptanmıştır. Mortalite oranı % 18.1 (n=21)'dir. Ölen hastaların 10'u kadın, 11'i erkek idi.

Hastaların yaşları, yatış süreleri ve prognozları, infeksiyon riskini artıran durumlar, hastanede uygulanan işlemler gibi diğer epidemiyolojik ve klinik özellikleri Tablo 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Yaşları, Yatış Süreleri ve Prognozları

	Hasta Sayısı (n=116)
Ortalama Yaş (ortalama değer \pm SS) (yıl) ve (minimum-maksimum)	
Kadın	54.2 \pm 18.2 (16-89)
Erkek	56.9 \pm 16.6 (17-91)
Hastanede Yatış Süresi (ortalama değer \pm SS) (gün)	
Kadın	47.0 \pm 38.2 (2-159)
Erkek	42.0 \pm 43.9 (3-265)
Prognoz (mortalite) (n, %)	
Kadın (n=47)	10 (21.3)
Erkek (n=69)	11 (15.9)

Tablo 8. İnfeksiyon Riskini Artıran Durumlar ve Hastanede Uygulanan İşlemler

	n (%)
Hastanede Uygulanan İşlemler	
Ameliyat	82 (70.7)
İnvazif girişimler	93 (80.2)
Santral venöz kateter takılması	51 (44.0)
Hemodiyaliz	13 (11.2)
Foley sondası	96 (82.8)
Nazogastrik sonda	47 (40.5)
İnfeksiyon Riskini Artıran Faktörler	
Antibiyotik kullanım öyküsü	111 (95.7)
Hastanede uzun süreli yatış (\geq 15 gün)	97 (83.6)
Altta yatan hastalıklar	84 (72.4)
Operasyon öyküsü	68 (58.6)
İleri yaş (\geq 65 yaş)	42 (36.2)
Yoğun bakım biriminde kalma öyküsü	38 (32.8)
Tedavi gerektiren nozokomiyal infeksiyon öyküsü	37 (31.9)
Bağıışıklığı baskılayan ilaç kullanımı	28 (24.1)
TPN	25 (21.6)
Daha önceden saptanmış <i>E.coli</i> ve <i>Klebsiella</i> ile kolonizasyon	19 (16.4)
Transplantasyon varlığı	7 (6.0)
Yanık	3 (2.6)
Obezite	3 (2.6)

Risk faktörleri içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü bulunan 111 hasta incelendiğinde, en sık kullanılan antibiyotiğin ampisilin-sulbaktam (%57.8) olduğu bulunmuştur. Bunu sırası ile sefalosporinler (%43.1), fluorokinolonlar (%18.1), glikopeptidler (%16.4) izlemektedir. Hastaların daha önceki kullandığı antibiyotiklerin dağılımı Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9 . Daha Önce Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı

Antibiyotik	n	(%)	Antibiyotik	n	(%)
Ampisilin/sulbaktam	67	(57.8)	Sefoperazon-sulbaktam	15	(12.9)
Sefalosporin	50	(43.1)	Karbapenem	13	(11.2)
Birinci Kuşak Sefalosporin	3	(2.6)	İmipenem	10	(8.6)
İkinci Kuşak Sefalosporin	22	(19.0)	Meropenem	2	(1.7)
Üçüncü Kuşak Sefalosporin	21	(18.1)	Ertapenem	1	(0.9)
Dördüncü Kuşak Sefalosporin	4	(3.4)			
Fluorokinolonlar	21	(18.1)	Aminoglikozid	15	(12.9)
Siprofloksasin	15	(12.9)	Amikasin	9	(7.8)
Levofloksasin	3	(2.6)	Netilmisin	4	(3.4)
Moksifloksasin	3	(2.6)	Gentamisin	2	(1.7)
Glikopeptid	19	(16.4)	Piperasilin-tazobaktam	15	(12.9)
Vankomisin	10	(8.6)			
Teikoplanin	9	(7.8)	TMP-SXT	7	(6.0)

Antibiyotik kullanım öyküsü olan 111 hastanın 46 (%41.4)’sında tek, 32 (%28.8)’sinde iki, 33 (%29.7)’ünde ikiden fazla antibiyotik kullanımının olduğu görülmüştür.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae*’ye bağlı infeksiyonu olan 116 hastanın 84 (%72.4)’ünde altta yatan en az bir hastalık bulunmaktaydı. Altta yatan hastalığı bulunan 84 hastanın 48 (%57.1)’inde malign hastalık, 33 (%39.3)’ünde böbrek yetmezliği, 24 (%28.6)’ünde kalp hastalığı, 23 (%27.4)’ünde diabetes mellitus, 8 (%0.9)’ünde KOAH ve 35 (%41.7)’sinde diğer sınıfta tanımlanan hastalıkların olduğu bulunmuştur (Tablo 10). Altta yatan hastalığı olanların 24 (%28.6)’ünde bir, 35 (%41.7)’inde iki, 25 (%29.7)’inde ikiden fazla hastalık olduğu saptanmıştır

Tablo 10. Altta Yatan Hastalığı Olan Hastaların Dağılımı

Altta Yatan Hastalıklar (n=84)	n (%)
Malign hastalık	48 (57.1)
Böbrek yetmezliği (BY)	33 (39.3)
Kalp hastalığı	24 (28.6)
Diabetes mellitus	23 (27.4)
KOAH	8 (0.9)
Diğer hastalıklar	35 (41.7)

En sık saptanan ilk üç enfeksiyon; semptomatik üriner sistem enfeksiyonu %26.7 (n=31), cerrahi organ boşluk enfeksiyonu %20.7 (n=24), spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni %19.8 (n=23) idi. ESBL-pozitif *K.pneumoniae* şuşlarının neden olduğu enfeksiyonların oranı Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. *K.pneumoniae* Şuşlarının Neden Olduğu İnfeksiyonların Oranı

İnfeksiyon Tanısı	n	(%)
Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu	31	(26.7)
Cerrahi organ boşluk enfeksiyonu	24	(20.7)
Spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni	23	(19.8)
İntraabdominal enfeksiyon	7	(6.0)
Laboratuvarda doğrulanmış kan dolaşım enfeksiyonu	7	(6.0)
Klinik sepsis	6	(5.2)
Yumuşak doku enfeksiyonu	6	(5.2)
Derin insizyonel sekonder cerrahi alan enfeksiyonu	3	(2.6)
Dekübitus ülseri	3	(2.6)
Yanık enfeksiyonu	2	(1.7)
Bağışıklığı baskılanmış hastada pnömoni	2	(1.7)
Osteomyelit	1	(0.9)
Asemptomatik bakteriüri	1	(0.9)
Toplam	116	100

Hastaların demografik özelliklerinin ve yatış süresinin mortaliteye olan etkisi Tablo 12’de, enfeksiyon riskini artıran faktörler, hastanede uygulanan işlemler gibi diğer epidemiyolojik ve klinik özelliklerin mortaliteye etkisi ise Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Yatış Süresinin Mortaliteye Etkisi

	Yaşayan Hastalar (n=95)	Ölen Hastalar (n=21)	p
Cinsiyet (n,%)			
Kadın	37 (38.9)	10 (47.6)	0.473
Erkek	58 (61)	11 (52.4)	
Ortalama Yaş (ortalama değer ± SS) (yıl)			
Kadın	51.19 ± 18.3	65.30 ± 13.5	0.095
Erkek	56.72 ± 16.6	58.02 ± 17.4	
Hastanede Yatış Süresi (ortalama değer ± SS) (gün)			
Kadın	47.70 ± 38.7	44.30 ± 38.4	0.794
Erkek	44.34 ± 46.2	29.36 ± 26.3	

* $p = \leq 0.05$, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 13. İnfeksiyon Riskini Artıran Faktörler ve Hastanede Uygulanan İşlemlerin Mortaliteye Etkisi

	Yaşayan Hastalar (n=95)		Ölen Hastalar (n=21)		p
	n	(%)	n	(%)	
İnfeksiyon Riskini Artıran Durumlar					
Hastanede uzun süreli yatış	84	(88.4)	13	(61.9)	0.003 *
Yoğun bakımda kalış	21	(22.1)	17	(80.9)	0.000 *
Bağışıklığı baskılayan ilaç	23	(24.2)	5	(23.8)	0.969
Obezite	3	(3.1)	0	(0.0)	0.409
Travma	6	(6.2)	1	(4.8)	0.787
Yanık	2	(2.1)	1	(4.8)	0.488
İleri yaş	33	(34.7)	9	(42.8)	0.483
TPN	19	(20.0)	6	(28.6)	0.387
Transplantasyon	6	(6.2)	1	(4.8)	0.715
Antibiyotik kullanım öyküsü	90	(94.7)	21	(100)	0.282
Daha önceden saptanmış <i>E.coli</i> ve <i>Klebsiella</i> ile kolonizasyon	18	(18.9)	1	(4.8)	0.112
Tedavi gerektiren nozokomiyal infeksiyon öyküsü	31	(32.6)	6	(28.6)	0.718
Operasyon öyküsü	57	(60)	11	(52.4)	0.521
Altta yatan hastalık					
Diabetes mellitus	18	(18.9)	5	(23.8)	0.613
Malign hastalık	39	(41.1)	9	(42.8)	0.879
Böbrek yetmezliği (BY)	21	(22.1)	12	(57.1)	0.002 *
KOAH	6	(6.2)	2	(9.6)	0.600
Kalp hastalığı	18	(18.9)	6	(28.6)	0.324
Diğer hastalıklar	26	(27.4)	9	(42.8)	0.162
Hastanede Uygulanan İşlemler					
Ameliyat	68	(71.6)	14	(66.7)	0.654
İnvazif girişimler	75	(78.9)	18	(85.7)	0.482
Santral venöz kateter takılması	33	(34.7)	18	(85.7)	0.000*
Hemodiyaliz	8	(8.4)	5	(23.8)	0.043*
Foley sondası	76	(80.0)	20	(95.2)	0.094
Nazogastrik sonda	36	(37.9)	11	(52.3)	0.221

* $p = \leq 0.05$, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

İnfeksiyon riskini artıran nedenler içerisinde tek risk faktörü taşıyan hastalar ile birden fazla risk faktörü taşıyan hastalar karşılaştırıldığında mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.621$).

