

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Aygöl DOĞAN ÇELİK

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE
UYGULAMA MERKEZİNDE GENİŞLEMİŞ
SPEKTURUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN GRAM
NEGATİF BAKTERİ ETKENLİ KAN AKIMI
İNFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN
İRDELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Fulya TANRIKULU

EDİRNE 2011

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve sosyal yaşamda fikirlerini, emeğini ve desteğini cömertçe sunan değerli hocam infeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Filiz Akata'ya, fikir ve önerilerinden her zaman yararlandığım kıymetli hocam Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Tuđrul'a, tez çalışmam sırasında katkılarını daima hissettiğim ve fikirlerinden yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Aygöl DOĞAN ÇELİK , eğitimim süresince desteklerini her zaman gösteren hocalarım Prof. Dr. Özlem TANSEL BOZKURT'a, Doç Dr. Figen KULOĐLU'na, ve Yrd. Doç. Dr. Zerrin YULUĐKURAL'a sonsuz teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLAR (GSBL)	6
GSBL TANI YÖNTEMLERİ	9
GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ TARAMA TESTLERİ	9
GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLARIN KLİNİK ÖNEMİ	12
TEDAVİ SEÇENEKLERİ	13
GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
BULGULAR	24
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	39
ÖZET	41
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	45
EKLER	

KISALTMALAR

AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu)
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
FAD	: Flavin Adenin Dinükleotit
GSBL	: Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
LIA	: Lizin Iron Agar
MIK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MIO	: Motility Indole Ornithine
TSI	: Triple Sugar Iron Agar
Spp	: Subspecies

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda antibiyotiklere karşı giderek artan direnç sorunu tüm dünyayı tehdit eder hale gelmiştir. Beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getiren beta-laktamaz enzim üretimi, başta *Enterobacteriaceae* ailesi olmak üzere birçok bakteri türünün en önemli direnç mekanizmalarından birisidir.

Bugüne kadar 350'ye yakın beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır (1). Bunların yaklaşık 150'si genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) olup farklı bakteri türleri arasında taşınabilir (2,3).

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamazlar gram-negatif (GN) çomaklarda bulunan, geniş etki spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençten sorumlu olan enzimlerdir (4). GSBL üretiminin özellikle *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli* başta olmak üzere enterik gram negatif bakteriler arasında hızla yayılması son yıllarda ciddi sorun oluşturmaktadır (5).

Uzun süre hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde bulunma, üriner katater, venöz kateter vb. uygulamalar gibi çeşitli girişimler ve geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik kullanımı gibi bazı faktörler GSBL üreten bakterilerle gelişen infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Bu etkenlerin hem hastane hem de toplum kökenli infeksiyonlarda görülme sıklığı giderek artmakta ve genellikle çoklu antibiyotik direncine sahip olduklarından tedavide güçlükler yaşanmaktadır (6).

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasında; GSBL üreten gram negatif bakteriler ile GSBL üretimine yol açan risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla, GSBL üreten ve üretmeyen gram negatif bakterilerin izole edildiği olgular çeşitli demografik ve klinik özellikler açısından analitik, eşleştirilmemiş, vaka kontrol yöntemi ile karşılaştırıldı.

Böylelikle, Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde, Merkez Laboratuvarı'ndan elde edilen verilerden, hastanede yatmış olan olguların dosya taraması ile klinik bilgilerine ulaşılan hastaların GSBL üretimine neden olan risk faktörlerinin tespit edilerek, bu risk faktörlerinin en aza indirilmesi ve etkili antibiyotik kullanımının sağlanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunmasına bakteriyemi denir. Bakteriyemi tanısı kan kültüründe bakterinin üretilmesi ile konur. Bakteriyemi eşliğinde belirli bir infeksiyon odağının bulunması bakteriyemi kaynağının belirlenmesini sağlar (7). Bakteriyemi olmasına karşı bir infeksiyon odağının saptanamaması primer bakteriyemi olarak tanımlanır.

Primer bakteriyemi öncelikle immün sistemi baskılanmış konakta ortaya çıkar. Hematolojik maligniteler, immün globulin eksiklikleri, hipokomplementemi, nötropeni, diabetes mellitus, organ transplanyasyonu, ağır yanıklar, yaygın dermatitler ve Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu (AIDS) primer bakteriyeminin ortaya çıkmasında kolaylaştırıcı faktörlerdir (8). Sekonder bakteriyemi belli bir infeksiyon odağından bakterilerin kana karışmasıdır.

Primer bakteriyemi ile ilişkili infeksiyonlar, primer kan akımı infeksiyonları olup mikrobiyolojik olarak kanıtlanmamış infeksiyon eşliğinde sepsis bulgularının olmasıdır. Damar içi katatere bağlı gelişen bakteriyemi ise primer kan akımı infeksiyonları içinde yer alır.

Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış bir infeksiyon için kan kültürlerinden patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ise sekonder bakteriyemi olarak kabul edilmelidir. Primer kan dolaşımı infeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- Kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki infeksiyon ile ilişkili olmaması.
- Ateş, titreme veya hipotansiyondan biri ile birlikte aşağıdakilerden birinin olması

1. Cilt flora üyesi bir bakterinin (Difteroidler, *Bacillus* subspecies (spp) ,*Propionibacterium* spp, koagulaz-negatif stafilokoklar veya mikrokoklar) iki farklı kan kültüründe üremesi ve başka bir bölgedeki infeksiyonla ilişkisinin olmaması,

2. Hastada damar içi bir cihaz varsa kültürde cilt flora üyesi bir organizması üremesi ve doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması,

3. Kanda patojene ait antijenin saptanması ve başka bir bölgedeki infeksiyonla ilişkisinin olmaması.

Klinik sepsis tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri olmalıdır:

- Başka bir nedene bağlanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotansiyon (sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg) veya oligüriden (<20 ml/saat) birinin ve aşağıdakilerden hepsinin olması :

1. Kan kültürü alınmamış olması, kültürde üreme olmaması veya kanda antijen saptanmaması,

2. Başka bir bölgede infeksiyon olmaması,

3. Doktorun sepsis için uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması (9).

İnfeksiyonlar ediniliş yoluna göre:

- Hastane kökenli,
- Sağlık hizmeti ile ilişkili ya da
- Toplum kökenli olarak sınıflandırılır.

Hastane kökenli infeksiyonlar hastaneye yatıştan 48 saat sonra klinik olarak ortaya çıkan ve hastanın asıl yatış tanısı ile ilişkisi olmayan infeksiyonlardır (10). Bu infeksiyonlar belirgin mortalite ve morbidite nedenidir ve sağlık hizmetleri harcamaları üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. Tüm hastane kökenli infeksiyonlar içinde hastane kökenli kan dolaşımı infeksiyonları, tüm dünyada ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Ek olarak, yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar diğer birimlere kabul edilenlere göre hastane kökenli bakteriyemi açısından daha fazla riski taşımaktadır. Kan akımı infeksiyonu insidansı, hastanenin yeri, hastanede kalma süresi ve eşlik eden hastalıklara göre değişiklik göstermektedir.

Son 30 yılda, özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısının, sağlık merkezlerinde tanı ve tedavi amaçlı invaziv girişimlerin artması nedeniyle hastane kökenli bakteriyemi görülme sıklığı, etiyolojisi ve epidemiyolojisi değişmektedir. Primer kan akımı infeksiyonlarının yaklaşık %75'inde etken gram negatif basillerdir. Bu, etkili antistafilokkal

beta-laktam ajanların geliştirilmesinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, 1980'lerin başlangıcından itibaren *Staphylococcus aureus* yerini gram negatif basillere bırakmıştır; gram pozitif koklar hastane kökenli infeksiyon etkenleri içinde artmış oranda yeniden ortaya çıkmaya başlamıştır (11).

Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Surveyans Sistemi (NNIS), 2003 itibariyle yoğun bakım birimlerindeki kan akımı infeksiyonlarının % 24'ünden gram negatif basillerin sorumlu olduğunu rapor etmiştir (12).

Antibakteriyel ilaçlara dirençli olan bakterilerden kaynaklanan infeksiyonlarda mortalite ve morbidite artmaktadır. Enterobakterler ve non-fermentatif gram negatif çomaklar konusunda büyük endişe duyulmaktadır. Çünkü hastaneye yatırılan hastalarda bu dirençli patojenlerden kaynaklanan infeksiyonların antimikrobiyal tedavisi hala klinik bir sorun olmaya devam etmektedir (13). Geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) enzimlerinin ekspresyonu nedeniyle gram negatif çomaklar arasında üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı gelişen dirençte bir artış görülmektedir. Bu nedenle, GSBL üreten bakterilerin etken olduğu infeksiyonlar tedavi yönetimi konusunda dünya çapında bir sorun olmaya devam etmektedir (14).

Hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme var ve aşağıdakilerden biri mevcut ise;

- Son 30 gün içinde intravenöz tedavi, ayaktan kemoterapi ya da yara bakımı görmüş ya da hemodiyaliz uygulanmış olmak,
- Son 90 gün içinde en az 2 gün bir hastanede yatmış olmak,
- Bir bakımevinde ya da uzun süreli bakım kuruluşunda kalmak sağlık hizmeti ile ilişkili infeksiyon olarak tanımlanır.

Toplum kökenli infeksiyonlar ise hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme olan hastalardır. Günlük yaşam sırasında ortaya çıkan ve sağlık hizmeti ile ilgili olmayan infeksiyonlardır.

Bakteriyemi, birçok yeni ve güçlü antibiyotiğe rağmen toplum kökenli infeksiyonlar içinde hala önemli oranda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Bakteriyemide yaş, altta yatan hastalıklar, bakteriyeminin hastane veya toplum kökenli olması ve bakterinin türü gibi faktörler prognozu etkilemektedir. Toplum kökenli bakteriyemilerde etkenler primer infeksiyon odağına göre değişmekte, gram negatif, gram pozitif veya polimikrobiyal olabilmektedir. Yaşlılarda, çocuklarda, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) pozitif

hastalarda gelişen toplum kökenli bakteriyemilerde gram negatif bakteriler % 44-65 oranında rol almaktadırlar (15).

Toplum kökenli kan dolaşımı infeksiyonlarında en sık görülen gram negatif etkenler hastane kökenli infeksiyonlardan farklıdır. İtalya’da yapılan bir çalışmada toplum kökenli gram negatif bakteriyemilerden en sık izole edilen organizmaların sıklığı; *Escherichia coli* %76, *Pseudomonas aeruginosa* % 7.9, *Klebsiella pneumoniae* % 5.4, *Proteus mirabilis* % 4.2, *Enterobacter* spp. % 3.7 şeklinde bulunmuştur (16). Bunun nedeni üriner sistemin toplum kökenli gram negatif bakteriyemilerde en sık görülen kaynak olmasıdır (17).

Enterobacteriaceae ailesine ait gram negatif bakteriler, idrar yolu infeksiyonları, kan dolaşımı infeksiyonları, hastane kökenli pnömoni ve intraabdominal infeksiyonların önemli etkenlerindedir. Bu aile içinde *Escherichia coli* idrar yolu infeksiyonlarının, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. ise pnömoninin en sık nedenleri iken, diğer *Enterobacteriaceae* üyeleri de sepsis, peritonit, kolanjit ve diğer intraabdominal infeksiyonların önemli etkenlerindedir. *Enterobacteriaceae* ailesindeki türlerde gelişmekte olan antibiyotik direnci bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde sorunlara neden olmaktadır. Bu dirençten sorumlu olan mekanizmalardan biri olan GSBL yapımı tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bununla beraber çoğul dirençten, dolayısıyla farklı grup antibiyotiklere dirençli kökenlerin ortaya çıkmasından sorumlu olan mekanizmalar vardır (18).

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz yapımı çoklu antibiyotik direncine yol açtığından, *Enterobacteriaceae* infeksiyonlarının tedavisini zorlaştırır. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* infeksiyonlarında ampirik olarak karbapenem grubu antibiyotikler önerilmektedir (19).

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*’ların yol açtığı ciddi infeksiyonlarda kinolonlar, aminoglikozitler ve trimetoprim-sülfametaksazol kullanımı direnç olasılığı yüksek olduğundan uygun değildir. GSBL varlığı saptanan suşların hepsi penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama dirençli kabul edilmelidir (20).

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* daha çok hastane ortamında bulunmakla beraber, toplum kökenli infeksiyonlarda görülme sıklığı artmaktadır. Toplum kökenli GSBL üreten kökenlerin çoğu idrar yolu infeksiyonları ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarından kaynaklanmaktadır (21).

GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLAR

Günümüzde kullanımda olan beta-laktam antibiyotiklerin çoğunu hidroliz edebilmeleri nedeniyle, GSBL üretimi klinikte önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar; sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksimino-sefalosporinleri benzilpenisiline eşit veya %10 daha fazla oranda hidroliz edebilen, aktif bölgelerinde serin bulunan ve genellikle klavulanik asit, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan beta-laktamaz enzimleridir. Bu enzimler çoğunlukla bakteri türleri arasında aktarılabilen büyük plazmidlerde (100 kb ve fazlası) kodlanmaktadır. GSBL 'ler *Klebsiella* spp. ve *Escherichia coli* türlerinde daha sık bulunmakla birlikte *Salmonella* spp. ve *Shigella flexneri* de dahil, birçok enterik bakteride bildirilmiştir (22,23).