İnfeksiyon riskini artıran durumlar ve hastanede uygulanan işlemler tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde hastanede uzun süreli yatış, YBB’de yatmış olmak, altta yatan hastalıklardan böbrek yetmezliğinin bulunması, hastanın yatışı sırasında santral venöz kateter takılmış olması ve hemodiyaliz uygulamasının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu analizde anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Anlamlılığını koruyan değişkenler YBB’de yatmış olmak ve böbrek yetmezliği olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. İnfeksiyon Riskini Artıran Durumların Çok Değişkenli Analizi

Değişkenler	<i>p</i>	OR*	%95 Güven Aralığı (GA)
Böbrek yetmezliği	0.029	65.7	1.5 - 2820
Yoğun bakım biriminde yatma	0.015	99.5	2.5 - 3986

*OR: Odds ratio

Böbrek yetmezliği olan hastalardaki mortalite oranı, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek (OR: 65.7, %95 GA: 1.5 – 2820) bulunmuştur. YBB’de yatmış olmanın mortaliteye etkisi yatmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek (OR: 99.5, %95 GA: 2.5 – 3986) saptanmıştır.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae*’ye bağlı infeksiyon geçiren 116 hastada, infeksiyonlara tedavi başlanması sırasındaki laboratuvar bulguları ve bu değerlerin mortalite üzerine etkisi tek değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. İnfeksiyon Tedavilerine Başlandığı Sıradaki Laboratuvar Bulgularının Tek Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi

İnfeksiyon Sırasındaki Değer	İyileşme	Ölüm	<i>p</i>
Lökosit (/mm ³)	10356 ± 5657	17770 ± 15715	0.041 *
Nötrofil (/mm ³)	8310 ± 5264	14707 ± 12970	0.026 *
Trombosit (/mm ³)	277126 ± 158271	207240 ± 160915	0.076
Hemogloblin (gr/dl)	10 ± 1.9	9.3 ± 2.3	0.145
Hematokrit	29.7 ± 5.7	27.1 ± 7.1	0.088
BUN (mg/dl)	22.4 ± 18.8	42.6 ± 28.3	0.000*
Kreatinin (mg/dl)	1.3 ± 1.5	1.8 ± 1.3	0.053
AST (Ü/lt)	81 ± 455	81 ± 117	0.041 *
ALT (Ü/lt)	46 ± 120	133 ± 419	0.325
ALP (Ü/lt)	189 ± 170	198 ± 164	0.919
GGT (Ü/lt)	110 ± 156	71 ± 47	0.525
LDH (Ü/lt)	402 ± 283	1105 ± 1426	0.002 *
Albümin (gr/dl)	2.9 ± 0.8	2.3 ± 0.5	0.002 *
CRP (mg/lt)	128 ± 105	141 ± 125	0.832

* *p* ≤0.05; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 15 incelendiğinde tek değerşkenli analizde hastalarda, lökosit, nötrofil, BUN, AST, LDH değerlerinin yüksek olması ve albümin değerinin düşük olmasının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu analizde anlamlı bulunan değerşkenlere lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Anlamlılığını koruyan değerşken BUN olarak saptanmıştır. BUN değerindeki her bir birimlik yükselme mortalite oranını 1.04 kat artırmaktadır (OR:1.04, %95 GA:1.001-1.081).

Çalışmamızdaki 116 hastaya ait *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılık durumu Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. İnfeksiyonlarda Saptanan *K.pneumoniae* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlılık Oranı	
	n	(%)
İmipenem	112	(96.6)
Meropenem	111	(95.7)
Amikasin	96	(82.8)
Netilmisin	94	(81.0)
Gentamisin	67	(57.8)
Levofloksasin	58	(50.0)
Siprofloksasin	57	(49.1)
Tobramisin	56	(48.3)
Sefoperazon-sulbaktam	46	(39.6)
TMP-SXT	43	(37.1)
Piperasilin-tazobaktam	38	(32.8)

İnfeksiyonların tedavisine yönelik hastaların 41 (%35)'ine imipenem, 22 (%18.8)'sine meropenem, 17 (%14.5)'sine piperasilin-tazobaktam, 15 (%12.8)'ine siprofloksasin, 10 (%8.5)'una sefoperazon-sulbaktam, 4 (%3.4)'üne levofloksasin, 2 (%1.7)'sine moksifloksasin, 3 (%2.6)'üne TMP-SXT, 1 (%0.9)'ine tigesiklin ve 1 (%0.9)'ine de ertapenem kullanılmıştır. Uygulanan tedaviler Tablo 17'deki gibi sınıflara ayrılarak incelendiğinde, mortalite açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.052$). Sınıflama kinolon kullananlarla, kullanmayanlar olarak yapıldığında ise Fisher'in kesin testine göre iki grup arasında mortalite için anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.010$).

Tablo 17. Uygulanan Tedavinin Mortalite Üzerine Etkisi (n=112)

Antibiyotikler	İyileşme n (%)	Ölüm n (%)	Toplam Hasta
Karbapenem	49 (%76.6)	15 (23.4)	64
Diğer β -laktam	22 (81.5)	5 (18.5)	27
Kinolon	21 (100)	0 (0.0)	21

$\chi^2=5,93$ $p= 0.052$

Kinolon tedavisi alan 21 hastanın %61.8 (n=9)'i Genel Cerrahi Servislerinde, %33.3 (n=7)'ü Üroloji Servisinde, %19 (n=4)'ü Travma Acil Cerrahi Serviste, %4.8 (n=1)'i Göğüs Hastalıkları servisinde yatmakta idi.

β -laktam tedavisi alan 27 hastanın %44.4 (n=12)'ünün dahili bilimlerde, %55.6 (n=15)'sinin cerrahi bilimlerde yattığı saptanmıştır. β -laktam tedavisinin en sık kullanıldığı ilk üç servis; Genel Cerrahi Servisleri (n=11, %40.7), Hematoloji Servisi (n=3, %11.1) ve Üroloji Servisi (n=3, %11.1) idi.

Karbapenem tedavisi alan 64 hastanın %29.7 (n=19)'sinin dahili bilimlerde, %54.7 (n=15)'sinin cerrahi bilimlerde ve %10 (%15.6)'unun da Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBB'de yattığı saptanmıştır. Karbapenem tedavisinin en sık kullanıldığı ilk üç servis; Travma Acil Servis (n=15, %23.4), Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBB (n=11, %17.2) ve Genel Cerrahi Servisleri (n=10, %15.3) idi.

Hastaların almakta olduğu tedavilere göre infeksiyon tanılarının dağılımı Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Almakta Oldukları Tedavilere Göre İnfeksiyon Tanılarının Dağılımı

İnfeksiyon Tanısı	Karbapenem	Diğer β -laktam	Kinolon
Semptomatik üriner sistem infeksiyonu	11 (17.2)	8 (29.6)	9 (42.9)
Cerrahi organ boşluk infeksiyonu	14 (21.9)	4 (14.8)	6 (28.6)
Spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni	15 (23.4)	6 (22.2)	2 (9.6)
İntraabdominal infeksiyon	4 (6.3)	2 (7.4)	1 (4.8)
Laboratuvarda doğrulanmış kan dolaşımı infeksiyonu	6 (9.4)	-	-
Klinik sepsis	5 (7.8)	-	1 (4.8)
Yumuşak doku infeksiyonu	1 (1.6)	4 (14.8)	1 (4.8)
Derin insizyonel sekonder cerrahi alan infeksiyonu	2 (3.1)	1 (3.7)	-
Dekübitus ülseri	3 (4.7)	-	-
Yanık infeksiyonu	2 (3.1)	-	-
Bağışıklığı baskılanmış hastada pnömoni	1 (1.6)	1 (3.7)	-
Osteomyelit	-	1 (3.7)	-
Aseptomatik bakteriüri	-	-	1 (4.8)
Toplam	64 (100)	27 (100)	21 (100)

Tedavide kullanılan antibiyotik sınıflarına göre hastaların sahip oldukları infeksiyonlar karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

TARTIŞMA

Günümüzde uygulanan infeksiyon kontrol önlemlerindeki gelişmelere karşın, nozokomiyal infeksiyonlar 19. yüzyıldan beri önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Gelişmiş ülkelerde hastanede yatarak tedavi gören hastaların %5-10'unda nozokomiyal infeksiyon görülürken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde %25'lere kadar çıkmaktadır. Nozokomiyal infeksiyonlar önemli morbidite ve mortaliteye neden olmalarının yanında, hastanede kalış süresini uzatmakta, tedavi maliyetlerini artırarak ülke ekonomisine önemli bir yük oluşturmaktadır (1).

Son yıllarda infeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen antibakteriyel ajanların sayısındaki hızlı artışa paralel olarak bakterilerdeki direnç mekanizmaları da artmaktadır. Tanı ve tedavi amacı ile uygulanan çeşitli invazif girişimler, ameliyatlar bir yandan insan yaşamını uzatıp yaşam kalitesini artırırken, diğer yandan da dirençli mikroorganizmalarla oluşan hastane infeksiyonlarına ortam oluşturmaktadır. Bu durum yaşamı tehdit eder boyutlara ulaşabilmektedir (1,7,70).

Klebsiella türleri, bakterilerin ve özellikle GNÇ'lerin antibiyotiklere karşı yürüttüğü direnç savaşının öncüsü sayılmaktadır. Direnç plazmidlerini barındırma ve diğer bakterilere aktarma açısından üstünlüğe sahiptir. Plazmidlerle yayılan ESBL'ler aynı zamanda aminoglikozidler, tetrasiklin, TMP-SXT, kloramfenikol gibi β -laktam dışı, farklı sınıflardan antibiyotiklere de direnç gelişimine neden olurlar (70).

ESBL üreten bakterilerin epidemiyolojisi konusunda dünyada ve ülkemizde çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar ESBL-pozitif bakterilerin tüm dünyada yaygın ve yayılma eğiliminde olduğunu göstermektedir (1,7). Paterson ve arkadaşları (52) Doğu Avrupa, Latin Amerika ve bazı ülkelerde *K.pneumoniae*'de ESBL-pozitiflik oranının %50'lere yaklaştığını, 7 ülkede 12 hastaneden elde edilen *K.pneumoniae*'lerin %18.7'sinde ESBL varlığının tespit edildiğini, ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşlarında çoklu direnç mekanizmalarının geliştiğini ve bunun da tedavide büyük sorunlar oluşturduğunu belirtmiştir. Ülkemizde ise nozokomiyal kökenli *K.pneumoniae* suşlarında ESBL sıklığını araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. *K.pneumoniae* suşlarındaki ESBL oranını Demirağ ve arkadaşları (54) % 47, Dizbay ve arkadaşları (55) %33.3, Bayramoğlu ve arkadaşları (56)% 32.8, Özkan ve arkadaşları (57)% 66, Bozkurt ve arkadaşları (51) % 42.85, Tünger ve arkadaşları (58) %49.3, Bülüç ve arkadaşları (59) %48, Özgüneş ve arkadaşları (71) %47, Eraksoy ve arkadaşları (72) %40.5, Korten ve arkadaşları (73) %49.7-%48.8, Çağatay ve arkadaşları

(74) %26.3 (%13.3-38), Gür ve arkadaşları (60) %41.1, Koçulu ve arkadaşları (75) %40, Sınırtaş ve arkadaşları (76) 2004, 2006, 2008 yıllarında kan kültürlerinden izole edilen, kliniklerden gelen suşlarda; %39, %33, %43, YBB'den gelen suşlarda %29, %57, %43 olarak bulmuşlardır. Çalışmamız sonucunda hastanemizdeki *K.pneumoniae*'deki ESBL oranı %38.1 olarak bulundu. Literatür sonuçları değerlendirildiğinde; hastanemiz verilerinin yer aldığı önceki çalışmalar dikkate alındığında hastanemizde *K.pneumoniae*'deki ESBL oranının artmadığı, diğer çalışma sonuçlarına göre de ortalama değerlerde yer aldığımız görülmektedir.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae* en çok idrardan izole edilmektedir. Bunu trakeal aspirat, kan ve yumuşak doku takip etmektedir (2,51,77). Benzer şekilde çalışmamızda hastane infeksiyonu olan 116 hastaya ait ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin izole edildiği toplam 140 klinik örneğin 36 (%25.7)'sı idrar, 24 (%17.1)'ü trakeal aspirat, 18 (%12.8)'i kan, 15 (%10.7)'i dren sıvısı, 11 (%7.8)'i kateter ucu, 9 (%6.4)'u safra, 8 (%5.7)'i yumuşak doku, 7 (%5)'si balgam, 7 (%5)'si apse, 3 (%2.1)'ü plevral sıvı, 1 (%0.7)'i kemik doku ve 1 (%0.7)'i periton sıvısı idi.

ESBL-pozitif enterik bakterilere bağlı infeksiyonlar, YBB, Hematoloji, Onkoloji, Üroloji, Gastrointestinal Cerrahi Servisi, Transplantasyon ve Yenidoğan Servislerinde daha sık görülmektedir (2,22,51,78). YBB'ler nozokomiyal infeksiyonların en sık görüldüğü birimlerdir Bunun en önemli nedenleri hastanelerdeki en ağır hastaların YBB'de yatıyor olması, bu olgulara tedavi ve takip amaçlı santral venöz kateter takılması, intübasyon, bronkoskopi gibi invazif girişimlerin daha sık yapılması, diğer hastalara göre daha fazla antibiyotik tedavisi uygulanıyor olması ve genelde hastanede daha uzun süresi kalmalarıdır (79). Nitekim çalışmamızda ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin izole edildiği hastaların %62.1'inin Cerrahi Bilimlerde, %27.6'sının Dahili Bilimlerde ve %10.3'ünün Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBB'de yatmış olduğu; servislerin sıklık sırasına göre dağılımı değerlendirildiğinde de bu infeksiyonların en sık Genel Cerrahi Servisleri (%25.9), Acil Cerrahi YBB ve Servisi (%17.2), Üroloji Servisi (%14.7) ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBB (%10.3)'de görüldüğü saptanmıştır.

Graffunder ve arkadaşları (47)'nin yaptığı vaka kontrol çalışmasında ESBL-pozitifliği saptanan 119 hasta olgu ve ESBL-negatif 132 hasta kontrol grubuna alınmış, olgulardan 75 hastada, kontrol grubundan da 83 hastada gerçek anlamda infeksiyonla ilişkili klinik belirtilerin olduğunu, diğer hastaların ise kolonize olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çalışmaya başlarken ESBL-pozitif *K. pneumoniae* üretilen 197 hastadan 81'i kolonize olarak kabul edilmiş ve bu hastalar çalışmaya alınmayarak çalışma infekte olan 116 hasta üzerinde yürütülmüştür.

Tüm nozokomiyal infeksiyonlarda olduğu gibi ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonlarda da hastanede kalış süresi uzamakta, tedavi maliyeti ve işgücü kaybı artmaktadır. ESBL-pozitif infeksiyonu olan hastalarda; Graffunder ve arkadaşları (47)'nin çalışmasında 75 hastanın yaş ortalaması 60.3 ± 17.9 yıl, Apisarnthanarak ve arkadaşları (80)'nin çalışmasında 36 hastanın yaş ortalaması 54 yıl, hastanede yatış süresi ortalama 8 gün, Cosgrove ve arkadaşları (81)'nin çalışmasında 33 hastanın hastanede yatış süresi ortalama 11 gün iken, bizim çalışmamızda 116 hastanın yaş ortalamasının 56 ± 17 yıl, %40.5'i kadın, %59.5'i erkek olan hastalarımızın, hastanede yatış sürelerinin ortalama 44 ± 41.6 gün; ortalama tedavi sürelerinin ise 16.0 ± 11.64 gün arasında değiştiği saptanmıştır.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae* üretimi için en çok üzerinde durulan ve önemi gösterilen risk faktörü, önceden antibiyotik kullanımının olmasıdır. İlk çalışmalar özellikle artan genişlemiş spektrumlu sefalosporinler başta olmak üzere fluorokinolon, TMP-SXT ya da aminoglikozid gibi farklı gruptan antibiyotik kullanımıyla direnç arasında ilişki olduğunu göstermiştir (82). Mosqueda-Gómez ve arkadaşları (83)'nin yaptığı 121 hastalık retrospektif bir çalışmada YBB'de kalma ve önceden sefalosporin kullanmış olmanın ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı kan dolaşımı infeksiyonları için bağımsız risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Superti ve arkadaşları (84)'nin çalışmasında yapılan çok değişkenli analizde nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarında önceden piperasilin-tazobaktam kullanımının ESBL üretimi için önemli bir risk faktörü olduğu, *K. pneumoniae*'de ESBL üretiminin *E. coli*'ye göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Yapılan diğer bir çalışmaya göre daha önceden fluorokinolon, üçüncü kuşak sefalosporin, aminoglikozid ve TMP-SXT kullanımı, bu antibiyotiklere dirençli ESBL-pozitif *K.pneumoniae* infeksiyonunun gelişmesi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (47). Çalışmamızda ise en sık kullanılan antibiyotiğin ampisilin-sulbaktam (%57.8) olduğu, bunu sırası ile sefalosporinler (%43.1), fluorokinolonlar (%18.1), glikopeptidlerin (%16.4) izlediği saptanmıştır. Sefalosporinler ve fluorokinolonların kullanımının sık olması diğer yayınları destekler nitelikteydi. Dikkat çekici olan ampisilin-sulbaktam kullanımının çok yüksek oranlarda olmasıydı. Bu durum, ampisilin-sulbaktamın, hem cerrahi profilakside, hem de intraabdominal infeksiyon, toplum kökenli pnömoni ve üriner sistem infeksiyonların başlangıç tedavisinde sık reçetelenmesiyle, yürürlükteki Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ne göre İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı (EHU) onayı gerektirmemesiyle açıklanabilir.

Yapılan birçok çalışmada alta yatan kimi hastalıkların ESBL-pozitif enterik bakterilere bağlı infeksiyonların gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (49,82,85,86.) Lautenbach (82)'in ve Kanafani (85)'nin çalışmalarına göre malignite, ESBL üretiminine katkıda bulunan

bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Graffunder ve arkadaşları (47) ESBL-pozitif *K.pneumoniae* infeksiyonu olan hastalarda en sık altta yatan hastalığın diabetes mellitus (%45.3), KOAH (%33.3) ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği (%17.3) olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise ESBL-pozitif *K. pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonu olan hastaların %72.4'ünde altta yatan en az bir hastalığın bulunduğu; bu hastalıkların sıklık sırasına göre malign hastalıklar (%57.1), böbrek yetmezliği (%39.3), kalp hastalığı (%28.6), diabetes mellitus (%27.4) ve KOAH (%0.9) olduğu saptanmıştır. Altta yatan hastalığı olanların 24 (%28.6)'ünde bir, 35 (%41.7)'inde iki, 25 (%29.7)'inde ikiden fazla hastalık bulunmuştur.