Beta-laktamazlar 1980'de Ambler tarafından yapılan moleküler sınıflamaya göre A,B,C ve D olmak üzere 4 sınıfa ayrılmıştır. 1995 yılında Bush, Jacoby ve Medeiros biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerine göre beta-laktamazları 4 gruba ayırmışlardır. Bugün için en geçerli kabul edilen sınıflama budur (24).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, sınıf A'da yer alan grup 2be, grup 2e ve sınıf D (grup 2d) beta-laktamazlardan oluşur. Birçok gram negatif bakteride bulunurlar. Geniş spektrumlu penisilinlere, 3.kuşak sefalosporinlere ve kısmen sefepime etkili; karbapenemlere, sefamisinlere ve beta-laktamaz inhibitörlerine etkisizdirler. Klasik olarak tanımlanan GSBL'lerin büyük çoğunluğu TEM, SHV ve OXA enzimlerinden köken almıştır. Günümüzde TEM türü beta-laktamazların sayısı 130'u, SHV türü beta-laktamazların varlığı 50'yi geçmiştir. Bu üç enzimin türevleri dışında son yıllarda bunlardan köken almayan CTX-M, PER, VEB vs. genişlemiş spektrumlu enzimlerde büyük bir artış olmuştur (24).

TEM Grubu

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz fenotipi gösteren ilk TEM türevi TEM-3'tür ve 1987 yılında bildirilmiştir (25,26). TEM-1 gram negatif bakterilerde en sık bulunan enzimdir ve ampisiline dirençli *E. coli* türlerinin %90'ında dirençten bu enzim sorumludur.

TEM grubu beta laktamazlar *E.coli* ve *K.pneumoniae* başta olmak üzere *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* ve *Salmonella* spp. gibi *Enterobacteriaceae* üyelerinde sık bulunmaktadır. Nadir de olsa *P. aeruginosa*'da da bildirilmiştir (26,28).

CTX-M Grubu

Bu grup substrat olarak sefotaksimi tercih etmektedir (25,26). Az miktarda da seftazidimi hidroliz etmekle birlikte bu durum klinikte dirence yol açacak miktarda değildir. Bu enzimler büyük olasılıkla *Klyvera ascorbata*'nın kromozomal AmpC beta-laktamazından

köken almıştır. Sefalosporinleri hidroliz etme özellikleri de büyük olasılıkla enzimin omega halkasındaki ve beta ucundaki yapısal değişiklikler sonucudur (27,28,29).

Bu enzimlerin bir diğer özelliği de tazobaktamın CTX-M grubuna karşı inhibitör etkisinin klavulonik asite ve sulbaktama göre daha fazla olmasıdır. İlk CTX-M beta-laktamaz 1989 yılında Almanya'da *E.coli*'de bildirilmiştir. Daha sonra da *Salmonella* spp. başta olmak üzere birçok *Enterobacteriaceae* türünde saptanmıştır.

SHV Grubu

Bu grup enzimlerin öncüsü olan SHV-1 enzimi en sık *K.pneumoniae*'de bulunmaktadır.

Genellikle de kromozomal bir enzimdir. Ampisilin, tikarsilin ve piperasiline direnç oluşturmaktadır. Oksiimino-sefalosporinlere karşı aktivitesi yoktur (27).

SHV türü enzimlerin ilk türevi 1983 yılında bulunmuş ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır.

SHV grubu enzimler *K.pneumoniae*'den başka *Citrobacter diversus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa* 'da bildirilmiştir (29).

OXA Grubu

OXA grubu enzimler Ambler grup D'de yer alan ve daha çok *P. aeruginosa*'da bulunan GSBL'lerdir. Bu enzimlerin OXA-1 den OXA-10'a kadar olanları dar spektrumlu olup substrat olarak oksasilin ve kloksasilini tercih ederler (26,27,29).

TEM ve SHV'de olduğu gibi aminoasit dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oksiimino-sefalosporinleri hidroliz edebilen geniş spektrumlu enzimler haline gelmişlerdir (26,30). OXA-11,14,15 ve 16 seftazidim direncine yol açarken, OXA-17 seftoksime direnç oluşturmaktadır (29). OXA-31 ise sefepime direnç oluştururken seftazidime duyarlıdır (31). OXA-24 ayrıca karbapenemaz aktivitesi göstermektedir. Fakat bu GSBL değildir.

Diğer Gruplar

Son yıllarda genişlemiş spektrumlu enzimlerden olup TEM,SHV,OXA veya CTX-M beta-laktamazlardan köken almamış bazı enzimler bildirilmeye başlanmıştır. Bu enzimlerden biri PER-1 enzimidir. PER-1 enziminin ilk kez plazmid kontrolünde bir enzim olduğu gösterilmiştir. PER-1-2, VEB-1-2, GES-1-2, BES-1, TLA-1, TOHO-1-2,CME-1,FEC-1 gibi enzimler, değişik GSBL türlerindedir (32,33).

GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ TANI YÖNTEMLERİ

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamazlar genişlemiş spekturumlu sefalosporinleri parçalayan ve etkileri klavulonik asitle inhibe olan beta-laktamazlardır. Dolayısıyla hasta prognozu ve uygun tedavi seçimi için GSBL'lerin özel testlerle tanımlanması ve klinisyenin de bu enzimler hakkında bilgi sahibi olması gerekmektedir. Rutin testlerden bazı ipuçları elde edilebilir:

*Laboratuvarda etkilenen antibiyotiklerde azalmış duyarlılık GSBL göstergesi kabul edilir.

* İnokulum etkisi, GSBL üreten mikroorganizmaların bakteri sayısının yüksek olduğu durumlarda, direnç düzeylerinin de yükseldiğini açıklayan terimdir. Önerilen inokulum düzeylerinde (5×10^5 bakteri/ml) MİK değerleri düşüktür, ancak daha yüksek bir inokulumda (5×10^7 bakteri/ml) MİK değerleri 100-500 kat yükselirse (inokulum etkisi), bu durum GSBL varlığını gösterir.

- Aztreonam ve 3.kuşak sefalosporinler için MİK ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$; seftazidim inhibisyon zon çapı ≤ 22 mm; aztreonam ve sefotaksim zon çaplarının ≤ 27 mm; seftriakson için ≤ 25 mm. olduğu durumlarda GSBL doğrulama testi yapılmalıdır.
- Çoklu direnç özelliği (gentamisin ve SXT) GSBL için ipucu olabilir.
- Bir izolatin GSBL ürettiği saptandığında; beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları ve sefamisinler hariç tüm sefalosporinler, penisilinler ve aztreonama dirençli rapor edilmelidir.

GENİŞLEMİŞ SPEKTURUMLU BETA-LAKTAMAZ TARAMA TESTLERİ

Amerika Birleşik Devletleri'nin Klinik Laboratuvarlar için Standartları Belirleme Komitesi [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)] önerilerine göre; disk difüzyon veya dilüsyon yöntemleriyle sefotaksim, seftriakson, seftazidim, aztreonam veya sefpodoksime karşı duyarlılığın azaldığının saptanması halinde doğrulama testleri uygulanmalıdır (34).

Doğrulama testleri klavulonik asit ve indikatör sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. Araştırmacılar özellikle *E.coli* suşlarında yalancı pozitif sonuçların önlenmesi için mutlaka doğrulama testlerinin yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır.

Sık olarak kullanılan yöntemler;

- Klavulanik asit içeren kombine disk yöntemi

- Çift disk sinerji yöntemi
- E -test yöntemi
- Mikrodilüsyon yöntem
- Üç boyutlu test

Klavulonik Asit İçeren Kombine Disk Yöntemi

Sefotaksim (30µg) veya seftazidim (30µg) disklerine 10 µg klavulonik asit eklenir. McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mueller-Hinton Agar (MHA) plaklarına klavulanik asit içeren ve içermeyen sefotaksim ve seftazidim diskleri yerleştirilir. Bir gece 35⁰C'de inkübasyondan sonra klavulanik asit içeren ve içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek karşılaştırılır. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon, klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki zona kıyasla 5 mm daha genişse izolat GSBL üretimi açısından pozitif kabul edilir. Kombinasyon diski olarak 1µg klavulanik asit içeren sefpodoksim (10µg) diskleri de kullanılabilir (35).

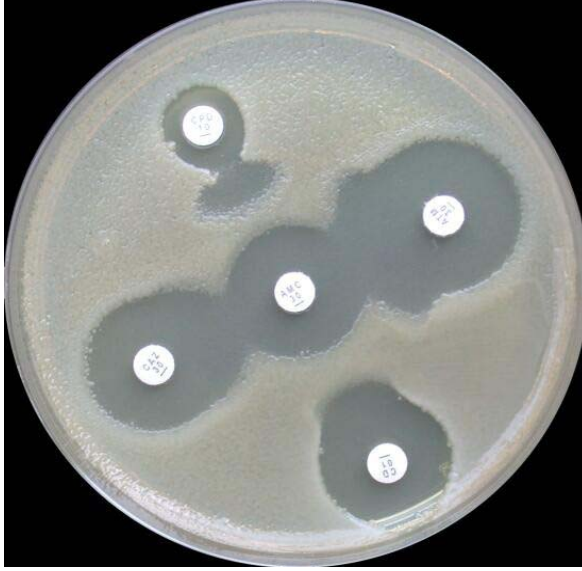
Çift Disk Sinerji Yöntemi

McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton Agar (MHA) plağına yayılır. Plağın ortasına bir amoksisilin-klavulanik asit diski (20/10µg) ile disk merkezleri arasındaki uzaklık 30 mm olacak şekilde seftazidim, seftriakson veya sefotaksim, aztreonam veya sefpodoksim diskleri yerleştirilir. Bir gece 35⁰C'de inkübasyondan sonra sefalosporin veya aztreonam etrafındaki inhibisyon zonunun amoksisilin-klavulanik asit diskine doğru genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL varlığını gösterir (Şekil 1) (35).

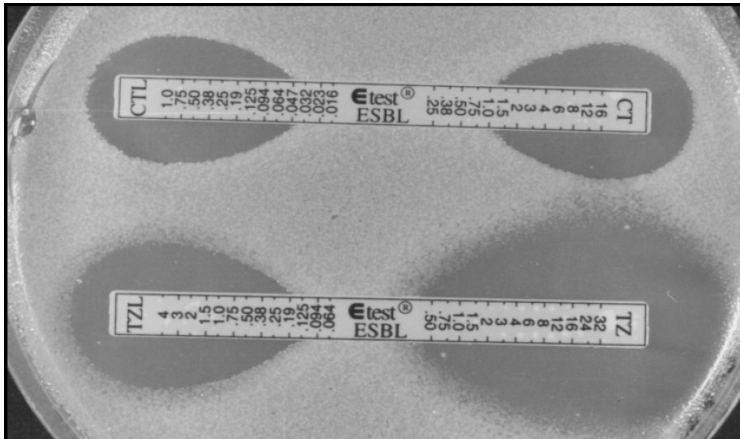
Epsilometer Test Yöntemi

Test stripleri bir ucunda seftazidim, diğer ucunda seftazidim ve klavulonik asit 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 GSBL varlığını gösterir. Benzer şekilde sefotaksim ve sefotaksim-klavulonik asit (CT-CTL) içeren E-test stripleri de bulunmaktadır. Özellikle CT-CTL striplerinde

klavulonik asitin diğer tarafa da difüze olması nedeniyle stripin ortasında bir “fantom zon” görülebilmektedir. Bu zon GSBL göstergesi olarak kabul edilmektedir (Şekil 2).



Şekil 1. Çift disk sinerji yöntemi . Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten suşlarda amoksisilin/klavulonik asit diskinin etrafına (20-30 mm) uzaklıkta yerleştirilen seftazidim, sefepim, sefoksitin, aztreonam etrafında oluşan inhibisyon zon çaplarının genişlemesi (Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enziminin klavulonik asit varlığında inhibe olmasıyla beta-laktam antibiyotiğin aktivitesinin artması).



Şekil 2. Epsilometer Test Yöntemi ile Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tayini. (Solda) Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretmeyen bir suş. (Sağda) Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bir suşun seftazidim MİK >256 mg/ml iken, seftazidim/klavulonik asit MİK değerinin 8 kat azaldığı görülmekte.

MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon.

Mikrodilüsyon Yöntemi

Sefotaksim ve seftazidim MİK değerleri, hem tek başına hem de klavulonik asit varlığında saptanır. Klavulonik asit varlığında MİK değerlerinde 3 log₂ (8 kat) azalma GSBL göstergesi olarak kabul edilir (35).

Üç Boyutlu Test Yöntemi

Test edilecek mikroorganizma agar yüzeyine yayıldıktan sonra agara bir çizik atılır. Oluşan boşluğun içi test edilecek mikroorganizmanın üretildiği sıvı besi yeri ile doldurulur. Antibiyotik diskleri bu çizikten 3 mm uzak olacak şekilde dizilir. Çiziğe bakan tarafta, inhibisyon zonunda bozulma, daralma pozitif olarak değerlendirilir (35).

GENİŞLEMİŞ SPEKTURUMLU BETA-LAKTAMAZLARIN KLİNİK ÖNEMİ

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamazlar, beta-laktam ajanlara karşı etkinlik gösterir. Bu organizmaların genellikle çoklu antibiyotik direnci bulunmaktadır.

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten *E. coli* hem nozokomiyal hem de toplum kökenli bakteriyemilerde önemli bir etkidir ve çalışma serilerinde toplum kökenli bakteriyemi vakalarının %7.3'ünden bu organizmalar sorumludur. Bu infeksiyonların gelişmesinde rol alan bağımsız risk faktörleri arasında sağlık hizmeti, üriner kateter kullanımı ve öncesinde antimikrobial tedavi alınması bulunmaktadır (36).

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üretiminden kaynaklanan 85 *K. pneumoniae* vakasından oluşan prospektif gözlemsel bir çalışmada şu bulgulara işaret edilmektedir. İlk pozitif kan kültürü sonrası beş günlük süreçte kombinasyon tedavisi ya da monoterapi şeklinde bir karbapenemle tedavi edilen hastalar, karbapenem olmayan bir antibiyotikle tedavi edilen hastalara göre belirgin bir biçimde daha düşük 14 gün mortalitesine sahiptir. Karbapenem monoterapisi, florokinolon ya da karbapenem olmayan beta-laktam gurubu antibiyotikle tedaviye belirgin bir biçimde üstündür (37).