Silva ve arkadaşları (87)'nin yaptığı çalışmada, ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonlar için önceki antibiyotik kullanım öyküsü, malign hastalık tanısının olması ve diyabet varlığı bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiş, bu infeksiyonlarla yaş, steroid kullanımı, KBY veya AIDS tanısı arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Aynı çalışmada mekanik ventilasyon, santral venöz kateter, TPN, üriner kateterizasyon veya gastrotomi varlığı rölatif risk olarak değerlendirilmiş, vaka ve kontrol hastaları arasında farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, nötropenik, KBY'si olan veya kemoterapi alan hastalarda ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonlar için risk faktörlerinde hiçbir farklılık tespit edilmemiştir. Lin ve arkadaşları (88)'nin yaptığı vaka-kontrol çalışmasında, tek değişkenli analizde trakeostomi açılmasının, Foley sondası, endotrakeal tüp, nazogastrik sonda ve santral venöz kateter takılmasının ESBL-pozitif *K.pneumoniae* bağlı infeksiyonların gelişmesi için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu değişkenlere çok değişkenli lojistik regresyon analizi yaptıklarında sadece trakeostomi açılmasının ve önceden seftazidim kullanımının anlamlı risk faktörü olduğu bulunmuştur. Paterson ve arkadaşları (52) YBB'de yatış, böbrek yetmezliği, yanık, TPN ve Foley sondası kullanımının nozokomiyal ESBL-pozitif enterik bakterilere bağlı infeksiyonlar için risk faktörü olduğunu saptamışlardır.

Graffunder ve arkadaşları (47) ESBL-pozitif bakterilere bağlı nozokomiyal infeksiyonlar arasında üriner sistem infeksiyonunun %48.1 oranıyla ilk sırada geldiğini bildirmişlerdir. Bunu pnömoni (%18.7) ve kan dolaşımı infeksiyonları (%13.3) izlemiştir. Akkoyun ve arkadaşları (89)'nin çalışmasında nozokomiyal üriner sistem infeksiyonu olan hastaların %31.8'inde kan kültürü pozitifliğinin olduğu, kan dolaşımı infeksiyonu olan hastalarda da nozokomiyal üriner sistem infeksiyonuna bağlı mortalite oranının arttığı görülmüştür. Çalışmamızda da semptomatik üriner sistem infeksiyonu (%26.7), en sık saptanan ESBL-pozitif *K.pneumoniae* infeksiyonu olmuştur. Bunun ardından, cerrahi/organ

boşluk infeksiyonu (%20.7) ve spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni (%19.8) gelmiştir.

1990'ların sonlarından itibaren ESBL (CTX-M enzimleri vb.) üreten çoğul dirençli *Enterobacteriaceae* suşları üriner sistem infeksiyonlarında önemli bir etken olarak halk sağlığını etkilemeye başlamıştır (7,90). Öte yandan CTX-M enzimleri, *Klebsiella* türlerinin yol açtığı nozokomiyal infeksiyonlarla sınırlı kalmamaktadır ve bu enzimlerin hastane ortamından çevreye yayılmasını sağlayarak önemli bir halk sağlığı sorunu yaratmaktadır. Toplum kökenli ESBL-pozitif bakteriler, en sık üriner sistem infeksiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca yakın dönemde yapılan çalışmalarda, ESBL üreten bakterilerin toplum kökenli idrar yolu infeksiyonları ile ilişkili kan dolaşım yolu infeksiyonlarının da önemli bir nedeni olduğu bildirilmiştir.

Çeşitli Avrupa ülkelerinden (İspanya, İtalya, Yunanistan, İngiltere, Kanada) ve ülkemizde 2000 yılından sonra yapılan çalışmalarda antibiyotik kullanımı, ilaç kullanımlarının içinde önemli bir yere sahip bulunmaktadır. ABD'de yapılan araştırmalarda hastane ilaç bütçesinin %30'unu antibiyotiklerin oluşturduğu, her yıl antibiyotiklere 7 milyar ABD Dolarından fazla para harcandığı saptanmıştır. Ülkemizde ise antibiyotiklerin, bütün ilaçların toplam maliyetine oranı, 2006 yılında %16.7 olup, toplam antibiyotik maliyeti 1.2 milyar ABD Dolarına ulaşmaktadır. Bununla birlikte ülkemizde yapılan bilimsel araştırmalara göre antibiyotik reçetelerinin önemli bir kısmının hatalı ve gereksiz uygulamalar içerdiği bilinmektedir. Hatalı ve aşırı antibiyotik kullanımı sonucunda, bakterilerde antibiyotiklere direnç gelişmekte, hastalarda istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmakta, tedavi maliyetleri artmakta ve dolayısıyla antibiyotik tedavisinden beklenen yararlar sağlanamamaktadır (91). Araştırmalarda toplum kökenli ESBL-pozitif enterik bakterilerde diğer antibiyotik sınıflarına karşı da (TMP-SXT, tetrasiklin, gentamisin ve siprofloksasin vb.) direnç bildirilmiştir ESBL-pozitif enterik bakterilerin neden olduğu idrar yolu infeksiyonlarının ampirik tedavisinde sefalosporin ve fluorokinolonların kullanımının mortalitede artışa yol açtığı bildirilmiştir (7). Bu durum hastaların ayaktan kullanılabilir, oral seçeneği olan antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamakta ve hastaneye yatarak parenteral tedavi alması gereken hasta sayısının artmasına yol açmaktadır. Bu da kişi başına düşen tedavi maliyetini artırmaktadır.

Çağatay ve arkadaşları (74)'nın YBB'de nozokomiyal bakteriyemisi olan hastalara yönelik yapılan çalışmasında, çok değişkenli analizde TPN, inotropik ilaç kullanımının, 7 günden fazla mekanik ventilasyon uygulanmasının ve kreatinin seviyesindeki artışın mortalite üzerine bağımsız risk faktörü olduğunu gösterilmiştir. Superti ve arkadaşları (84) ESBL-

pozitif bakterilere bağı kan dolaşımı infeksiyonlarında 60. gündeki mortaliteyi ESBL-negatif bakterilere bağı infeksiyonlardakinden anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Falagas ve arkadaşları (92)'nin karbapeneme duyarlı veya dirençli olmasına bakılmaksızın *K.pneumoniae* ile infekte hastalarla yapılan çalışmasında, mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin iki değişkenli analizle incelenmesinde ileri yaş, YBB'de yatış, YBB'ye girdiği sıradaki APACHE II skoru ve karbapenem, özel tedaviler ve nazogastrik sonda kullanımının mortalite üzerine anlamlı ölçüde etki ettiği görülmüştür. Çok değişkenli analizde ise incelenen hasta grubunda mortalite üzerine tek bağımsız risk faktörünün APACHE II skoru olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalar ESBL-pozitif enterik bakterilerin etken olduğu ciddi infeksiyonların başlangıcında uygun ampirik tedavinin başlanmamasının mortaliteyi önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (62,93). Lee ve arkadaşları (94)'nin yaptığı çalışmada da ESBL-pozitif enterik bakterilere bağı infeksiyonu olan hastalarda, hastalık şiddetinin ağır olduğunu gösteren bulgulardan Pittsburgh bakteriyemi puanının ≥ 4 , hastanede kalış süresinin daha uzun, YBB'ye yatışın daha fazla ve 28. gündeki mortalite hızının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Memon ve arkadaşları (95) çalışmalarında nozokomiyal infeksiyon varlığının ESBL-pozitif enterik bakterilerin neden olduğu bakteriyemiler için tek bağımsız risk faktörü olduğunu, ESBL-pozitif ve negatif enterik bakterilere bağı bakteriyemisi olan hastalarda 30.gün mortalite oranlarının benzer (%22) olduğunu göstermişlerdir. YBB'de kalış ve nozokomiyal infeksiyonun septik şok olması 30.gün mortalite üzerine bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise infeksiyon riskini artıran durumlar ve hastanede uygulanan işlemler, tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, hastanede uzun süreli yatış, YBB'de yatmış olmak, altta yatan hastalıklardan böbrek yetmezliğinin bulunması, hastanın yatışı sırasında santral venöz kateter takılmış olması ve hemodiyaliz uygulamasının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu analizde anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Anlamlılığını koruyan değişkenler, YBB'de yatmış olmak ve böbrek yetmezliği olarak saptanmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalardaki mortalite oranı, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. YBB'de yatmış olmanın mortaliteye etkisi yatmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Santral venöz kateterizasyon, başta YBB'ler olmak üzere birçok Cerrahi Servislerde, Hematoloji, Nefroloji gibi Dahili Servislerde santral venöz basınç takibi, sıvı ve kan transfüzyonu, çeşitli ilaç infüzyonları, hiperalbuminasyon, hemodiyaliz uygulamaları amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır (96). Damar içi kateter infeksiyonlarının önemli bir bölümü (%65) giriş bölgesinin kolonizasyonu ve etken mikroorganizmanın kateter dış yüzeyi boyunca

ilerlemesi sonucunda gelişir. İnfüze edilen sıvıların içeriği, hematojen yolla uzak bir bölgeden ulaşan mikroorganizmaların kateteri kontamine etmesi de infeksiyon gelişiminde önem taşıyan diğer nedenler arasındadır. Kateterler ancak indikasyon bulunduğu anda eğitimli bir ekip tarafından takılmalı ve bakımı yapılmalıdır. Düzenli olarak sürveyans çalışmaları yapılmalı, kateter takılması sırasında en yüksek seviyede bariyer ve sterilizasyon önlemleri alınmalıdır. Kateter giriş yeri antiseptik solüsyonla merkezden dışarı doğru hareketlerle temizlenmeli ve kuruması beklenmelidir. Gereksinim olmadıkça çok lümenli kateter kullanımından kaçınılmalıdır. Poliüretan veya teflon kateterler ile infeksiyon gelişme riski polivinil klorür veya polietilen kateterlere göre daha düşük bulunmuştur. Kontrendikasyon olmadıkça kateter subklaviyan bölgeye takılmalıdır. Kesinlikle gereksinim varsa kullanılmalı ve en kısa sürede çıkartılmalıdır. Santral venöz kateterlere düzenli olarak antikoagülan uygulanmalıdır (97,98).

İnfeksiyona konağın verdiği sistemik yanıt, lökosit sayısının $>12\ 000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$, vücut ısısının $>38^\circ\text{C}$ veya $<36^\circ\text{C}$, kalp tepe atım hızının $>90/\text{dk}$, dakika solunum sayısının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 > 32\text{mmHg}$ olması kriterlerinden iki veya daha fazlasının bulunması sepsis olarak tanımlanmaktadır. Ağır sepsis ise sepsis bulgularına organ fonksiyon bozukluğunun, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun eşlik etmesidir. Ağır sepsisin en önemli komplikasyonu organ yetmezlikleridir ve oligüri sık rastlanan belirtilerden biridir. Genellikle hipotansiyona eşlik eder. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülebilir. Renal yetmezlik hipoperfüzyona bağlıdır. İmmün kompleks glomerülonefriti de görülebilir. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda, glomerülonefrit veya interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişebilir. Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık, direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkalin fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür. Damar endotelindeki hasara bağlı olarak damar dışına albumin sızmasına bağlı olarak septik hastalarda hızla hipoalbuminemi gelişir. IL-1'e bağlı olarak karaciğer protein sentezinde albuminden fazla akut faz proteinleri sentezi lehine değişme meydana gelir, sonuçta hipoalbuminemi daha da artar (99-101). Bizim çalışmamızda ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisine başlanıldığı sıradaki laboratuvar bulguları değerlendirmeye alınmıştır. Tek değişkenli analizde hastalarda, lökosit, nötrofil, BUN, AST, LDH değerlerinin yüksek olması ve albumin değerinin düşük olmasının mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu analizde anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu birden fazla bağımsız risk faktörlerinden mortaliteyi anlamlı ölçüde etkileyen değişkenin BUN olduğu

saptanmıştır. BUN değerindeki her bir birimlik yükselme mortalite oranını 1.04 kat artırmaktadır. Bu durum infeksiyonun klinik tablosu olan ve BUN değeri yüksek olan hastaların çoğunlukla ağır septik hastalar olmasına ve bu hastalarda da mortalite oranının yüksek olmasına bağlanmıştır.

ESBL enzimlerini kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok β -laktam dışı antibiyotiğe karşı da direnç kazandıran genetik materyalleri taşımaktadır. Dolayısıyla ESBL-pozitif bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve TMP-SXT direnci de eşzamanlı olarak bulunabilmektedir (8). Eraksoy ve arkadaşları (72) çok merkezli sürveyans çalışması olan MYSTIC programında *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarını imipenem %94.9, meropenem %97.4, siprofloksasin %70.8, piperasilin-tazobaktam %63.2 ve tobramisin %44.9 olarak bulmuşlardır. Guembe ve arkadaşları (102)'nin 2003-2007 yılları arasında yaptığı SMART çalışmasında intraabdominal infeksiyonlardan izole edilen ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarını ise imipenem %100, ertapenem %100, amikasin %66.3, siprofloksasin %100 olarak bulunmuştur. Gür ve arkadaşları (60)'nin 2007 yılında yapmış olduğu ülkemizden 13 merkezin katıldığı HITIT-2 sürveyans çalışmasında, hastanede yatan hastalardan ardışık olarak izole edilen ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnç sıklığını; imipenem %1.1, amikasin %24.4, siprofloksasin %28.3 olarak bulunurken β -laktamaz inhibitörlü kombinasyonlardan sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktamın %38 oranında eşit in vitro direnç göstermiş olduğu saptanmıştır. Tunçcan ve arkadaşları (103)'nin yaptığı çalışmada Ağustos 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnç oranlarını siprofloksasin %83, TMP-SXT %75, netilmisin %50, amikasin %33, sefoperazon-sulbaktam %25, piperasilin-tazobaktam %17 olarak saptamışlardır. ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşlarında siprofloksasin direnci %83.3 iken ESBL-negatif suşlarda %40 olarak bulunmuştur, ESBL-pozitif ve negatif *K.pneumoniae* suşları arasında karbapenem direnci gözlenmemiştir. Colodner ve arkadaşları (104) 2004 yılı boyunca, 10 büyük İsrail hastanesinde yaptığı çok merkezli çalışmada 663 ESBL-pozitif *Klebsiella* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarını; İmipenem %99.1, meropenem %98.3, ertapenem %94.1, amikasin %72.7, piperasilin-tazobaktam %45.9, siprofloksasin %20.5, gentamisin %14.2 olarak saptamışlardır. İzole edilen ESBL-pozitif *Klebsiella* suşlarındaki çoklu ilaç direncinin ESBL-pozitif *E. coli*'ye göre daha sık olduğu görülmüştür. 1011 suştan 9'unun tüm karbapenemlere direnç olduğu görülmüştür. 9 izolattan 8'inin tek merkezden geldiği

görülerek tüm karbapenemlere dirençli ESBL üreten suşların klonal yayılmış olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'de direnç oranları; piperasilin-tazobaktam %67.2, TMP-SXT %62.9, sefoperazon-sulbaktam %60.4, tobramisin %51.7, siprofloksasin %50.9, gentamisin %42.2, netilmisin %19.0, amikasin %17.2, meropenem %4.3 ve imipenem %3.4 idi. Bizim çalışmamızda piperasilin-tazobaktam direncinin Gür ve arkadaşları (60)'nın yaptığı çalışmaya yakın değerlerde, diğer çalışmalarla kıyaslandığında ise belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Siprofloksasin direnci Tunçcan (103) ve Colodner (104)'in çalışmalarına göre belirgin olarak düşük, diğer çalışmalara göre yüksek olarak bulunmuştur. Birçok çalışmaya göre sefoperazon-sulbaktama, meropeneme ve imipeneme direnç belirgin olarak yüksek, amikasin ise daha düşük olarak saptanmıştır. Karbapenemler ve kinolonlara direnç oranındaki yükseklik dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki 4 (%3.4) hastada imipeneme dirençli *K. pneumoniae* izole edilmiştir. Bu hastalardan iki tanesinin Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBB'de, bir tanesinin Genel Cerrahi Servisinde, bir tanesinin de Nöroloji Servisinde yatmış olduğu saptanmıştır. Bir suş sadece imipenem'e, iki suş netilmisin ve amikasin dışındaki diğer antibiyotiklere dirençli iken, bir suş tüm antibiyotiklere dirençli olarak saptanmıştır. Bu suşların bir dönem hastanemizde salgına neden olan OXA-48 enzimini oluşturan ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı olduğu düşünülmüştür (105) ve HITIT-2 çalışmasına katılan merkezlerin bazılarında da bu çalışmadaki gibi karbapeneme dirençli *K.pneumoniae*'ye suşları bulunmuştur (60). YBB'lerimizde izole edilen suşlar klonal olarak birbirleriyle ilişkili olabilir. Ancak herhangi bir moleküler tiplendirme yöntemi yapmadığımız için, bu ilişki kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte, dirençli izolatların izole edildiği kliniklere göre dağılımı ve çalışmanın yapıldığı zaman dilimi göz önünde bulundurulduğunda, bazı suşların birbirleriyle ilişkisi olabileceği, karbapenemazların gelecekte daha büyük sorunlara yol açabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalar aminoglikozid asetiltransferaz'ın bir çeşidi olan qnr ve AAC geni tarafından kodlanan plazmid aracılı kinolon direncinin özellikle *Enterobacteriaceae*'lerde önem kazandığını göstermiştir (106). Öktem ve arkadaşları (107) Türkiyede ESBL-pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae*'de qnr genin varlığını bildirmişlerdir. Poirel ve arkadaşları (108)'nin 2006 yılı boyunca yürüttükleri, Türkiyeden 9 hastanenin de katıldığı çalışmasında, kan kültüründen izole edilen ESBL-pozitif suşlarda PCR tekniği ile qnrA, qnrB, qnrS ve AAC(6')-Ib-cr genleri araştırılmıştır. TEM, SHV, OXA ve CTX-M tipi β -laktamazların varlığının saptanması için PCR kullanılmıştır. Sadece 1 (%0.4) *K.pneumoniae*

suşunda qnrB1 geni pozitif saptanmıştır, bu suşta blaCTX-M-15, blaSHV-12 ve AAC(6')-Ib-cr genlerinin de olduğu saptanmıştır. ESBL-pozitif suşların %78'inde AAC(6')-Ib-cr geni bulunmuştur. AAC(6')-Ib-cr geni bulunan tüm suşlar siprofloksasin dirençli iken, bu suşlardan sadece iki *K.pneumoniae* suşunda OXA-48 tipi β -laktamaz üretimine bağlı imipenem direnci görülmüştür. Türkiyede kan kültüründen izole edilen ESBL-pozitif suşlarda AAC(6')-Ib-cr sıklığında artış olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise imipenem ve kinolon dirençli suşlarda direnç genini saptamaya yönelik PCR çalışılmamıştır.