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamazların temel özelliği oksimiino grubu içeren sefalosporinler (seftazidim, seftriakson, sefotaksim, sefuroksim) ve monobaktamları (aztreonam) parçalaması ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) ile karbapenemlere (imipenem, meropenem) duyarlı olmasıdır. Mutasyon sonucu gelişen aminoasit modifikasyonları ile yeni GSBL'ler oluşmaktadır.

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin klinikte neden olduğu sorunların başında bu enzimleri üreten bakterilerin antibiyotiklere direnci gelmektedir.

Bilindiği üzere bu enzimlerden birini ürettiği saptanan gram negatif bakteriler tüm geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençli kabul edilmelidir. Diğer taraftan bu enzimleri kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok beta-laktam dışı antibiyotiğe dirence neden olan genetik materyal taşımaktadır. Dolayısıyla GSBL üreten bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim/sülfometaksazol direnci de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir (38).

Uzun süreli antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatma, altta yatan ciddi hastalığın olması, invaziv girişime maruz kalma, acil abdominal cerrahi girişim, ventilatör kullanımı, intravasküler kateter kullanımı da GSBL üreten bakteriler ile kolonizasyonu artırmaktadır (38).

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten bir bakterinin sentezlediği enzimin farklı sefalosporinlere karşı ilgisinin değişik olması ve inokulum etkisi gibi nedenlerle üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı gibi gözükabilir. Bu takdirde verilen üçüncü kuşak sefalosporin tedavisi başarısızlıkla sonuçlanacaktır (38).

İnokulum Etkisi

Bakteri yoğunluğunun arttığı durumlarda GSBL'nin in vitro koşullarda kullanılan yoğunluklarda hidrolize edemediği beta-laktamları inaktive etmesi şeklinde açıklanabilir (38). GSBL üreten gram negatif bakteriler sepsis, üriner sistem infeksiyonu ve solunum sistemi infeksiyonları, kateter infeksiyonu, menenjit, kolanjit, karın içi apseye sebep olmaktadır. GSBL'nin gerektiği şekilde rapor edilmemesi nedeniyle klinisyenler konunun önemini farkında olmamaktadırlar. Ayrıca GSBL'nin aynı veya farklı cins bakteriler ile taşınabilmesi hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olabilir. GSBL üreten gram negatif bakterilerle gelişen infeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir (39). Özellikle uygun olmayan antibiyotik tedavisi tedavi yönetiminde güçlüğü ve mortalitede artışa sebep olmaktadır (40).

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin neden olduğu ciddi infeksiyonlarda başarısı kanıtlanmış tek mevcut tedavi seçeneği karbapenem grubu antibiyotiklerdir. Bu grubun üyeleri içinde imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem yer alır.

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten organizmaların farklı oksimino laktamlara duyarlılıkları değişkenlik göstermektedir; bazılarında direnç gösterirlerken

diğerlerine duyarlı olabilmektedirler. TEM tipi GSBL üreten suşlar sefepime ve piperasilin-tazobaktama genellikle duyarlılık göstermektedirler ancak inokulum 10^5 'ten 10^7 'ye yükseldiği için azalmış duyarlılıkla birlikte her ikisinde de inokulum etkisi bulunmaktadır (41). Bazı CTX-M ve OXA tipi GSBL testleri düşük bir inokulum kullanılmasına rağmen sefepime dirençlidir.

Sadece GSBL üreten suşların testleri sefamisinlere (örn. sefoksitin, sefotetan ve diğerleri) ve karbapenemlere in vitro duyarlıdır ve eğer bu ajanlara inokulum etkisi varsa çok azdır (42).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakteriler aminoglikozitlere ve florokinolonlara direnç göstermektedir. Yedi ülkeden 12 hastanenin yer aldığı bir çalışmada GSBL üreten *K. pneumoniae* etkenli 85 bakteriyemi olgusu incelenerek bu ilişki gösterilmiştir. Kökenlerin % 71'i gentamisine, % 9'u piperasilin-tazobaktama ve % 20'si siprofloksasine dirençliyken , hepsi imipenem ya da meropenem duyarlıdır (37).

GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde görülen çoklu antibiyotik direncinin (multi drug resistance-MDR) ortaya çıkışı Haziran 1997 ile Aralık 2002 arasında yürütülen bir sörveyans çalışmasında gösterilmiştir. Çalışma süresince, trimetoprim-sülfametaksazol, aminler ve florokinolonlara direnç % 12.5'ten % 26.9'a çıkmıştır (37).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz infeksiyonlarının tedavisi konusunda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalar, çoğunlukla doz ayarlaması yapılarak farklı antibiyotiklerle tedavi edilen az sayıda vakanın derlemeleridir. Sonuçların, diğer GSBL tiplerinden kaynaklanan infeksiyonlara genellenip genellemeyeceği çoğunlukla tartışmalıdır (43).

Karbapenemler

İmipenem ya da meropenemle tedavi en iyi hayatta kalma başarısını ve bakteriyolojik temizlenmeyi sağlamaktadır. Ertapenemin in vitro etkinliği iyidir ancak kullanıma dair veriler yeterli değildir (42). Ventilatör ilişkili pnömoni gelişen, GSBL üreten organizma etkenli 20 hastadan oluşan bir seride, ertapenem 16 hastada etkili tedavi sağlamıştır. Bununla birlikte tedavi sırasında ertapenem direnci gelişebilmektedir (44).

Karbapenem tedavisinin etkinliği farklı bir çalışmada gösterilmiştir (45).

Sefalosporinler

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *K. pneumoniae* kaynaklı ciddi infeksiyonların tedavisinde bir oksimino beta laktam (örn; sefotaksim, seftazidim, seftriakson,

sefepim) kullanıldığında, kullanılan antibiyotiğin in vitro duyarlılığı varsa, tedaviye klinik yanıt alınabilmektedir (44,46).

Ancak CLSI bu tür GSBL üreten organizmaların dikkatli rapor edilmesi gerektiğini önermektedir (47).

Sefalosporinlere duyarlılığı rapor edilen GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae* ile infekte 28 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 15 olguda sefalosporin tedavisine yanıt alınamamıştır (46). Bu sonuçlarının muhtemel bir açıklaması inokulum etkisi olabilir, inokulumun artmasıyla MİK değerlerinde belirgin bir artış olmaktadır (41).

Sefepim

Sefepim uygun dozlarda uygulandığında GSBL üreten organizmalara karşı etkili olabilmektedir (48,49). Ancak standart dozlarla (12 saatte bir 1 gr) bu sağlanamamaktadır (49). GSBL üreten patojenlerden kaynaklanan infeksiyonların irdelendiği bir Avrupa çalışmasında, yüksek doz sefepim (sekiz saatte bir 2 gr) ile tedavi edilen 13 hastanın 9'unda başarılı olduğu bildirilmiştir (50). Bununla birlikte elde olan bazı veriler GSBL üreten patojenlere karşı sefepim kullanımının etkinliğini desteklememektedir (48,49).

Piperasilin-tazobaktam

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz izolatlarının piperasilin-tazobaktam ile tedavisi konusunda pek çok başarısızlık tanımlanmıştır (37,44,51-3). Aynı zamanda bu antibiyotik ile tedavi sırasında direnç gelişebilmektedir. GSBL üreten bakterilere karşı piperasilin-tazobaktam MİK değeri 16/4 mcg/ml olduğunda ve bakteriyeminin eşlik etmediği üriner sistem infeksiyonlarında kullanıldığında piperasilin-tazobaktam etkili olabilmektedir (53). Bu etki plazmayla karşılaştırıldığında idrarda çok daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılmasının bir yansıması olarak düşünülmektedir (37).

Diğer ilaçlar

Kinolonların ve/veya aminoglikozitlerin kullanımı ile ilgili olarak , siprofloksasine duyarlı GSBL üreten *K. pneumoniae* kaynaklı bakteriyemiye değerlendiren bir çalışmada siprofloksasin ile tedavi edilen yedi hastanın beşinde tedavinin başarısız olduğu gösterilmiştir ve ikisinde kısmi yanıt alınmıştır; imipenemle tedavi edilen hastaların hepsinde tam yanıt alınmıştır (54).

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz infeksiyonu gelişen olgularda yüksek mortalite, daha uzun hastanede yatış süresi, daha fazla hastane harcamaları görülmektedir (37,55,56).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA PLANI VE HASTALAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde GSBL üreten gram negatif bakteri etkenli kan akımı infeksiyonları irdelenerek risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile bir retrospektif vaka-kontrol çalışması yapıldı.

Çalışmada 01.04.2009 - 01.04.2010 tarihleri arasında kan kültüründe GSBL üreten gram negatif bakteri üremesi olan hastalar vaka grubunu, aynı tarihler arasında kan kültüründe GSBL üretmeyen gram negatif bakteri üremesi olan hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Veriler analiz edilmek üzere düzenlenen formlara aktarıldı (Ek 1).

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin etken olduğu kan akım infeksiyonlarının gelişimi için risk oluşturabilecek faktörlerin analizi, infeksiyon tanısı konulana kadar olan süreçte elde edilen verilerden yola çıkılarak yapıldı. Kontrol grubu için ise hastanedeki yatış süresi boyunca toplanan verilerden risk analizi planlandı. Çalışmaya 17 yaş ve üstü erişkinler dahil edildi. Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra en az 14 gün süre ile takip edildi.

ETİK KURUL ONAYI

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan 20.09.2010 tarih, 06 sayılı oturumda alınan 1 no.lu karar numarası ve 2010/39 protokol kodu ile etik kurul onayı alındı (Ek 2).

İNFEKSİYON TİPLERİ TANIMLARI

Klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde sistemik inflamatuvar yanıt tanısı konulan hastada kanda infeksiyon etkeninin üretilmesi ile bakteriyemi tanısı konuldu.

Her bir kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi hastane kökenli, sağlık hizmeti ile ilişkili ya da toplum kökenli bakteriyemi olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflamalar hastaneye yatış ve gram negatif bakteri üreme tarihi esas alınarak yapıldı.

Hastane Kökenli Bakteriyemi

Hastaneye yatış tarihi ile pozitif kan kültürü tarihi arasındaki süre 48 saat ya da daha uzun ise hastane kökenli bakteriyemi olarak isimlendirildi. Hasta başka bir hastaneden gönderilmiş ise o hastanedeki yatış tarihi dikkate alındı.

Sağlık Hizmeti İle İlişkili Bakteriyemi

Hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme eşliğinde aşağıdakilerden birinin varlığında sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyemi olarak isimlendirildi;

- Son 30 gün içinde intravenöz tedavi, ayaktan kemoterapi ya da yara bakımı görmüş ya da hemodiyaliz uygulanmış olmak,
- Son 90 gün içinde en az 2 gün bir hastanede yatmış olmak,
- Bir bakımevinde ya da uzun süreli bakım kuruluşunda kalmak.

Toplum Kökenli Bakteriyemi

Hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme olan hastalara toplum kökenli bakteriyemi tanısı kondu. Günlük yaşam sırasında ortaya çıkan ve sağlık hizmeti ile ilgili olmayan infeksiyonlardır.

GENİŞLEMİŞ SPEKTURUMLU BETA-LAKTAMAZ ARAŞTIRMASI

Çalışmamızda 1 Nisan 2009 – 1 Nisan 2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, merkez laboratuvarında değerlendirmeye alınan kan kültürlerinin sonuçları temel alındı. Kan kültürü otomatize kan kültürü sistemi (BaCT/ALERT 3D 460) yöntemi ile çalışılmıştır. Bu sistemde pozitif sinyal veren kan kültürleri ileri tanımlama için koyun kanlı agar ve çukulatamsı agarlara ekilmiştir. 37⁰ C derecede 24-48 saat inkübasyondan sonra konvansiyonel yöntemler ile tür tayini ve antibiyogramları yapılmıştır.

Konvansiyonel Yöntem

Üreyen bakteri kolonilerinden TSI , LIA, Citrat , Üreaz , MİO ve FAD agarlara ekimler yapıldı. 24 saatlik inkübasyon sonrası biyokimyasal özellikleri , üreme özellikleri ve renk değişimleri gözlemlenerek tiplendirildi. Ayrıca kolonilerden Müller Hinton Broth ile 0,5 Mc Farland bulanıklığında ($\times 10^8$) bakteri süspansiyonu hazırlandı ve Müller Hinton agar besiyerine 0.01 ml yayıldı. Üzerlerine antibiyotik diskleri yerleştirilerek 24 saat inkübasyon sonucunda disk çevrelerindeki zonlar ölçüldü . GSBL varlığını saptamak için çift disk sinerji testi yapıldı.

Çift Disk Sinerji Yöntemi

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten suşlarda amoksisilin/klavulonik asit diskinin etrafına (20-30 mm) yerleştirilen seftazidim, sefepim, sefoksitin, aztreonam disklerinin etrafında oluşan inhibisyon zon çaplarının genişlemesidir (GSBL enziminin klavulonik asit varlığında inhibe olmasıyla beta-laktam antibiyotiğin aktivitesinin artması) (Şekil 1).

Vitek 2 Otomatik İdentifikasyon ve Antibiyogram Sistemi: (BIOMERIEUX FRANCE)

0.5 Mc farland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonları GN kartları kullanılarak identifikasyonları ve GSBL tespit edebilen AST no 91 kartları kullanılarak antibiyogramları yapıldı (antibiyogramda MİK değerleri bakıldı).

POTANSİYEL RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin analizi için gram negatif bakteri üremesinden iki ay öncesine kadar olan dönemde olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri incelenmiştir.

Risk analizi için yaş, cins, Charlson indeksi (Tablo 1), hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanıp kullanmadığı ve kullanmışsa süresi , kullanılan antibiyotik, geçirilmiş operasyon, steroid kullanımı, steroid dışı immün süpresif ilaç kullanımı, katater varlığı (damar içi ya da üretral kateter), altta yatan hastalık (solid tümör, hematolojik tümör, diabetes mellitus, renal yetmezlik), nötropeni, karaciğer hastalığı hikayesi, travma ve mekanik ventilasyon uygulanması parametreleri değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 1. Charlson indeksi

Komorbidite	Ağırlıklı Puan*
Myokard infarktüsü Konjestif kalp yetmezliği Periferik vasküler hastalık Serebrovasküler hastalık Demans Kronik akciğer hastalığı Bağ dokusu hastalığı Gastrik ülser Hafif karaciğer hastalığı Diabetes mellitus	1
Hemipleji Orta/ağır böbrek yetmezliği Diabetes mellitus (hedef organ hasarı +) Solid tümör Lösemi / lenfoma	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör AIDS	6

*Toplam puan her bir komorbid durumun birbirine eklenmesi ile elde edilir. Kırk yaş üzerindeki her on yıl için bir puan eklenir (50-59:1 puan, 60-69:2 puan gibi).

Kan Akımı İnfeksiyonlarında Primer İnfeksiyon Odağı Kabul Edilme Kriterleri

Üriner Sistem İnfeksiyonu tanısı aşağıdaki kriterlere göre konulmuştur (57-61):

Semptomatik üriner sistem infeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1- Ateş, pollaküri, disüri veya suprapubik duyarlılık bulgularından biri olan hastada idrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi,

2- Ateş, pollaküri, disüri veya suprapubik hassasiyet bulgularından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması

- “Dipstick” testinin lökosit esteraz ve /veya nitrat için pozitif olması,

- Piyüri (1 ml idrarda ≥ 10 lökosit veya santrifüj edilmemiş idrarın büyük büyütmesinde her alanda ≥ 3 lökosit),

- Santrifüj edilmemiş idrarın Gram boyaması ile incelenmesinde bakteri görülmesi,
- Miksiyon yoluyla alınmamış iki idrar kültüründe ≥ 100 koloni/ml aynı üropatojenin (Gram-negatif bakteriler veya *Staphylococcus saprophyticus*) üremesi,
- Uygun antibiyotik tedavisi alan bir hastada üropatojen bir bakterinin $\leq 10^5$ koloni/ml saf olarak üremesi,
- Doktorun üriner infeksiyon tanısı koyması,
- Doktorun uygun antimikrobial tedaviyi başlaması.

Kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu tanısı aşağıdaki kriterlere göre konulmuştur (62-66):

1. Kateter ucu ve en az bir perkütan alınan kan örneği kültüründe aynı mikroorganizmanın üremesi veya
2. Bir periferik venden ve bir kateterden alınan toplam iki kan kültüründe kantitatif kan kültürü veya kan kültürünün pozitifleşme zamanı kriterlerine uygun pozitiflik saptanması ile konulur.

Kantitatif kan kültürü: Kateterden alınan kanda üreyen koloni sayısının, periferik venden alınan kanda üreyen koloni sayısının en az üç katı olması, kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonunu tanımlar.

Kan kültürünün pozitifleşme zamanı: Kateterden alınan kanda mikropların üreme zamanının, periferik venden alınan kanda mikropların üreme zamanından en az iki saat önce olması kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonunu tanımlar.

3. Semikantitatif kültür yönteminde (Maki yöntemi), kateterin 5 cm'lik distal uç kısmı steri koşullar altında %5'lik koyun kanlı besiyerinin üzerine konarak ileri geri 4 kez sürülerek ekilir. Besiyeri etüvde 35 °C'de 24-48 saat süre ile inkübe edilir. 15 koloni oluşturan birimin üzerinde üreme olması kateter ile ilişkili infeksiyon için anlamlı kabul edilir.

Pnömoni tanısı aşağıdaki kriterlere göre konulmuştur (57-61):

Pnömoni için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- 1- Fizik muayenede raller veya perküsyonda matite bulunması ve aşağıdakilerden birinin bulunması;
 - Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması,

- Kan kültüründen bakteri izole edilmesi,
- Transtrakeal aspirat ,bronşial fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izole edilmesi ,
- 2- Akciğer grafisinde yeni veya progressif infiltrasyon , konsolidasyon, kavitasyon veya plevral effüzyon saptanması ve aşağıdaki bulgulardan birinin olması;
- Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması,
- Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi ,
- Transtrakeal aspirat , bronşial fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izole edilmesi ,
- Solunum sekresyonlarından virus izole edilmesi veya viral antijen saptanması patojene özgü immun globulin M antikorların bir serumda , immun globulin G antikorlarında dört katı artışın aralıklı iki serumda gösterilmesi,
- Histopatolojik olarak pnömoninin saptanması.

PROGNOSTİK KRİTERLER

Vaka grubunda tedavi sonuçları ve mortalite ile ilişkili faktörler değerlendirilmiştir. Kan kültüründe GSBL üreten bakteri üremesinden sonraki ilk 14 gün içinde gerçekleşen ölüm “mortalite” değerlendirilmesi için esas alınmıştır. Karşılaştırma 14 günlük sağkalımı olan hastalar ile ölen hastalar arasında yapılmıştır. Değerlendirmeye alınan mortalite ile ilişkili prognostik faktörler: Yaş, cinsiyet, Charlson indeksi, altta yatan hastalık, primer infeksiyon odağı, üreyen bakteri, ağır sepsis varlığı ya da septik şok, başlangıç antibiyotik tedavisine yanıtı, uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi, hastanın yattığı servis, üretral kateter varlığı, hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanma süresidir.

İnfeksiyon Zamanı

Hastaneye yatış gününden ilk pozitif kan kültürüne kadar geçen zaman olarak tanımlanmıştır.

Hastanede Yatış Süresi

Başka bir sağlık kurumundan hastanemize sevk edilmişse o kuruma yatışının ilk gününden itibaren hesaplandı.

Ölüm Zamanı

Kan kültüründe mikroorganizmanın ürediği günden hastanın ölümüne kadar geçen gün sayısı olarak tanımlandı.

Uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi: Üreyen bakterinin duyarlı olan antibiyotiğin 24 saatten daha geç başlanması yada etkenin başlanılan antibiyotiğe duyarlı olmaması olarak tanımlandı.

Başlangıç antibiyotik tedavisine yanıtı: Antibiyotik tedavisinin ilk 72. saatinde değerlendirildi, antibiyotik tedavisinin 3. gününde enfeksiyona ait fizik muayene ve laboratuvar bulguları değişmemişse, kötüleşmişse ya da ölüm var ise yanıt yok olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Niceliksel sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SS) ve kategorik sonuçlar sayı ve % olarak verilmiştir. Nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler “chi-square Fisher’s exact test” yöntemi kullanılmış ve odds oranı ile %95 güven aralığı hesaplanmıştır. Bütün anlamlılık testleri iki yönlü idi ve istatistiksel anlamlılık için iki-yönlü analizde p değerinin <0.05 olması kriter alınmıştır.

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten bakterilerle enfeksiyon gelişiminde rolü olan risk faktörlerini ve mortalite ile ilişkili prognostik kriterleri saptamak için tek-değişkenli analiz ile belirlenen faktörler ($p<0.10$) çok-değişkenli analize tabi tutulmuştur. Çok-değişkenli analiz için logistik regresyon analizi metodu kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için Statistica 7.0 (Seri no: AXF003C775430FAN2) adlı istatistiksel paket program kullanılmıştır.

BULGULAR

HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmanın yapıldığı 01.04.2009-01.04.2010 tarihleri arasında hastanemizde yatışı yapılan ve dosya taraması ile bilgilerine ulaşılabilen 41 hastada GSBL üreten gram negatif bakterinin etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonu saptanmıştır. Bu hastalar vaka grubunu oluşturmuştur. Yine aynı dönemde hastanemizde yatan ancak kan kültürlerinde GSBL üretmeyen gram negatif bakterinin etken olduğu toplam 44 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmanın yapıldığı 12 aylık dönemde 27193 erişkin hasta tetkik ve tedavi amaçlı hastanemize yatırıldı. GSBL üreten gram negatif kan akımı infeksiyonu insidansı o dönem için % 0,15 olarak belirlendi.

Hastaların izlendiği servislerin dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir. Vaka grubuna bakıldığında hastaların izlendiği servislerin dağılımı ilk üç sırada yoğun bakım (%34.1) , hematoloji (%14.6) onkoloji ve infeksiyon hastalıkları (%9.7) şeklindedir.

Tablo 2. Vaka ve kontrol gruplarının servislere göre dağılımı

Servisler	GSBL grubu (n=41)	GSBL-dışı (n=44)
Yoğun Bakımlar	14 (34.1)	7 (15.9)
Hematoloji	6 (14.6)	7 (15.9)
Onkoloji	4 (9.7)	6 (13.6)
İnfeksiyon Hastalıkları	4 (9.7)	5 (11.3)
Göğüs Hastalıkları	3 (7.3)	0 (0.0)
Genel Cerrahi	2 (4.8)	4 (9.0)
Üroloji	2 (4.8)	2 (4.5)
Diğer	6 (14.6)	13 (29.5)

GSBL: Genişlemiş spektrumlu betalaktamaz.

Çalışma gurubunu oluşturan hastaların 32'si (%78.0) hastane kökenli, 1' i (%2.43) sağlık hizmeti ile ilişkili, ve 8'i (%19.57) toplum kökenli kan akımı infeksiyonu olarak belirlendi. Kontrol gurubunda ise, 24 (%54.5) hastane kökenli ve 20 (%45.5) toplum kökenli kan akımı infeksiyonu tespit edildi.

Her iki grubu oluşturan hastaların özellikleri Tablo 3'de verilmiştir. Yaş, cins, infeksiyon tipi (hastane kökenli vb), altta yatan hastalık, ağır sepsis veya septik şok, primer infeksiyon odağı, Charlson indeksi ve mortalite oranları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. İnfeksiyon zamanı vaka grubunda kontrol gurubuna nazaran daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 3. Her iki grup klinik ve hasta özellikleri

Özellik	GSBL grubu (n=41)	GSBL-dışı (n=44)	P
Yaş (ortalama ± SS)	60.8 ± 13.7	61.0 ± 17.5	0.76
Cins, n (% erkek)	27 (65.9)	24 (54.5)	0.28
Hastane kökenli infeksiyon, n (%)	32 (78.0)	24 (54.5)	0.27
İnfeksiyon zamanı* (ortalama gün ± SS)	10.3 ± 9.2	6.9 ± 7.4	0.06
Altta yatan hastalık, n (%)			
Solid tumor	12 (29.3)	11 (25.0)	0.24
Hematolojik malignite	5 (12.2)	6 (13.6)	
Diabetes Mellitus	5 (12.2)	4 (9.1)	
Renal yetmezlik	5 (12.2)	0 (0.0)	
Birden fazla	3 (7.3)	3 (6.9)	
Ağır sepsis veya septik şok, n (%)	17 (41.5)	18 (40.9)	0.95
Primer infeksiyon odağı, n (%)			
Üriner sistem	15 (36.6)	19 (43.2)	0.93
Alt solunum yolları	7 (17.1)	5 (11.4)	
Karın	4 (9.8)	5 (11.4)	
Santral venöz kateter	4 (9.8)	4 (9.1)	
Saptanamayan	11 (26.8)	11 (25.0)	
Charlson indeksi (ortalama ± SS)	5.0 ± 2.8	4.2 ± 2.2	0.24
Mortalite oranı (14 gün), n (%)	11 (26.8)	9 (20.5)	0.43

*Hastaneye yatış gününden ilk pozitif kan kültürüne kadar geçen zaman, **GSBL**: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

RİSK FAKTÖRLERİ

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten bakteri etkenli gram negatif kan dolaşımı infeksiyon gelişimi ile ilgili olarak tek-değişkenli analiz sonucuna göre, antibiyotik kullanım öyküsü ($p<0.001$) ve üretral kateter varlığı ($p=0.007$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4). Santral venöz kateter varlığı öyküsü olanlarda ise eğilim mevcut idi ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Tablo 4. Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz gelişiminde risk faktörlerinin tek-değişkenli analiz sonuçları

Değişken	GSBL grubu n (%)	GSBL-dışı n (%)	P	Odds oranı (%95 güven aralığı)
Cins, n (% erkek)	27 (65.9)	24 (54.5)	0.28	
Yaş, ortalama yıl \pm SS	60.8 \pm 13.7	61.0 \pm 17.5	0.76	—
Charlson indeks	5.0 \pm 2.8	4.2 \pm 2.2	0.24	—
Hastanede yatış öyküsü	29 (70.7)	25 (56.8)	0.18	
Hastanede yatış süresi (≥ 15 vs. < 15 gün)	20 (68.9)	15 (60.0)	0.57	
Antibiyotik kullanım öyküsü	34 (82.9)	18 (40.9)	<0.001	7.05 (2.59-19.28)
Antibiyotik kullanım süresi (≥ 15 vs. < 15 gün)	17 (50.0)	7 (38.9)	0.44	
Geçirilmiş cerrahi girişim	15 (36.6)	12 (27.3)	0.35	
Kortikosteroid kullanımı	5 (12.2)	8 (18.2)	0.44	
Üretral kateter varlığı	27 (65.9)	16 (36.4)	0.007	3.37 (1.38-8.23)
Santral venöz kateter varlığı	15 (36.6)	9 (20.5)	0.09	
Mekanik ventilasyon	10 (24.4)	8 (18.2)	0.48	
Nötropeni	6 (14.6)	10 (22.7)	0.34	
Travma öyküsü	2 (4.9)	3 (6.8)	0.70	
Steroid dışı immün süpresif ilaç kullanım öyküsü	10 (24.4)	11 (25.0)	0.94	
Karaciğer fonksiyon bozukluğu	6 (14.6)	4 (9.1)	0.42	

GSBL: Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz

Antibiyotik kullanım öyküsü olanlarda hangi antibiyotiğin GSBL üreten bakteri etkenli infeksiyon için anlamlı risk oluşturduğunu incelemek amacı ile yapılan değerlendirmede; beta-laktam kullanım öyküsü olan 38 hastada GSBL üreten bakteri etkenli kan dolaşımı infeksiyonu gelişme oranı %60.5 iken beta-laktam \pm kinolon gurubu antibiyotik kullanım öyküsü olanlarda (13 hasta) bu oran %76.9 idi ($p=0.33$).