Yapılan çalışmalar ESBL üretiminin ülkemizde ve tüm dünyada yaygın ve yayılma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu durum da tedavi seçenekleri ile ilgili sorunları beraberinde getirmektedir. CLSI ESBL-pozitif suşların tüm penisilinlere, tüm sefalosporinlere (sefamisinler hariç) ve aztreonama dirençli olarak kabul edilmesini önermektedir (41). β -laktamaz inhibitörlü kombinasyonlarla yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar klavulanik asid, sulbaktam ve özellikle tazobaktamın bu enzimleri genellikle inhibe ettiklerini göstermiştir. Yüksek düzeyde veya inhibitörlere dirençli β -laktamaz oluşturan ya da porin değişikliği olan suşlarda etkisiz kalabilmektedir. β -laktam dışı antibiyotiklerin ESBL-pozitif bakteri infeksiyonlarında kullanılması başlangıçta ilgi çekici bir görüş olarak öne sürülmüş olsa da, bu bakterilerin sıklıkla çoğul direnç göstermeleri nedeniyle pratikte çok geçerli olmamıştır (8). Kore'den bildirilen çalışmada ESBL-pozitif infeksiyonlar derlenmiş ve ampirik ve rasyonel tedavilerin sonuç üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. İn vitro duyarlılığı gösterilen sefalosporin verilmiş 8 hastanın 3'ünde tedavi başarısızlığı görülmüş ve 2'si 30 günlük izlemde ölmüştür. Bu çalışmada önemli bir nokta araştırmacıların, kültür sonuçları belli olduktan sonra verilen rasyonel tedavi etkinliğini de değerlendirmiş olmalarıdır. Toplam 117 hastada 30 günlük mortalite irdelendiğinde karbapenem verilen 62 hastadan sekizinde (%13), kinolon verilen 29 hastadan üçünde (%10), çeşitli ajanlar ile tedavi edilen 26 hastadan yedisinde (%27) mortal sonuçlar alınmıştır. Bu çalışma, kültür sonuçlarına göre tedavinin revize edilmesinin önemini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca eğer bakteri duyarlı ise siprofloksasinin etkinliğinin karbapenemler ile benzer olduğunu öne sürmektedir (7). Çetin ve arkadaşları (109) fluorokinolonların ESBL-pozitif GNÇ'ler ile gelişen infeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin ardından kullanılabilen en ideal ikinci seçenek antibiyotik olduğunu göstermişlerdir. Ancak yapılan başka bir çalışmada kinolon direncinin anlamlı düzeyde yüksek olması nedeniyle kinolonların ESBL-pozitif GNÇ'ye bağlı infeksiyonlarda alternatif tedavi olma gücünü kaybettiğini ve bu durumun uygunsuz kinolon kullanımının durdurulmasına yönelik çalışmalar için uyarıcı olabileceğini savunmuşlardır (110). Şu anda

karbapenemler ESBL-pozitif enterik bakterilere karşı tedavide ilk seçenek ilaç olmaya devam etmektedir. Ancak, karbapenem dirençli metallo β -laktamaz (MBL) üreten bakteriler dünyanın çeşitli yerlerine çoktan yayılmaya başlamıştır. ABD’de, A sınıfı karbapenemaz üreten suşlarının genellikle piperasilin-tazobaktam, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler, fluorokinolonlar ve aminoglikozidlere bir de karbapenemlere dirençli olduğu gösterilmiştir (111). Bizim çalışmamızda ESBL-pozitif *K.pneumoniae*’ye bağlı infeksiyonların tedavisinde hastaların 64’ü karbapenemleri, 27’si diğer β -laktam grubu antibiyotikleri, 21’i kinolonları, 3’ü TMP-SXT’yi ve 1’i de tigesiklini kullanmıştır. Hastalardan karbapenemleri kullananların %23.4’ü, diğer β -laktamları kullananların %18.5’i ölmüştür. Kinolon kullanan hastalarda ölüm görülmemiştir. Uygulanan tedaviler mortalite açısından incelendiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.052$). Sınıflama kinolon kullananlarla, kullanmayanlar olarak yapıldığında ise Fisher’in kesin testine göre iki grup arasında mortalite için anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.010$). Kinolon tedavisi alan 21 hastanın %61.8 Genel Cerrahi Servislerinde, %33.3’ü Üroloji Servisinde, %19’u Travma Acil Cerrahi Serviste, %4.8’i Göğüs Hastalıkları Servisinde yattığı saptanmıştır. Bu hastalarda ölüm olmamasının nedeni intraabdominal infeksiyonlarda etkili, geniş spektrumlu, biyoyararlanımı iyi, parenteral tedavinin ardışık tablet tedavisine geçme şansının olması, üriner sisteme en iyi geçen antibiyotiklerden birinin olması nedeniyle tercih edilmesi ve kısa sürede tabuculuğu planlanan sadece infeksiyon tedavisi için yatmakta olan hastalara uygulanmış olması olabilir.

SONUÇ

ESBL-pozitif enterik bakteriler, penisilinlere, tüm üçüncü kuşak sefalosporinlere, monobaktam ve aztreonama dirençli olmaları, plazmidler aracılığıyla direnç genlerini kolaylıkla diğer bakterilere aktarabilmeleri ve β -laktam dışı farklı sınıflardan antibiyotiklere de çapraz direnç geliştirebilmeleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu oluştururlar. Bunlar arasında *K. pneumoniae* sık karşılaşılan bir nozokomiyal patojendir. Çalışmamızın yapıldığı dönemde hastanemizde *K.pneumoniae*'deki ESBL oluşturma oranı %38.1 olarak bulunmuştur. Bu oran hastanemizin önceki verileriyle benzerlik göstermiştir.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae*'nin en çok idrar, trakeal aspirat ve kandan izole edildiği, en sık saptanan infeksiyonların semptomatik üriner sistem infeksiyonu, cerrahi/organ boşluk infeksiyonu ve spesifik laboratuvar bulgularıyla tanı konulmuş pnömoni olduğu, hastaların en sık Cerrahi Servislerde ve YBB'de yatmış olduğu görülmüştür. Hastanede yatış sürelerinin ortalama 44 ± 41.6 gün; ortalama tedavi sürelerinin ise 16.0 ± 11.64 gün arasında değiştiği saptanmıştır.

Hastalarda daha önceden kullanılan antibiyotikler incelendiğinde ampisilin-sulbaktam kullanımının çok yüksek oranlarda olması dikkat çekici bulunmuştur. Bu durum yürürlükteki Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nin bu antibiyotiğin kullanılması için İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı (EHU) onayı gerektirmemesiyle açıklanmıştır. ESBL-pozitif *K. pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonu olan hastaların %72.4'ünde altta yatan en az bir hastalığın bulunduğu; bu hastalıkların da en sık malign hastalıklar ve böbrek yetmezliği olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda infeksiyon riskini artıran durumların ve hastanede uygulanan işlemlerin mortalite üzerine etkisi, tek değişkenli analizle değerlendirildiğinde, hastanede yatış süresinin uzaması, YBB'de yatış, böbrek yetmezliği, santral venöz kateter takılması ve hemodiyaliz istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu değişkenlere lojistik regresyon analizi yapıldığında ise anlamlılığını koruyan değişkenlerin, YBB'de yatış ve böbrek yetmezliği olduğu saptanmıştır.

Hastaların tedaviye başlama anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde, tek değişkenli analizde lökosit, nötrofil, BUN, AST, LDH değerlerinin yüksek olması ve albümin değerinin düşük olmasının mortaliteye etkisi anlamlı bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi yapıldığında ise bunlardan anlamlılığını koruyan sadece BUN olmuştur. BUN değerindeki her bir birimlik yükselmenin mortalite oranını 1.04 kat artırdığı görülmüştür. Bu durum

infeksiyon klinik tablosu olan ve BUN değeri yüksek olan hastaların çoğunlukla ağır sepsisli hastalar olmasına ve bu hastalarda da mortalite oranının yüksek olmasına bağlanmıştır.

ESBL-pozitif *K.pneumoniae* suşlarına karşı en etkili antibiyotiklerin karbapenemler ve amikasin olduğu görülmüştür. İnfeksiyonların tedavisinde sıklık sırasına göre karbapenemler, diğer β -laktam grubu antibiyotikler ve kinolonlar kullanmıştır. Tedavilerin mortaliteye etkisi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Karbapenemler ve kinolonlara direnç oranındaki yükseklik dikkat çekici olarak değerlendirilmiş ve özellikle karbapenem direncinin gelecekte daha büyük sorunlara yol açabileceği düşünülmüştür.

ESBL-pozitif bakteri infeksiyonlarını sınırlandırmak amacıyla uygun ve akılcı antibiyotik kullanımının ülke genelinde bir sağlık politikası haline getirilmesi, tüm hastanelerin sürveyans çalışmalarını düzenli olarak yapması ve çalışma sonuçlarının günlük pratiğe yansıtılması yönünde ısrarcı olunması gerekmektedir. Hastane koşullarında ESBL oluşturan bakteri kolonizasyonu veya infeksiyonunun olması nitelikli izolasyon yöntemlerini gerektirmektedir. Dirençli suşlara bağlı infeksiyonların hastalar arasında yayılmasında en önemli faktörün, sağlık personelinin elleri olduğu, invazif girişimlerde kullanılan araçlar, her türlü alet ve malzemeninde ESBL-pozitif bakterilerin taşınmasında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Bu taşınmasının engellenmesi amacıyla el yıkama alışkanlığının edinilmesi, alkol bazlı el antiseptiklerin kullanımı, aletlerin, yüzeylerin sterilizasyon ve dezenfeksiyonunda titiz ve bilgili hareket edilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Edmond MB, Wenzel RP. Isolation. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2010: 3673-6.*
2. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Klinik örneklerden soyutlanan Klebsiella türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılığı. *İnfeksi Derg.* 2007; 21(1): 33-8.
3. Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora.* 2001; 6(Ek1): 3-23.
4. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med.* 2005; 352(4): 380-91.
5. Sirot D. Extended spectrum plasmid mediated β -lactamases. *J. Antimicrob Chemother.* 1995; 36: 19-34.
6. Kawakami S, Ono Y, Yamamoto M, *et al.* Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) produced by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Teikyuu University Hospital: The first report. *Kansenshogaku Zasshi.* 1999;73(11):1110-5.
7. Johann DD Pitout, Kevin B Laupland. Extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(3): 159-66.
8. Akova M. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi. *In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. eds. Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 85-95.*
9. Winn Jr.W, Allen S, Janda W, *et al.* *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 228-302.
10. Özakın C. Klebsiella türleri. *In: Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2147-9.*
11. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı.* 4. baskı. İzmir: Barış Yayınları, 2004: 425-54.
12. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(4): 589-603.
13. Ayaz C. Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler. *In: Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:266-78.*