Tablo 5. Antibiyotik kullanım öyküsü ve kullanılan antibiyotikler

	GSBL grubu	GSBL-dışı	P
Beta-laktam (n=38)	23 (56.0)	15 (34.0)	0.33
Beta-laktam ± Kinolon (n=13)	10 (24.3)	3 (6.8)	

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Çok-değişkenli logistik regreyon analizinde bu üç faktör değerlendirmeye alındı aralarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. (Tablo 6).

Tablo 6. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz gelişiminde risk faktörlerinin çok-değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	Tek-değişkenli analiz		Çok-değişkenli analiz	
	P	Odds oranı (%95 güven aralığı)	P	Odds oranı (%95 güven aralığı)
Antibiyotik kullanım öyküsü	<0.001	7.05 (2.59-19.28)	-	-
Üretral kateter varlığı	0.007	3.37 (1.38-8.23)	-	-
Santral venöz kateter varlığı	0.09	-	-	-

KLİNİK SONUÇLAR

Empirik antibiyotik tedavisi 39 hastaya uygulanmıştır. İki hasta da ise antibiyotik tedavisi başlanmadan ölüm gerçekleşmiştir. Karbapenem grubu antibiyotikler %61.5 oranı ile en sık kullanılan gurubu oluşturmuştur. İkinci en sık kullanılan grup ise betalaktam-betalaktamaz inhibitörü olan piperasilin-tazobaktam olmuştur. Empirik antibiyotik tedavisi alan gruplara göre mortalite oranlarına bakıldığında en düşük mortalite %16.6 ile karbapenem grubu antibiyotik tedavisi alan hastalarda görülmüştür (Tablo 7). Gruplar arası analiz yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi GSBL üreten gram negatif bakteri etkenli kan akımı enfeksiyonu olan çalışma grubunda 20 hastada saptanmıştır. Bu hastalarda mortalite oranı %40 (8/20) idi. Uygun antibiyotik tedavisi başlanan grupta mortalite oranı ise %15.7 (3/19) idi ($p=0.15$).

Tablo 7. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten gram negatif bakteri etkenli kan akımı infeksiyonu olan grupta empirik antibiyotik kullanım ve mortalite oranları

Antibiyotik,	Mortalite (+) (n=9)	Mortalite (-) (n=30)
Karbapenem	4 (16,6)	20 (83,4)
Piperasilin-Tazobactam	3 (37.5)	5 (62.5)
Sefalosporin	1 (50.0)	1 (50.0)
Diğer*	1 (20.0)	4 (80.0)

*Ampisilin-sulbaktam (2), kinolon (1), tigesiklin (2).

Kan kültüründe üreyen bakterilerin sırası ile % 70.7 (29/41) 'i *E. coli*, %21.9 (9/41) 'i *K. pneumoniae* ve %7.4 (3/41) 'i *K. oxytoca* olarak tespit edilmiştir. Bu bakterilerin etken olduğu infeksiyonların geliştiği hastalarda mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 8).

Her iki grup arasında primer infeksiyon odağı açısından fark saptanmamıştır (Tablo 3). Vaka grubunda primer infeksiyon odağı araştırıldığında 41 hastanın 30'unda (%73.1) tespit edilebilmiştir. Kalan 11 (%26.9) hastada ise infeksiyon odağı saptanamamıştır. İnfeksiyon odağı saptananlar arasında üriner sistem %50 oranıyla birinci sırada yer alırken alt solunum yolları %23.3 oranı ile ikinci sırada yer almıştır. En sık ölüm %57.1 (4/7) oranı ile alt solunum yolları infeksiyonunda gözlenmiştir. Ancak infeksiyon odakları arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır ($p=0.15$)(Tablo 8).

On dört günlük mortalite oranları açısından vaka ve kontrol grubu arasında fark yoktu (%26.8 vs. %20.5, $p=0.43$). Başlangıç tedavi yanıtı incelendiğinde (vaka grubu: 39 hasta) mortalite gözlenen 9 olguda yanıt %11.1 (1/9) iken mortalite gelişmeyen 30 olguda %73.3 (22/30) oranında gözlendi ($p<0.001$).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Çalışma grubundaki hastaların 14 günlük izlemi sonucu 11 (%26.8) hastada ölüm gerçekleşmiştir. Bu hastalarda mortalite ile ilişkili olabilecek faktörler tek-değişkenli analiz metodu ile değerlendirildi ve başlangıç tedavi yanıtı ($p<0.001$) ve yatış yapılan servis ($p=0.03$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 8). Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ölüm riski tedaviye yanıt verenlere nazaran 27.8 kat daha fazla idi. Yine yoğun bakımlarda yatan hastaların %50'in de ölüm gözlenirken diğer servislerde (Dahili + Cerrahi servisler) bu oran %14.8 idi ($p=0.03$).

Çalışma grubunda 20 hastaya uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi uygulandığı saptanmıştır. Bu faktörün mortalite ile ilişkisine bakıldığında ise, ölüm gerçekleşen olguların (11 hasta) %72.7'in de uygun olmayan antibiyotik tedavisi mevcut iken ölüm gözlenmeyen olgularda (30 hasta) bu oran %40.0 olarak bulunmuştur ($p=0.06$).

Tablo 8. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz olgularında prognostik faktörler için tek-değişkenli analiz sonuçları

Değişken	Mortalite (+) (n=11)	Mortalite (-) (n=30)	P	Odds oranı (%95 güven aralığı)
Yaş	59.0 ± 12.7	61.4 ± 14.2	0.58	
Cins (% erkek)	8 (72.7)	19 (63.3)	0.71	
Charlson indeksi (ortalama ± SS)	6.6 ± 3.5	4.4 ± 2.2	0.10	
Altta yatan hastalık, n (%)			0.73	
Solid tümör	4 (36.4)	8 (26.7)		
Hematolojik tümör	2 (18.2)	3 (10.0)		
Diabetes Mellitus	1 (9.1)	4 (13.3)		
Renal yetmezlik	0 (0)	5 (16.7)		
Primer infeksiyon yeri, n (%)			0.15	
Üriner sistem	2 (18.2)	13 (43.3)		
Alt solunum yolları	4 (36.4)	3 (10.0)		
Karın	1 (9.1)	3 (9.8)		
Santral venöz kateter	0 (0.0)	4 (13.3)		
Üreyen bakteri, n (%)			0.52	
* GSBL üreten <i>E.coli</i>	8 (72.7)	21 (70.0)		
▪ GSBL üreten <i>K. pneumoniae</i>	3 (27.3)	6 (20.0)		
• GSBL üreten <i>K. oxytoca</i>	0 (0.0)	3 (10.0)		
Ağır sepsis ya da septik şok, n (%)	7 (63.6)	10 (33.3)	0.15	
Başlangıç antibiyotik tedavisi yanıtı, n (%)	1 (9.1)	22 (73.3)	<0.001	0.036 (0.004-0.331)
Uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi, n (%)	8 (72.7)	12 (40.0)	0.06	
Yatış yapılan servis, n (%)			0.03	
Yoğun bakım	7 (63.6)	7 (23.3)		
Dahili servisler	4 (36.4)	18 (60.0)		
Cerrahi servisler	0 (0.0)	5 (16.7)		
Üretral kateter varlığı, n (%)	7 (63.6)	20 (66.7)	1.00	
Hastanede yatış süresi (≥15 gün vs <15 gün), n (%)	5 (55.6)	15 (75.0)	0.39	
Antibiyotik kullanım süresi (≥15 gün vs <15 gün), n (%)	4 (44.4)	13 (52.0)	1.00	

GSBL: Genişlemiş spektrumlu betalaktamaz, *E.coli*: *Escherichia coli*, *K. Oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*.

Çok-değişkenli logistik regresyon analizine alınan bu üç faktörden (Başlangıç antibiyotik tedavisine yanıt, yatış yapılan servis ve uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi) sadece başlangıç antibiyotik tedavisine yanıt anlamlı bulundu ($p=0.005$).

Tablo 9. Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz olgularında prognostik faktörler için çok-değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişken	Tek-değişkenli analiz		Çok-değişkenli analiz	
	<i>P</i>	Odds oranı (%95 güven aralığı)	<i>P</i>	Odds oranı (%95 güven aralığı)
Başlangıç antibiyotik tedavisine yanıt	<0.001	0.036 (0.004-0.331)	0.005	26.20 (2.68-255.85)
Yatış yapılan servis	0.03	-	-	-
Uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi	0.06	-	-	-

Tablo 10’da vaka grubundaki 41 hastanın adı ve soyadı, protokol numaraları, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri görülmektedir.

Tablo 11’de ise kontrol grubundaki 44 hastanın adı ve soyadı, protokol numaraları, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri görülmektedir.

Tablo 10. Vaka grubundaki 41 hastanın adı ve soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri

Vaka No	Adı Soyadı	Protokol No	Yaş	Cinsiyet	Etken
1	RH	379320	46	E	GSBL <i>E.coli</i>
2	ZG	79095	43	E	GSBL <i>E.coli</i>
3	DD	247608	29	K	GSBL <i>E.coli</i>
4	OU	254528	75	E	GSBL <i>E.coli</i>
5	ET	375887	50	E	GSBL <i>E.coli</i>
6	ŞÖ	383666	74	E	GSBL <i>E.coli</i>
7	AÖ	325868	44	K	GSBL <i>K. pneumoniae</i>
8	ŞA	384958	78	K	GSBL <i>E.coli</i>
9	NA	387282	53	K	GSBL <i>E.coli</i>
10	İG	379978	52	E	GSBL <i>K. pneumoniae</i>
11	HA	388099	58	E	GSBL <i>K. pneumoniae</i>
12	GÖ	386493	57	K	GSBL <i>K. pneumoniae</i>
13	HT	389320	68	E	GSBL <i>E.coli</i>
14	HC	135902	70	E	GSBL <i>E.coli</i>
15	EC	340864	37	E	GSBL <i>E.coli</i>
16	HE	138176	57	K	GSBL <i>E.coli</i>
17	ND	233676	62	E	GSBL <i>E.coli</i>
18	NA	325067	79	K	GSBL <i>E.coli</i>
19	HA	396760	54	K	GSBL <i>K. pneumoniae</i>
20	AK	298770	59	E	GSBL <i>E.coli</i>
21	OB	380926	57	E	GSBL <i>E.coli</i>
22	NG	382792	60	E	GSBL <i>K. pneumoniae</i>
23	HE	2972	70	K	GSBL <i>E.coli</i>
24	MK	402218	45	K	GSBL <i>E.coli</i>
25	HA	394240	41	E	GSBL <i>E.coli</i>
26	ŞK	400709	63	E	GSBL <i>E.coli</i>
27	HB	400172	76	E	GSBL <i>E.coli</i>
28	TÖ	36650	77	E	GSBL <i>K. pneumoniae</i>
29	BK	142236	68	E	GSBL <i>K. pneumoniae</i>
30	YA	405520	65	E	GSBL <i>E.coli</i>
31	TA	28703	77	E	GSBL <i>E.coli</i>
32	SÇ	371517	59	K	GSBL <i>E.coli</i>
33	HÇ	393885	73	E	GSBL <i>E.coli</i>
34	RK	369987	73	E	GSBL <i>E.coli</i>
35	MK	414837	42	E	GSBL <i>K.oxytoca</i>
36	AS	333952	71	E	GSBL <i>E.coli</i>
37	İB	411485	79	E	GSBL <i>K. pneumoniae</i>
38	AS	36466	55	K	GSBL <i>E.coli</i>
39	DÖ	416813	82	E	GSBL <i>K.oxytoca</i>
40	ŞT	310800	42	K	GSBL <i>E.coli</i>
41	TU	393497	75	E	GSBL <i>K.oxytoca</i>

E:Erkek, **K:**Kadın, **GSBL:**Genişlemiş spektrumlu betalaktamaz, **E.coli:** *Escherichia coli*, **K. Oxytoca:** *Klebsiella oxytoca*, **K. pneumoniae:** *Klebsiella pneumoniae*.

Tablo 11. Kontrol grubundaki 44 hastanın adı ve soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri

Vaka no	Adı Soyadı	Protokol no	Yaş	Cinsiyet	Etken
1	RK	328380	80	K	<i>E.coli</i>
2	ED	254851	45	E	<i>E.coli</i>
3	MÇ	380446	53	K	<i>E.coli</i>
4	HÜ	325601	81	K	<i>K. pneumoniae</i>
5	RY	353974	49	K	<i>E.coli</i>
6	KT	393772	88	E	<i>E.coli</i>
7	SK	362775	66	E	<i>K. pneumoniae</i>
8	EH	388109	75	K	<i>E.coli</i>
9	AA	390313	73	E	<i>E.coli</i>
10	NH	72048	74	K	<i>K. pneumoniae</i>
11	EÖ	363932	26	K	<i>E.coli</i>
12	HK	382249	18	K	<i>K. pneumoniae</i>
13	PA	376672	83	K	<i>K. pneumoniae</i>
14	HY	297323	21	E	<i>E.coli</i>
15	MI	409130	55	E	<i>E.coli</i>
16	SY	400906	66	K	<i>E.coli</i>
17	HT	399721	68	K	<i>K. pneumoniae</i>
18	CK	320221	65	E	<i>E.coli</i>
19	NT	290203	45	K	<i>E.coli</i>
20	RÖ	278976	85	K	<i>E.coli</i>
21	SD	94551	29	E	<i>E.coli</i>
22	KG	398397	49	E	<i>K. pneumoniae</i>
23	AA	364356	44	K	<i>E.coli</i>
24	AG	341122	61	K	<i>K. pneumoniae</i>
25	DÜ	372197	41	K	<i>E.coli</i>
26	HÖ	400664	71	E	<i>E.coli</i>
27	CE	339222	52	E	<i>K. pneumoniae</i>
28	İA	381992	52	E	<i>K. pneumoniae</i>
29	Nİ	65177	71	K	<i>E.coli</i>
30	AF	387711	69	K	<i>K. pneumoniae</i>
31	HE	319455	70	E	<i>E.coli</i>
32	FT	415190	89	K	<i>K. pneumonie</i>
33	KM	418277	65	E	<i>E.coli</i>
34	AA	420838	58	E	<i>K. pneumoniae</i>
35	YM	408461	69	E	<i>E.coli</i>
36	HÖ	395459	64	K	<i>K. pneumoniae</i>
37	MK	175350	71	E	<i>K. pneumoniae</i>
38	AD	424395	71	K	<i>E.coli</i>
39	İİ	352380	78	E	<i>E.coli</i>
40	HY	424952	44	K	<i>E.coli</i>
41	ZY	388489	58	E	<i>E.coli</i>
42	MK	77519	80	E	<i>E.coli</i>
43	HK	308213	51	E	<i>E.coli</i>
44	İY	416253	56	56	<i>E.coli</i>

E:Erkek, K:Kadın, *E.coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*.

TARTIŞMA

Antibiyotik kullanımında artışının bir sonucu olarak mikroorganizmalar yeni direnç mekanizmaları geliştirmektedir. Özellikle oksiiimino-beta-laktam grubu antibiyotiklerin kullanıma girmesinden sonra ilk defa 1983 yılında Almanya'da bir *Klebsiella pneumoniae* suşunun ürettiği SHV-2 enziminin saptanması ile ortaya çıkan ve daha sonra dünyanın farklı bölgelerinde farklı gram negatif basilerin ürettiği, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere direnç göstermeleri sebebi ile GSBL olarak tanımlanan enzimler tedavide oluşturdukları zorluklar nedeni ile önemlidir. GSBL üreten bakterilerin etken olduğu üriner sistem infeksiyonları son 25 yılda giderek artan önemli bir klinik problem haline gelmiştir. GSBL üreten bakterilerin etken olduğu infeksiyonlar yüksek mortalite ve morbidite oranları, uzun süreli hastanede kalış ve artmış tedavi maliyeti nedeni ile klinikte çok önemli bir yer tutarlar (67,68). Bu bakteriler içinde *Klebsiella* spp. ve *E. coli* en sık görülen mikroorganizmalardır (69,70). Son zamanlarda yapılan bir analizde GSBL üreten *Klebsiella* spp. ve *E.coli* acil olarak yeni tedavilere ihtiyaç duyulan, antibiyotik dirençli mikroorganizmalardan biri olarak gösterilmiştir (71).

Enterobacteriaceae ailesine ait gram-negatif bakteriler arasında GSBL üreten türlerin oranı bölgeler arasında değişim gösterir. TEST (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) global tarama çalışmasında, GSBL üretimi *K. pneumoniae* kökenleri için en yüksek olup bölgelere göre azalan oranda sırası ile Latin Amerika, Asya/Pasifik, Avrupa ve Kuzey Amerika'dır (%44, %22.4, %13.3 ve %7.5) (72). *E. coli* kökenleri arasında GSBL üretenlerin prevalansı yine aynı sıra ile daha düşük oranlarda bildirilmiştir. (%13.5, %12, %7.6 ve %2.2). Bu veriler hastane kökenli infeksiyonlar için geçerlidir. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında etken olarak GSBL üreten *E. coli* Amerika ve Avrupa için

önemli bir sorun olmaya başlamıştır (73,74). Türkiye’de hastane izolatu gram-negatif bakteriler ile yapılan çok merkezli çalışma olan MYSTIC (meropenem yearly susceptibility test information collection) çalışmasında *K. pneumoniae*’lerin %40.5’inde, *E. coli*’lerin ise %15.3’ünde GSBL üretimi gözlenmiştir (75). Yine Türkiye’den altı merkezin katıldığı 457 *E. coli* ve 390 *K. pneumoniae* kökenini içeren HİTİT çalışmasında, kanda üreyen *E. coli* kökenlerinin %31.7’sinde ve *K. pneumoniae* kökenlerinin %33.3’ünde GSBL üretimi saptanmıştır (76). Hastanemizde yapılan bir çalışmada ise, bir yıllık dönemde izlenen, etkeni saptanmış toplum kökenli 50 üriner sistem enfeksiyon olgusunun 30’unda *E. coli* üretilmiştir. Bunlarında %36.7’sinde (11/30) GSBL üretimi belirlenmiştir (77).

Çok merkezli uluslararası bir prospektif çalışmada, iki yılda 455 ardışık *K. pneumoniae* bakteriyemi olgusundan %19 (85/455)’unun GSBL üreten mikroorganizmalardan kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu 455 olgunun 253 tanesi hastane kökenli olduğu ve bunların da %31 (78/253) oranında GSBL ürettiği bildirilmiştir. Yoğun bakım hastalarında ise bu oran %43 (30/69) oranında gösterilmiştir (78).

Bizim çalışmamızın yapıldığı 12 aylık dönemde 27193 erişkin hastanın 41 ‘inde GSBL üreten gram negatif bakteri etkenli bakteriyemi tanısı konulmuş olup insidans o dönem için % 0,15 olarak belirlendi. Yoğun bakımlar için insidans verisi elimizde olmamakla birlikte tüm olguların üçte birinin yoğun bakımlardan kaynaklanması dolaylı olarak yoğun bakımlarda insidansın yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki 41 olgunun %78’i hastane kökenli bakteriyemi, %2.4’ü sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyemi ve %19.6’sı toplum kökenli bakteriyemi olarak kabul edildi. Vakalarımızdan sadece bir tanesi sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyemi olduğundan (%2.4) genel olarak olgularımızı hastane kökenli bakteriyemi ve toplum kökenli bakteriyemi olarak ikiye ayırmak mümkündür. Toplum kökenli bakteriyemi olanlarda primer enfeksiyon kaynağı genel olarak *E.coli* nedenli üriner sistem enfeksiyonu iken, hastane kökenli bakteriyemilerde ise primer enfeksiyon kaynağı *Klebsiella* spp.’nin neden olduğu solunum yolu veya intraabdominal enfeksiyonlardır.

Toplum kökenli bakteriyemiler için risk faktörleri olarak; tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu ve altta yatan renal veya karaciğer hastalığı, önceden antibiyotik kullanımı (sefalosporin ve florokinolon grubu), hastanede yatış öyküsü,ileri yaş ve diabetes mellitus olarak bildirilmiştir. Hastane kökenli bakteriyemiler için en önemli risk faktörleri ise hastanede ya da yoğun bakımda uzun süreli yatış, altta yatan hastalığın şiddeti, entübasyon ya da mekanik ventilasyon uygulanması, üriner ya da arteriyel kateterizasyon varlığı ve önceden sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı gösterilmektedir (78-81).

Çalışmamızda risk faktörlerini toplum ve hastane kökenli bakteriyemiler olarak ayrı ayrı değerlendirmek sayı azlığı nedeni ile mümkün olmamıştır. Vaka gurubunu oluşturan 41 hastada; tek-değişkenli analizde antibiyotik kullanımı($p<0.001$) ve üretral kateter kullanım öyküsü olan hastalarda($p=0.007$) GSBL üreten bakterilerle infeksiyon gelişme riski anlamlı olarak yüksek bulundu.

Literatüre bakıldığında ise antibiyotik kullanım öyküsü, özellikle beta-laktam grubu, GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonların gelişiminde iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür (82-85). Antibiyotik maruziyeti ilaçlara duyarlı normal florada azalmaya ve dirençli organizmalarla kolonizasyon gelişimine yol açmaktadır. Kuster ve ark. (89) tarafından yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, özellikle önceden sefolosporin ve karbapenem gurubu antibiyotik kullanımının GSBL üreten bakterilerle infeksiyon riskini artırdığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda kinolon gurubu antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda (%76) sadece beta-laktam grubu antibiyotik kullananlara (%60) kıyaslanıldığında daha yüksek oranda GSBL üreten bakterilerle infeksiyon geliştiği saptansa da bu istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Toplumda kinolon kullanım artışı göz önüne alındığında bu bulgular kaygı verici gözükmemektedir (86).

Üriner kateterizasyon varlığı, üriner sistem infeksiyonları için iyi bilinen bir risk faktörüdür. GSBL üreten mikroorganizmalarla infeksiyon için foley kateterizasyon varlığının önemli bir rolü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (87-88). Lee ve ark. (88) GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan infeksiyon gelişiminde üriner kateteri olan hastaların olmayanlara nazaran yaklaşık 2.4 kat kadar yüksek bir risk taşıdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda tek değişkenli analizde üriner kateter varlığı risk faktörü olarak saptanmıştır.

Kuster ve ark. (89) yaptıkları vaka kontrol çalışmasında, risk faktörlerini yüksek prevalans olan ülkelere seyahat, önceden antibiyotik kullanımı ve mekanik ventilasyon uygulanması olarak bildirmişlerdir. Piperasilin-tazobaktam kullanımı iki çalışmada risk faktörü olarak bildirilmiştir (90,91). Ülkemizden yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında sadece bakteriyemi öncesi hastanede yatış süresi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (92). İngiltere'den yapılan bir çalışmada ise, önceden beta-laktam antibiyotik kullanımı, hastanede 15 günden fazla yatış ve önceden yoğun bakım ünitesinde yatış bağımsız risk faktörleri olarak rapor edilmiştir (67). Tumbarello ve ark. (82) 'nın ise yaş, hastanede yatış süresi ve önceden antibiyotik kullanımının risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Mortalite ile ilişkili olabilecek faktörler incelendiğinde sadece başlangıç antibiyotik tedavisine yanıt bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ölüm riski tedaviye yanıt verenlere kıyasla 27.8 kat daha fazla idi (93).

Bu konuda Du ve ark. (93)'nin yaptıkları çalışma bizim bulgumuzu desteklerken başka bir çalışmada ise böyle bir ilişki gösterilmemiştir.

Klinik sonuçlara bakıldığında, GSBL üreten bakterilerle oluşan bakteriyemisi olan hastaların sonuçlarını değerlendiren çalışmalarda daha yüksek mortalite, daha uzun hastanede yatış süresi, daha fazla hastane harcamaları ile klinik ve mikrobiyolojik yanıt eksikliği yönünde bir eğilim bulunmaktadır (37,55,56). Karbapenemler ile mortalite oranı %3.7 olurken , piperasilin-tazobaktam kombinasyonlarında %44 ve GSBL üreten bakterilere karşı etkin olmayan antibiyotiklerde ise %60'lara ulaşan mortalite oranları bildirilmektedir. Schiappa ve ark. (95) karbapenem dışı antibiyotikler ile tedavinin karbapenem tedavisine kıyasla daha yüksek mortalite ile seyrettiğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da en düşük mortalite oranı %16.6 karbapenem kullanımında görülmüş olup piperasilin-tazobaktam kullanımında bu oran %37.5 olarak saptanmıştır.

Uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi de mortaliteyi etkileyebilecek faktörlerden birisidir. Çalışmamızda uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi alan hastalarda mortalite oranı (%40) uygun antibiyotik tedavisi başlanan gruba göre (%15.7) yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir($p=0.15$). Kore'den yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer olarak uygun olmayan antibiyotik tedavisi alan hastalarda ölüm oranı (%18.9) uygun antibiyotik tedavisi alanlara göre yüksek bulunmamıştır (% 15.5, $p=0.66$) (94). Ancak bazı çalışmalar uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisinin mortalite ile ilişkisini göstermiştir (96, 97).

Altta yatan hastalık ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Burada gruplardaki hasta sayılarının yetersizliği ve hastalarımız için ortalama Charlson komorbidite indeksinin yüksekliği olmak üzere iki faktör etkili olmuş olabilir .

Kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar sırası ile % 70.7 oranında *E. coli*, %21.9 oranında *K. pneumoniae* ve %7.4 *K. oxytoca* olarak tespit edilmiştir. Bu etkenlere göre mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Kang ve ark. çalışmasında bizim bulgumuz ile uyumlu olarak her iki suş arasında mortalite farkı gözlemediklerini bildirmişlerdir (94).

Vaka gurubumuzda infeksiyon odağı saptananlar arasında üriner sistem %50 oranıyla birinci sırada yer alırken , alt solunum yolları %23.3 oranı ile ikinci sırada yer almıştır. En sık ölüm %57.1 (4/7) oranı ile alt solunum yolları infeksiyonu varlığında gelişen bakteriyemilerde gözlenmiştir. Ancak infeksiyon odakları arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır. Burada yine olgu sayısının yetersizliği etken olabilir.