14. Ghosh AS, Melquist AL, Young KD. Loss of O-antigen increases cell shape abnormalities in penicilin-binding protein mutants of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 2006; 263(2): 252-7.
15. Forbes A, Sahm F, Weissfeld S. Principles of antimicrobial action and resistance. *In: Fabiano K, Lester S, Wurm E, eds. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology.* 11th ed. St. Louis: CV Mosby Co, 2003:214-20.
16. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere direnç. *In: Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:243-56.
17. Medeiros AA. Cooperative evolution of mechanisms of beta-lactam resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2000; 6(Suppl 3): 3-5.
18. Bush K, Sykes RB. Methodology for the study of beta lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986; 30(1): 6-10.
19. Siu LK. Antibiotics: action and resistance in gram negative bacteria. *J Microbiol Immunol Infect.* 2002; 35: 1-11.
20. Gür D. Temel tıptan kliniğe beta laktamazlar. *Hacettepe Tıp Derg.* 2002; 33(2): 102-09.
21. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8(4): 557-84.
22. Bradford P. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14(4): 933-51.
23. Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM. Characterization of OXA-25, OXA-26 ve OXA-27 molecular class D beta-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(2): 583-8.
24. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extented spectrum beta-lactamases. *Res Microbiol.* 2004; 155(6): 409-21.
25. Jacoby G, Bush K. β -lactam resistance in 21 st century *In: DG White MN, Alekshun PF, Mcdermott eds. Frontiers in Antimicrobial Resistance.* Washington, DC: ASM Press, 2005: 53-65.
26. Paterson DL, Bonomo R. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(4): 657-86.

27. Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2010:279-97.
28. Mugnaioli C, Luzzaro F, Filomena L, *et al.* CTX-M-type extended spectrum β -lactamases in Italy: molecular epidemiology of an emerging countrywide problem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(8): 2700-6.
29. Jones RN, Baquero F, Privitera G, Inoue M, Weidemann B. Inducible beta-lactamase mediated resistance to third generation cephalosporins. *Clin Microbiol Infect.* 1997; 3(Suppl.1): 7-20.
30. Thomson KS, Simith Moland E. Version 2000: the new beta-lactamases of Gram-negative bacteria at the dawn of the new millenium. *Microbes Infect.* 2000; 2(10): 1225-35.
31. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(Suppl. 1): 19-45.
32. Gür D. Mutant engelleme konsantrasyonu: antibiyotik direncine karşı yeni bir strateji. *In: 5. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler* (1-3 Nisan, 2002, İstanbul) *Program ve Özet Kitabı.* İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2002:17-24.
33. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(1): 15-22.
34. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 (1): 3-10.
35. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorf-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 28: 302-7.
36. Canton R, Oliver A, Coque TM, Varella MC, Perez DJC, Baquero F. Epidemiology of extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12 year period. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(4): 1237-43.
37. Kim YK, Pai H, Lee HJ, *et al.* Bloodstream infections by extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 1481-91.

38. Gür D, Pitt TL, Hall LMC, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of klebsiella with extended-spectrum β -lactamases at a Turkish University Hospital. *J Hosp Infect.* 1992; 22(2): 163-7.
39. Gür D. ESBL'lerin genel özellikleri ve ESBL tipleri. In: Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ, eds. *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 5-13.
40. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: special needs for fastidious organisms and difficult-to-detect resistance mechanisms *Clin Infect Dis.* 2000; 30(5): 799-808.
41. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement M100-S16.* Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2008.
42. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: The CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(1): 1-14.
43. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, *et al.* Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial Acinetobacter and Pseudomonas aeruginosa isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41(10): 2265-9.
44. Thomson KS. Controversies about extended-spectrum and Amp-C beta-lactamases. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7 (2): 333-6.
45. 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.
46. Randegger CC, Hächler H. Real-time PCR and melting curve analysis for reliable and rapid detection of SHV extended-spectrum of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(6): 1730-6.
47. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(1): 139-45.
48. Esen Ş. GSBL VE İBL yapan enterik bakteriler: klinik önemi, tedavi. *Ankem Derg.* 2008; 22(Ek 2): 28-35.
49. Pena C, Gudiol C, Tubau F, *et al.* Risk-factors for acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing E.coli among hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(3): 279-84.

50. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, *et al.* Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(8): 1144-9.
51. Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Aygöl K, *et al.* Nozokomiyal kaynaklı Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli izolatlarında genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üretimi. *Turk Med J.* 2007; 1:150-3.
52. Paterson DL, Ko WC, Casellas JM, *et al.* Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(1): 31-7.
53. Albertini MT, Benoit C, Berardi L, Brerrouane Y, Boisivon A, Cahen P. Surveillance of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) in Northern France a five year multicentre incidence study. *J Hosp Infect.* 2002; 52(2): 107-13.
54. Demirağ K, Kizirgil A, Özden M, Koklan A, Felek S, Toraman AZ. Hastane ve toplum kökenli Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının araştırılması. *Ankem Derg.* 2001; 15: 748-52.
55. Dizbay M, Karakuş R, Arman D. Hastane infeksiyonu etkeni Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz varlığının saptanması. *Hastane İnfeks Derg.* 2004; 8: 40-4.
56. Bayramoğlu G, Karadağ A, Uyar R, Güvenli A, Günaydın M, Leblebicioğlu H. Hastane infeksiyonu etkeni Klebsiella spp.ve Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması. *Ankem Derg.* 2001; 15: 730-4.
57. Özkan Ç, Oldacay M, Erdem G. Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu β -laktamaz sıklığı. *Ankem Derg.* 2002; 16: 65-8.
58. Tünger A, Hilmioğlu S, Dibek AM, *et al.* Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *İnfeks Derg.* 1998;12: 165-8.
59. Bülüc M, Gürol Y, Bal Ç. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları: 2000-2002. *Türk Mikrobiol Cemiy Derg.* 2003; 33: 31-4.
60. Gur D, Hascelik G, Aydın 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.

61. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, *et al.* Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended spectrum- beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(6): 2244-7.
62. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae, *Am J Infect Control.* 2006; 34(5 Suppl 1) : 20-8.
63. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA. The continuing challenge of ESBLs, *Curr Opin Pharmacol.* 2007; 7(5): 459-69.
64. Bush K. Other β -lactam antibiotics. *In:* Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ eds. *Antibiotic and Chemotherapy, Anti-infective Agents and Their Use in Therapy.* 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003: 260-78.
65. Mouton JW, Youw DJ, Horrevorts AM, *et al.* Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 39(3): 185-201.
66. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(3): 331-44.
67. Hope R, Warner M, Potz NA, Fagan EJ, James D, Livermore DM. Activity of tigecycline against ESBL-producing and AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae from south-east England. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(6): 1312-4.
68. Betriu C, Rodriguez-Avial I, Sanchez BA, Gomez M, Alvarez J, Picazo JJ, Spanish Group of Tigecycline. In vitro activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(3): 892-5.
69. Pullukçu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 29(1): 62-5.
70. Yücel NB, Vural M, Aygün G, *et al.* Yenidoğan yoğun bakım biriminde *K.pneumoniae* kolonizasyonunun araştırılması. *Klinik Derg.* 2003;16(2): 73-8.
71. Özgüneş I, Erben N, Kiremitçi A, *et al.* The prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in clinical isolates and risk factors. *Saudi Med J.* 2006; 27(5): 608-12.
72. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, *et al.* 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.

73. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B, Turkish MYSTIC Study Group. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: result of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 59(4): 453-7.
74. Çağatay AA, Özcan PE, Güleç L, *et al.* Risk factors for mortality of nosocomial bacteraemia in intensive care units. *Med Princ Pract.* 2007;16(3): 187-92.
75. Koçulu S, Avcı Z, Abbas F, *et al.* Hastanemizde kan kültüründe üreyen Gram-negatif çomakların sıklığı ve duyarlılıkları [Özet]. *In: Saltoğlu N, Sakarya S, eds. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya) Kitabı.* İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2009: 189-90.
76. Sımırtaş M, Özakın C, Gedikoğlu S. Kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları: 2004, 2006 ve 2008 yıllarının karşılaştırılması [Özet]. *In: Saltoğlu N, Sakarya S, eds. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya) Kitabı.* İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2009: 193-4.
77. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. ESBL üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. *Ankem Derg* 2007; 21(3): 155-60.
78. Warren RE, Harvey G, Carr R, Ward D, Doroshenko A. Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 (Suppl 1): 124-33.
79. Çakar N, Tütüncü A. Yoğun bakım biriminde yatış sebepleri, invazif girişimler ve infeksiyon sorunu. *Klimik Derg.* 1996; 9(1): 3-5.
80. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Mundy LM. Predictors of mortality from community-onset bloodstream infections due to extended-spectrum lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(7): 671-4.
81. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(Suppl 2): 82-9.
82. Lautenbach E, Patel BJ, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(8): 1162-71.
83. Mosqueda-Gómez JL, Montaña-Loza A, Rolón AL, *et al.* International molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum β -

- lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study. *J Infect Dis.* 2008; 12(6): 653-65.
84. Superti SV, Augusti G, Zavascki AP. Risk factors for and mortality of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009; 51(4): 211-6.
85. Kanafani ZA, Mehio-Sibai AM, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing organisms: A case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control.* 2005; 33(6): 326-32
86. Zaoutis ET, Goyal M, Chu JH, *et al.* Risk factors for outcomes of bloodstream infection caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *E.coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics.* 2005; 115(4): 942-9.
87. Silva N, Oliveira M, Bandeira AC, Brites C. Risk factors for infection by extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Salvador, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2006; 10(3): 191-3.
88. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect.* 2003; 53(1): 39-45.
89. Akkoyun S, Kuloğlu F, Tokuç B. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında etiyolojik etkenler ve risk faktörleri. *Mikrobiyol Bül.* 2008; 42(2): 245-54.
90. Risks of extended-spectrum beta-lactamases. *Drug Ther Bull.* 2008; 46: 21-4.
91. Hastane Enfeksiyonları ile Mücadele (Performans Denetimi Raporu) 2007 [internet]. Ankara: T.C. Sayıştay Başkanlığı [erişim 8 Ocak 2010]. <http://www.sayistay.gov.tr/rapor/rapor3.asp?id=76>.
92. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, *et al.* Risk factors of carbapenem-resistant *K.pneumoniae* infections: a matched case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(5): 1124-30.
93. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008; 6(5): 671-83.
94. Lee CI, Lee NY, Yan JJ, *et al.* Extended-spectrum β -lactamase-producing phenotype signifies a poor prognosis for patients with cefpodoxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009; 42(4): 303-9.
95. Memon JI, Rehmani RS, Ahmed MU, Elgendy AM, Nizami IY. Extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Risk factors and outcome in the eastern region of Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2009; 30(6): 803-8.

96. Ertürk E, Akbulut S. Santral venöz kateter takma ve bakımı. *Klimik Derg.* 2007; 20(Suppl 2): 3-4.
97. Eggiman P, Sax H, Pittet D. Catheter-related infections. *Microbes Infect.* 2004; 6(11): 1033-42
98. Beekmann SE, Henderson DK. Infections caused by percutaneous intravascular devices. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2010:3697-717.
99. Çetin BD, Turgut H, Kaleli İ, Yalçın AN, Orhan N. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal infeksiyonlar. *Hastane İnfeksi Derg.* 2002; 6: 98-101.
100. Lynn WA. Sepsis. *In: Cohen J, Powderly WG, eds. Infectious Diseases.* 2nd ed. Edinburgh: Mosby, 2004: 613-27.
101. Doğanay M, Meşe EA. Sepsis. *In: Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi.* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 877-96.
102. Guembe M, Cercenado E, Alcalá L, Marin M, Insa R, Bouza E. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007. *Rev Esp Quimioter.* 2008; 21(3): 166-73.
103. Tunçcan ÖG, Tozlu Keten D, Dizbay M, Hızal K. Hastane kaynaklı E.coli ve Klebsiella suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. *Ankem Derg.* 2008;22(4):188-92.
104. 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.
105. Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(8): 2950-4.
106. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(10): 629-40.
107. Oktem IM, Gulay Z, Bicmen M, Gur D; HITIT Project Study Group. QnrA prevalence in extended-spectrum beta-lactamase-positive *Enterobacteriaceae* isolates from Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2008; 61(1): 13-17.

108. Poirel L, Gür D, Minarini L, Arslan U, Nordmann P. Molecular epidemiology of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in extended spectrum β -lactamase producing E.coli and K.pneumoniae isolates from Turkey [Abstract]. *In: Abstracts of 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Barcelona, Spain, April 19-22, 2008). 2008: 1527.
109. Çetin BD, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E. Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılık özellikleri. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2001; 31(1-2): 41-5.
110. Balkan İİ, Gençer S, Batırel A, Özer S. Florokinolonlara karşı direnç gelişimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin analizi. *Flora.* 2005; 10(2): 65-73.
111. Gupta V. An update on newer beta-lactamases. *Indian J Med Res.* 2007; 126(5): 417-27.

EK: Hasta Takip Formu

TC.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı, Bilim Dalı, Servis:	Yatış nedeni:
Hastanın adı, soyadı:	İnfeksiyon tanısı:
Protokol numarası:	Etken:
Cinsiyeti (K/E):	Önerilen tedavi:
Yaş:	Tedavi süresi:
Yatış tarihi:	Prognoz:
Çıkış tarihi:	a- İyileşme
Yatış süresi:	b- Ölüm (tarih):

Hastanedeyken uygulanan işlemler

(0) Hiçbiri (1) Ameliyat (2) Foley sondası (3) Periferik vasküler kateter (4) Endoskopi	(5) Solunum yolu enstrümantasyonu (6) Dren (7) Nazogastrik sonda (8) Biyopsi	(9)Diyaliz a- Hemodiyaliz b- Periton diyalizi (10) Santral venöz kateter (11) Gastrostomi (12) Kolostomi (13) Diğer
---	---	--

İnfeksiyon riskini artıran durumlar

- | | | |
|-------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| (0) Hiçbiri | (13) Antibiyotik kullanım öyküsü | (14) Transplantasyon |
| (1) Diyabet | (3 ay)(tedavi amaçlı / profilaktik) | a- Karaciğer |
| (2) Malign hastalık | a- Birinci kuşak sefalosporin | b- Böbrek |
| (3) Bağıışıklığı | b- İkinci kuşak sefalosporin | c- Kemik iliği |
| baskılayan | c- Üçüncü kuşak sefalosporin | (15) Hastanede uzun süreli yatış |
| durum/ilâç | d- Dördüncü kuşak sefalosporin | (16) Daha önce saptanmış E.coli |
| (4) Böbrek yetmezliği | e- Karbapenemler | ve Klebsiella ile kolonizasyon |
| a- akut | f- Kinolonlar | (17) Tedavi gerektiren |
| b- kronik | g- Aminoglikozidler | nozokomiyal infeksiyon öyküsü |
| (5) Obezite | h- Metronidazol | (18) Yoğun bakımda kalış |
| (6) Travma | i- Klindamisin | (19) Operasyon öyküsü |
| (7) Yanık | j- Glikopeptidler | (20) Diğer..... |
| (8) Protez | k- Piperasilin/tazobaktam | |
| (9) İleri yaş-65 yaş ve | l- Sefaperazon /sulbaktam | |
| üzeri | l- Kombine tedavi | |
| (10) KOAH | | |
| (11) TPN | | |
| (12) Kalp hastalığı | | |

ANTİBİYOTİK	Duyarlılık
Piperasilin/tazobaktam	
Sefoperazon/sulbaktam	
İmipenem	
Meropenem	
Gentamisin	
Tobramisin	
Netilmisin	
Amikasin	
Siprofloksasin	
Moksifloksasin	
Levofloksasin	
Trimetoprim/sulfometaksazol	

	0.gün	5.gün	10.gün	15.gün
Lökosit				
Lenfosit				
Trombosit				
BUN				
Kreatinin				
AST				
ALT				
ALP				
GGT				
LDH				
CRP				

İNFEKSİYON ODAĞI

- (1) Üriner sistem infeksiyonu
 - a- Semptomatik üriner sistem infeksiyonu
 - b- Asemptomatik bakteriüri
 - c- Üriner sistemin diğer infeksiyonları
- (2) Cerrahi alan infeksiyonu
 - a- Yüzeysel insizyonel primer cerrahi alan infeksiyonu
 - b- Yüzeysel insizyonel primer cerrahi alan infeksiyonu
 - c- Derin insizyonel primer cerrahi alan infeksiyonu
 - d- Derin insizyonel sekonder cerrahi alan infeksiyonu
 - e- Organ / boşluk infeksiyonu
- (3) Pnömoni
 - a- Klinik olarak tanımlanmış pnömoni
 - b- Spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulmuş pnömoni
 - c- Bağışıklığı baskılanmış hastada pnömoni
- (4) Kan dolaşımı infeksiyonu
 - a- Laboratuvarında doğrulanmış kan dolaşımı infeksiyonu
 - b- Klinik sepsis
- (5) Kemik ve eklem infeksiyonu
 - a- Osteomyelit
 - b- Eklem veya bursa infeksiyonu
 - c- Vertebral disk aralığı infeksiyonu
- (6) Merkezi sinir sistem infeksiyonu
 - a- İntrakraniyal infeksiyon (beyin apsesi, subdural veya epidural infeksiyon, ensefalit)
 - b- Menenjit ve ventrikülit
 - c- Menenjit olmaksızın spinal apse
- (7) Kardiyovasküler sistem infeksiyonu
 - a- Arteriyel veya venöz infeksiyon
 - b- Endokardit
 - c- Miyokardit veya perikardit
 - d- Mediastinit
- (8) Gastrointestinal sistem infeksiyonu
 - a- Gastroenterit
 - b- Gastrointestinal kanal infeksiyonu
 - c- Hepatit
 - d- İntraabdominal
 - e- Nekrotizan enterokolit

- (9) Deri ve yumuşak doku infeksiyonu
- a- Deri
 - b- Yumuşak doku
 - c- Meme apsesi veya mastitis
 - d- Dekübit ülseri
 - e- Yanık
- (10) Genital sistemi infeksiyonu
- a- Endometrit
 - b- Epizyotomi infeksiyonu
 - c- Vajinal “ cuff ” infeksiyonu
 - d- Erkek veya kadın genital sisteminin diğer infeksiyonları
- (11) Göz, kulak, burun, boğaz ve ağız infeksiyonları
- a- Konjunktivit
 - b- Konjunktivit dışındaki göz infeksiyonları
 - c- Oral kavite infeksiyonu
 - d- Sinüzit
 - e- Mastoidit
 - f- Üst solunum yolu infeksiyonu, (farenjit, larenjit, epiglottit)
- (12) Sistemik infeksiyon