Hastane infeksiyonlarını kontrol etmek oldukça önemlidir. Hastadan hastaya bulaşın önlemleri alınmalı, sağlık personeli ellerinde ve tıbbi aletlerde kolonizasyon engellenmelidir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımının kısıtlanması hastane ortamında GSBL üreten bakteri infeksiyonu prevalansını düşürmektedir (98).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi, özellikle bakteriyemi olgularında tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bunun nedeni ise GSBL üreten bakterilerin birçok antibiyotiğe karşı dirençli olmasıdır. Empirik antibiyotik tedavisinde yetersizlik ya da gecikme ölüm riskini artırdığı için antibiyotik seçimi önemlidir. Empirik antibiyotik tedavisi seçimi hastaneden hastaneye, bölgeden bölgeye, ya da ülkeden ülkeye göre farklılık gösterebilir ve antibiyogram sonuçlarına göre bireyselleştirilmelidir. Bununla birlikte ilk basamak tedavi karbapenem ailesinden olmalıdır. Tedavi maliyeti ve yalnızca parenteral uygulanabilir olması karbapenemlerin olumsuz yönleridir. Etkinlik kanıtı randomize çalışmalar sonucu değil gözlemsel çalışmalara dayanılarak ortaya konulmuştur (99). Çok merkezli prospektif bir çalışmada, seksenbeş *K.pneumoniae* bakteriyemi hastasında infeksiyonun ilk beş günü içinde karbapenem kullanımının daha düşük mortalite ile seyrettiği gözlemlenmiştir (78). Serimizde karbapenem grubu antibiyotikler %61.5 oranı ile en sık kullanılan grubu oluşturmuştur. Çalışmamızda da empirik antibiyotik tedavisi verilen gruplardaki mortalite yüzdelere bakıldığında istatistiksel anlamlı olmasa da en düşük mortalite karbapenem grubunda görülmüştür.

Bunun yanında karbapenem direnci artan bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumda sınırlı aktivitesi olan az sayıda ilaç mevcuttur. Fosfomisin ve tigesiklin dışında GSBL üreten bakterilere karşı etkinliği gösterilmiş antibiyotik sayısı sınırlıdır (100,101). Sefalosporinlerin suboptimal etkinliği, piperasilin/tazobaktam'a karşı artan direnç ve kinolonların karbapeneme göre düşük etkinliği bu ilaçları ilk seçenek olmaktan uzaklaştırmıştır (102).

Tüm vaka-kontrol çalışmalarında gözlenebilen zayıflıklar bizim çalışmamızın da sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Kontrol vakası seçim kriterlerinin çokluğu vaka/kontrol benzerliğini artırır ama aynı zamanda bazı risk faktörlerini gizleyebilir. Örneğin yaşın seçim kriterlerine alınması bunu risk faktörü olarak değerlendirmemize engel olacaktır. Bu nedenle biz sadece yatış dönemi ve yatılan servis açısından eşleştirme yaptık. Kontrol grubu sadece hastaneye başvuran hastalardan oluşmuştur ve GSBL infeksiyonu için gerçek popülasyon kaynağını yansıtmayabilir. Vaka sayısının azlığı bazı parametrelerin (antibiyotik kullanım öyküsü gibi) istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına engel teşkil etmiş olabilir. Sınırlı bir

zaman aralığında yapıldığı için zamana bağlı değişimleri de gözlemek mümkün olmamıştır. Veri toplanmasının retrospektif olması bazı önyargıları beraberinde getirebilir.

Sonuç olarak, GSBL üreten etkenlerle bakteriyemi gelişiminin görüldüğü olguların irdelenmesi ile yapılan bu vaka-kontrol çalışmasında önceden antibiyotik kullanımı ve üretral kateter kullanım öyküsü tek-değişkenli analizde risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu açıdan GSBL üreten bakterilerin etken olduğu infeksiyonların prevalansının azaltılması için akılcı antibiyotik kullanımı ve üretral kateter endikasyonlarının sınırlandırılması sağlanmalıdır. Olguların %20 kadarının toplum-kökenli olması da dikkat çekici ve bu önerileri destekler niteliktedir. Mortalite için ise başlangıç antibiyotik tedavisine yanıt bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu açıdan tedavi seçimi çok önemlidir. Hastaların yarısından fazlasının (%54) uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi almış olması uyarıcı olup empirik antibiyotik tedavisi zamanlaması ve seçiminin düzeltilmesi de ayrıca önem taşımaktadır.

SONUÇLAR

1. Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda 01.04.2009-01.04.2010 tarihleri arasında yaptığımız çalışmamızda erişkin popülasyon için GSBL üreten gram negatif bakteri etkenli kan akım infeksiyonların insidansı % 0.15 olarak belirlendi. Olguların %78.0'i hastane ve %19.57'i ise toplum kökenli idi.

2. Olguların servislere göre dağılımına bakıldığında, üçte biri yoğun bakım ünitelerinde (%34.1) gözlenmiştir.

3. Üretilen mikroorganizmalar sırası ile % 70.7 oranında *E. coli*, %21.9 oranında *K. pneumoniae* ve %7.4 *K. oxytoca* olarak tespit edilmiştir.

4. Primer infeksiyon odağı saptananlar (%73.1) arasında üriner sistem %50.0 oranıyla birinci sırada yer alırken alt solunum yolları %23.3 oranı ile ikinci sırada yer almıştır.

5. GSBL üreten gram negatif bakteriyemi gelişimi ile ilgili olarak tek-değişkenli analiz sonucuna göre, antibiyotik kullanım öyküsü ($p<0.001$) ve üretral kateter ($p=0.007$) varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çok-değişkenli logistik regresyon analizinde ise hiçbir faktör anlamlı değildi.

6. Mortalite oranı ondört günlük izlemde %26.8 olarak saptandı. Mortalite ile ilişkili olabilecek faktörlerin tek-değişkenli analizinde başlangıç tedavi yanıtı ($p<0.001$) ve yatış yapılan servis ($p=0.03$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ölüm riski tedaviye yanıt verenlere nazaran 27.8 kat daha fazla idi. Yine yoğun bakımlarda yatan hastaların %50'sin de ölüm gözlenirken diğer servislerde (Dahili + Cerrahi servisler) bu oran %14.8 idi ($p=0.03$). Çok-değişkenli logistik regresyon analizinde ise sadece başlangıç tedavi yanıtı anlamlı bulundu ($p=0.005$).

7. Vaka grubunda başlangıç tedavi yanıtı %58.9 (23/39) oranında saptandı. Mortalite gözlenen dokuz olguda yanıt %11.1 iken mortalite gelişmeyen 30 olguda %73.3 oranında gözlendi ($p<0.001$). Mortalite oranlarında empirik antibiyotik tedavisi alan gruplar arasında, izole edilen mikroorganizma türüne ve primer infeksiyon odağına göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

8. Uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi vaka gurubunda 20 hastada saptanmıştır. Bu hastalarda mortalite oranı %40 (8/20) iken uygun antibiyotik tedavisi başlanan grupta mortalite oranı %15.7 (3/19) idi ($p=0.15$).

ÖZET

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten gram negatif bakteri etkenli bakteriyemi önemli bir oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasında bir yıllık dönemi kapsayan ve hastanemizdeki erişkin hastaların dahil edildiği genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten gram negatif bakteri etkenli infeksiyonlar ile ilgili epidemiyolojik verilerin, risk faktörlerinin ve mortalite ile ilişkili faktörlerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla kan kültürlerinde genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten gram negatif bakteri saptanan 41 hasta vaka grubunu ve aynı dönemde genişletilmiş spekturumlu beta-laktamaz üretmeyen gram negatif bakteri saptanan 44 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten gram negatif kan akımı infeksiyonu insidansı o dönem için % 0,15 (on binde 15) olarak saptandı. Vaka grubunu oluşturan hastaların %78.0'si hastane kökenli , %19.57'si ise toplum kökenli infeksiyon olarak belirlendi. Etken olarak belirlenen bakteriler sırası ile % 70.7 oranında *Escherichia coli*, %21.9 oranında *Klebsiella pneumoniae* ve %7.4 *Klebsiella oxytoca* idi. Primer infeksiyon odağı hastaların % 73.1'in de saptanmış olup en sık üriner sistem (%50.0) ve ikinci olarak da alt solunum yolları (%23.3) olarak tespit edildi. Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz üreten gram negatif bakteri etkenli kan dolaşımı infeksiyonu gelişimi ile ilgili olarak tek-değişkenli analiz sonucuna göre, antibiyotik kullanım öyküsü ($p<0.001$) ve üretral kateter varlığı ($p=0.007$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çok-değişkenli logistik regresyon analizinde ise hiçbir faktör anlamlı değildi. Mortalite ile ilişkili olabilecek faktörlerin tek-değişkenli analizinde başlangıç tedavi yanıtı ($p<0.001$) ve yatış yapılan servis ($p=0.03$)

istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çok-değişkenli logistik regresyon analizinde ise sadece başlangıç tedavi yanıtı anlamlı bulundu ($p=0.005$).

Antibiyotik kullanım öyküsü ve üretral kateter kullanım öyküsü olan hastalarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten gram negatif bakteri etkenli infeksiyon riski yüksektir. Başlangıç tedavi yanıtının mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak saptanması tedavi seçimini hayati kılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, gram negatif bakteri, kan dolaşımı infeksiyonu.

**ANALYSIS OF RISK FACTORS IN BLOOD STREAM INFECTIONS
CAUSED BY EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE
PRODUCING GRAM NEGATIVE BACTERIA IN TRAKYA
UNIVERSITY MEDICAL FACULTY HOSPITAL**

SUMMARY

The blood stream infections due to extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacteria have been among the major causes of mortality and morbidity. In our study, we aimed to evaluate epidemiologic data and risk factors in blood stream infections caused by extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacterial infections as well as factors regarding mortality in an adult inpatient group of our hospital for a year's period in a retrospective, case-controlled study.

Forty one patients with positive blood cultures for extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacteria and 44 patients with positive blood cultures for gram negative bacteria that don't produce extended spectrum beta-lactamase were enrolled in our study as case group and control group, respectively. The prevalence of extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacterial blood stream infections were observed to be 0,15%. 78% of these infections were hospital acquired while 19,57% were community acquired. Isolated microorganisms included *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* with frequencies as 70,7%, 21,9%, and 7,4% respectively. The primary infection site was demonstrated in 73,1% of the patients. The most frequent infection site was observed to be the urinary system (50%) and the second was observed to be the lower

respiratory system (23,3%). In single-variate analysis factors statistically associated with higher risk for extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacterial infections included history of antibiotic use ($p<0.001$) and the urethral catheterization ($p=0.007$). In multi-variate analysis, no factor was observed to be significant. In single-variate analysis, factors statistically associated with higher mortality included initial therapy response ($p<0.001$) and the clinical status of the patient ($p=0.03$). However, only initial therapy was observed to be statistically significant in multi-variate analysis ($p=0.005$).

The risk of extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacterial infections is higher in patients with history of antibiotherapy and urethral catheterization. The choice of therapy is essential since response to treatment is an independent risk factor regarding mortality.

Key words: Extended spectrum beta lactamase, gram negative bacteria, blood stream infections.

KAYNAKLAR

1. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. Hastane infeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması.KLİMİK Derg 2004; 17(1): 47-9.
2. Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Micr Rev 2001;14:933-51.
3. Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria. Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy.Clin Inf Dis 2001;32:1085-9.
4. Steward CD, Rasheed JK, Hubetr SK, Biddle JW, Raney PM, Anderson GJ et al. Characterization of clinical isolates of Klebsiella pneumoniae from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended spectrum beta-lactamase detection methods. J Clin Microbiol 2001;39(8):2864-72.
5. Sanders CC, Sanders WE Jr. Beta-lactam resistance in gram negative bacteria: global trends and clinical impact. Clin Inf Dis 1992;15:829-39.
6. Procop GW, Tuohy MJ, Wilson DA, Williams D, Hadziyannis E, Hall GS et al. Cross-class resistance to on beta-laktam antimicrobials in extended spektrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. Am J Clin Pathol 2003;120(2):265-7.
7. Altıntaş ÖND, İskit AT, Yoğun Bakım Dergisi 2005;5(2):85-91.
8. Korvick JA, Peacock Jr JE, Muder RR, Wheeler RR, Yu VL. Addition of rifampin to combination antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: prospective trial using the Zelen protocol . Antimicrob Agents Chemother. 1992;36(3):620-5.
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In:Olmsted RN,ed.APIC Infection Control and Applied Epidemiyology: Principles and Practice. St. Louis: Mosby; 1996.p.1-20.

10. Correa L, Pittet D. Problems and solutions in hospital-acquired bacteremia. *J Hosp Infect* 2000;46:89-95.
11. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J et al. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae*, including strains producing extended-spectrum Beta-Lactamase. *J Hosp Infect* 2001;47:53-9.
12. NCCLS 2001. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. NCCLS document M100-S11. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001.
13. Goldmann DA, Huskins WC. Control of Nosocomial Antimicrobial-Resistance bacteria: A strategic priority for Hospital worldwide. *Clin Infect Dis* 1997;24:139-45.
14. Çolak D, Günseren F, Şekercioğlu AO. Toplum ve Hastane Kaynaklı Bakteremilerden Sıklıkla İzole Edilen Bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:50-3
15. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, Grossi A, Sala A, Sturla C et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(12):849-55.
16. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):791.
17. Gaynes R, Edwards JR. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):848.
18. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2006;10(4):320.
19. Suárez CJ, Lolans K, Villegas MV, Quinn JP. Mechanisms of resistance to beta-lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3:915.
20. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr. Antimicrobial resistance with focus on beta-actam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med*. 1997;103(1):51-9.
21. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill*. 2008;13(47).
22. Gür D. Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar. Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ (Editörler). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.5-13
23. Köksal F, Samastı M. Kan kültürlerinden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci. *Ankem Derg*. 2002; 16(1):10-3.
24. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997;24:19-45.

25. Yuluğ N. Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi. ANKEM Derg 1997;11:205-7.
26. Livermore DM. Beta-lactamase mediated resistance and opportunities for its control. J Antimicrob Chemother 1998; 41:24-41.
27. Stürenburg E, Mack D. Extended spektrum beta lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control. J Infect 2003; 47: 279-95.
28. Bonnet R. Growing group of extended spektrum beta lactamases: The CTX-M enzymes. Antimicrobial Agents Chemother 2004;48:1-14.
29. Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Micr Rev 2001;14:933-51.
30. Nordman P, Guibert M. Extended spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. Microbiology 1998;42:128-31.
31. Aubert D, Poirel L, Chevalier J, Leotard S, Pages JM. Oxacillinase-mediated resistance to cefepime and susceptibility to ceftazidime in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial Agents Chemother 2001;45:2615-20.
32. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1995;35:281-94.
33. Vahapoğlu H, Hall LM, Mülazımoğlu L, Dodanlı S, Yıldırım I, Livermore DM. Resistance to extended spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. J Med Microbiol 1995;43:294-9.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: CLSI, 2009.
35. Gülay Z. ESBL'lerin tanı yöntemleri. Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ. (eds). Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar : Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 13-26.
36. Bhavnani SM, Ambrose PG, Craig WA, Dudley MN, Jones RN. Outcomes evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;54:231-6.
37. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis 2004;39:31-7.
38. Akova M. Genişletilmiş spektrumlu Beta-laktamazlar ve Klinik Önemi. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (Editörler). Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri enfeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.85-95.
39. Ramphal R, Ambrose PG. Extended spektrum beta-lactamases and clinical outcomes: Current data. Clin Inf Dis 2006;42:164-72.

40. Kang C, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim C. Bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamases producing *E.coli* and *K.pneumoniae*: Risk factors for treatment outcome with special emphasis on antimicrobial. *Antimicrobial Agents Chemother* 2004; 48(12):4574-81.
41. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3548.
42. Jacoby G, Han P, Tran J. Comparative in vitro activities of carbapenem L-749, 345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1830
43. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis* 2005;40:1317-24.
44. Paterson DL, Singh N, Gayowski T, Marino IR. Fatal infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: implications for antibiotic choice for spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:683-4.
45. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2004;38:243-51.
46. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2206-12.
47. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Sixteenth Informational Supplement. M100-S16 Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved Standard. Vol 26. No 3. CLSI, Wayne, Pennsylvania, USA, 2006.
48. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3442-7.
49. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, Jansens H, Baraniak A, Gniadkowski M et al. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:56-62.
50. Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP, Kotapati S, Kuti JL. Clinical implications of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Klebsiella* species and *Escherichia coli* on cefepime effectiveness. *J Infect* 2005;51:211-7.

51. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan M, Lee N, Pegues DA et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. Clin Infect Dis 2002; 34:135-46.
52. Zimhony O, Chmelnitsky I, Bardenstein R, Goland S, Muntz H. Endocarditis caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: emergence of resistance to ciprofloxacin and piperacillin-tazobactam during treatment despite initial susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3179-82.
53. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC 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; 50:2244-7.
54. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Tamborini A et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. Clin Infect Dis 2004; 38:243-51.
55. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001;32:1162-71.
56. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med 1993;119:353-8.
57. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. CDC Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing healthcare associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep. 2004.26;53(RR-3):1-36
58. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. American Journal of Infection Control 1988; 16(3):128-40.
59. Larson E, Horan T, Cooper B, Katilainen H, Landry S, Terry B. Study of the definitions of nosocomial infections (SDNI), AmJ Infect Control 1988;19:259-67.
60. Sherertz RJ, Garibaldi RA, Marosok RD. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections, AmJ Infect Control 1992;20:263-70.
61. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role for the microbiology laboratory, Clin Microbiol Rev 1993;6:428-42.
62. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. Clin Microbiol Infect 2002;8(5):265-74.
63. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. Lancet 1999;354(9184):1071-7.

64. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):1-45.
65. Fraenkel DJ, Rickard C, Lipman J. Can we achieve consensus on central venous catheter-related infections? *Anaesth Intensive Care* 2000;28(5):475-90.
66. Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(1):1-8.
67. Pitout JD, Sanders CC, Sanders Jr WE. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in Gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997;103:51-9.
68. Turner PJ. Extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2005;41:S273-75
69. Goossens H, Grabein B. Prevalance and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum beta-lactamase and AmpC-producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997-2004) *Diagn Microbiol infect Dis* 2005;53:257-64.
70. Livermore DM, Hawkey PM. CTX-M: changing the face of ESBLs in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:451-4.
71. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48: 1-12.
72. Reinert RR, Low DE, Rossi F. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60:1018-29.
73. Doi Y, Adams J, O'Keefe A, Quereshi Z, Ewan L, Paterson DL et al. Community-acquired extended-spectrum beta-lactamase producers, United States. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1121-3.
74. Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:735-43.
75. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H. Susceptibility of Bacterial Isolates From Turkey-A Report From the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *Journal of chemotherapy*. 2007;19: 650-7.
76. Gür D, Gülay Z, Akan OA, Aktaş Z, Kayacan CB, Cakici O. Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42:537-44.
77. AD Celik, Z Yulugkural, F Kuloglu, C Eroglu. CTX-M Type Extended Spectrum β -Lactamases in *Escherichia coli* Isolates From Community Acquired Upper Urinary Tract Infections at a University in the European Part of Turkey. *Journal of Microbiology*. 2010; 163-7.

78. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-32.
79. JDD Pitout. Extended-spectrum [beta]-lactamase-producing Enterobacteriaceae. An emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases*, Elsevier. 2008;8:159-66.
80. Jacoby GA. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 1998; 27:81-3.
81. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380-91.
82. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:498–504.
83. Pena C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez MA et al. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:279–284.
84. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Galvez J et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14: 80–183.
85. Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori B et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-betalactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3244–3252.
86. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C et al. ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:423–427.
87. Ortega M, Marco F, Soriano A. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 63:568-74.
88. Lee DS, Lee CB. Prevalence and risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing uropathogens in patients with urinary tract infection. *Korean journal of urology.* 2010;51:492-7.
89. Kuster SP, Hasse B, Huebner V, Bansal V. Risks Factors for Infections with Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a Tertiary Care University Hospital in Switzerland. *Clinical and Epidemiological Study.* 2010;38:33-40.
90. Superti SV, Oliveira KR. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: a widespread threat in waiting. *Int J Infect Dis.* 2010;14:539-40.

91. Harris AD, McGregor JC, Rich SE. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clin Infect Dis*.2007;45: 329-37.
92. Şerefhanoglu K, Azap ÖK, Arslan H. Risk factors for extended spectrum β -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community acquired urinary tract infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;16:147–51.
93. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2002;28:1718–23.
94. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004;48:4574–81.
95. Schiappa DA, Hayden MK, Marian G, Matushek FN, Sullivan HJ, Kimberly Y et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis*. 1996;174: 529-36.
96. Tumbarello M, M Sanguinetti, Montuori E. Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob. Agents Chemother* 2007;51:1987–94.
97. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60:913–20.
98. Yoon YK, Kim JY, MJ Kim. Control of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use . *J. Antimicrob. Chemother* 2008;62(2):416-21.
99. Fircanis S, McKay M. Recognition and management of extended spectrum beta lactamase producing organisms (ESBL). *Med Health R I*. 2010 May;93(5):161-2.
100. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug Resistance (PDR), Extensive Drug Resistance (XDR), and Multidrug Resistance (MDR) among Gram-Negative Bacilli: Need for International Harmonization in Terminology. *Clin Infect Dis* 2008;46:1121-2.
101. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. *Journal of Hospital Infection* 2009;73:345-54.
102. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. New antibiotics: optimal use in current clinical practice . *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009;34:55–62.

EKLER

Ek 1

Hasta izlem formu

A-HASTA BİLGİLERİ:

Adı-Soyadı		Vaka No:	
Yaşı/ Cinsiyeti:		Yatış Tarihi:	
Protokol No:		Çıkış Tarihi:	
Adres/Tel No:		Tanı/ön tanı:	
		Yattığı servis:	

B- HASTAYA AİT RİSK FAKTÖRLERİ:

1- Komorbidite (altta yatan hastalık)		
Malignite	<input type="checkbox"/> Var (süre, tedavi)	<input type="checkbox"/> Yok
Nötropeni	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
DM	<input type="checkbox"/> Var - ne zamandır/ne kadar	<input type="checkbox"/> Yok
Hepatik disfonksiyon	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Renal yetmezlik	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Nörolojik disfonksiyon	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Travma	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Steroid kullanımı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
İmmüsupresif ajan kullanımı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
	Son iki ay içinde	
Hastaneye yatış	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Hastaneye yatış süresi	<input type="checkbox"/> <15 gün <input type="checkbox"/> >15 gün	
Cerrahi operasyon	<input type="checkbox"/> Var Türü : Yapılan yer:	<input type="checkbox"/> Yok
Antibiyotik kullanımı	<input type="checkbox"/> Var Törepatik <input type="checkbox"/> Ampirik Etkene yönelik Profilaktik <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yok
Kullanım süresi	<input type="checkbox"/> <15 gün <input type="checkbox"/> >15 gün	
Kullanılan Antibiyotik	<input type="checkbox"/> beta laktam <input type="checkbox"/> florokinolon <input type="checkbox"/> diğerleri	

Üriner kateter	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Santral venöz kateter	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Mekanik ventilasyon	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
	Yattığı klinik	
YBÜ		
Dahili klinikler		
Cerrahi klinikler		
	İnfeksiyon odağı	
Üriner sistem	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Alt solunum yolları	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Yara/yumuşak doku	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Kan	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Kateter	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
	İnfeksiyon Kökeni	
Toplum Kökenli		Hastane Kökenli
	Üreyen Mikroorganizma	
<i>E.coli</i>		
<i>Klebsiella spp.</i>		

C- HASTANIN ŞİKAYETLERİ

SEMPTOMLAR			SEMPTOMLAR		
Ateş	Var	Yok	Öksürük	Var	Yok
Üşüme-titreme	Var	Yok	Balgam	Var	Yok
Halsizlik	Var	Yok	Nefes darlığı	Var	Yok
Bulantı	Var	Yok	ishal	Var	Yok
Kusma	Var	Yok			
Karın ağrısı	Var	Yok			
Disüri	Var	Yok			
Pollaküri	Var	Yok			

D- KLİNİK BULGULAR

Genel durum:	İyi		Orta	Kötü	
	Ateş:	Nabız:	Tansiyon:	Solunum sayısı:	
Ağız mukozası- Dil görünümünde patoloji	Var	Yok	Hepatomegali	Var	Yok
Ense sertliği	Var	Yok	Splenomegali	Var	Yok
Anormal akciğer sesleri	Var	Yok	Kostavertebral açı hassasiyeti	Var	Yok
Kalp seslerinde üfürüm	Var	Yok			
Suprapubik hassasiyet	Var	Yok			
Deri döküntüsü	Var	Yok			

E-LABORATUAR BULGULARI

	Tanı anında	Tedavi sonrası
WBC		
PNL		
HGB		
HCT		
PLT		
SED		
CRP		
PTZ		
AKT		
INR		
ÜRE		
KREATİNİN		
SGOT		
SGPT		
ALP		
T.BİL		
D.BİL		

F-RADYOLOJİK BULGULAR:

DİREK GRAFİ:
USG:
BT:
MR:

G-KÜLTÜRLER:

KAN KÜLTÜRÜ		
Tarihi	1.	2.
Üreyen mikroorganizma(lar)		

KAN KÜLTÜRÜ DIŞINDA ESBL (+) MİKROORGANİZMA İZOLE EDİLEN MATERYAL

İdrar kültürü	
Balgam	
Endotrakeal aspirat	
Kateterucu kültürü	
BOS	
Diğerleri	

ÜREYEN ETKENİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI

İmipenem-meropenem	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Ertapenem			
Florokinolon (Ciprofloksasin)			
Piperasilin Tazobaktam			
Trimetoprim-Sulfametaksazol			

H-TEDAVİ VE KLİNİK TAKİP

Antibiyotik	Doz		Başlama tarihi	Bitiş tarihi	Toplam süre
Toplam tedavi süresi					
Tedavi sonrası ateşin düşme zamanı					
Tedavi sonucunun değerlendirilmesi					
		Şifa			
		Ölüm			
Tedavi sırasında		İnfeksiyona Bağlı		Alta yatan Hastalığa bağlı	

Ek 2

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2010/40				
	PROTOKOL ADI	Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde GSBL (Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamoz) Üreten Gram Negatif Bakteri Etkenli Kan Akımı Enfeksiyonlarında Risk Faktörlerinin İrdelenmesi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Aygül DOĞAN ÇELİK				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06/ 01	Tarih: 20.09.2010				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalında Görevli Doç. Dr. Aygül DOĞAN ÇELİK'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araştırma Görevlisi Doktor Fulya TANRIKULU'nun tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Cem UZUN Başkan	KBB	T.Ü.T.F KBB A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞRAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F Çocuk Cerrahisi A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Raportör	Tıp Tarihi ve Deontoloji	T.Ü.T.F Tıp Tarihi ve Etik A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. H. Neziha DAĞDEVİREN Üye	Aile Hekimliği	T.Ü.T.F. Aile Hekimliği A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi AD	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Needet SÜT Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağ. ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ayşe ÇAYLAN Üye	Aile Hekimliği	T.Ü.T.F. Aile Hekimliği A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL
Dekan