

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİNDE, GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN
MİKROORGANİZMALARIN ETKEN OLDUĞU HASTANE KAYNAKLI
ENFEKSİYONLARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Şükrü ERENŞOY

Trabzon-2011

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİNDE, GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN
MİKROORGANİZMALARIN ETKEN OLDUĞU HASTANE KAYNAKLI
ENFEKSİYONLARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Şükrü ERENŞOY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Trabzon-2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde katkılarından dolayı, öncelikle değerli hocamız ve tez danışmanım Prof.Dr.İftihar Köksal'a, Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Prof.Dr.Ahmet Kalkan, Yrd.Doç.Dr.Gürdal Yılmaz ve Yrd.Doç.Dr.Selçuk Kaya'ya, ayrıca kendisiyle kısa bir çalışma imkanı bulabildiğim Doç.Dr.Kemalettin Aydın'a, Anabilim Dalımız Araştırma Görevlileri başta Dr.Firdevs Aksoy olmak üzere Dr.Hava Aydın, Dr.İlknur Yavuz, Dr.Mustafa Arslan ve Dr.Seçil Güneş Arslan'a ve kadim dostlarım Dr.Mustafa Aydın, Dr.Korhan Akçay'a ve aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	I
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2-42
3. MATERYAL VE METOD.....	43-49
4. BULGULAR.....	50-64
5. TARTIŞMA.....	65-72
6. SONUÇLAR.....	73-76
7. ÖZET.....	77
8. SUMMARY.....	78
9. KAYNAKLAR.....	79-98

KISALTMALAR

%95 GA	%95 güven aralığı
BLİP	Beta-laktamaz inhibitör protein
BTT	Başlangıç tarama testi
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
ÇDST	Çift disk sinerji testi
ESBL (GSBL)	Extended-spectrum beta-lactamase (Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz)
FDT	Fenotipik doğrulama testi
HPA	Health Protection Agency (Sağlık Koruma Ajansı)
İDT (IRT)	İnhibitörlere dirençli TEM (Inhibitor-resistant TEM)
KMT (CMT)	Kompleks mutant TEM (Complex mutant of TEM)
MBL	Metallo-beta-laktamaz
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
NAG	<i>N</i> -asetil glukozamin
NAM	<i>N</i> -asetil muramik asit
OR	Tahmini Rölatif Risk (Odds Ratio)
PBP	Penisilin bağlayan protein
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
QC agar	Quicolor agar
SHİE	Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gram negatif bakteriler sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) içinde önemli bir konuma sahiptir (1, 2, 3). Bu mikroorganizmalarda görülen beta-laktamaz üretimi halen beta-laktam direncine katkıda bulunan en önemli faktör olma özelliğini korumaktadır. Beta-laktamazlar, beta-laktam antibiyotikleri hidroliz ederek etkisiz bileşikler oluşmasına neden olan enzimlerdir. Beta-laktamazların bir grubu olan genişlemiş-spektrumlu beta-laktamazların (GSBL) temel özelliği; geniş-spektrumlu sefalosporinleri (sefotaksim, seftriakson, seftazidim gibi), monobaktamları (aztreonam) hidroliz etmesine rağmen sefamisinlere (sefoksitin, sefotetan gibi) ve karbapenemlere (imipenem, meropenem, ertapenem gibi) duyarlı olmasıdır (3, 4). Çoğu TEM, SHV ve CTX-M tipi olmak üzere üç gruba ayrılan GSBL'ler sıklıkla Enterobacteriaceae üyesi mikroorganizmalarda görülmektedir. Özellikle *Klebsiella* spp. ve *Escherichia coli* halen dünya genelinde en sık GSBL üreten mikroorganizmalar olarak karşımıza çıkmaktadır (4). GSBL üreten mikroorganizmalar genellikle çoklu antibiyotik direncine sahip olup, bunların oluşturduğu hem SHİE'lerin hemde toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde sorunlar yaşanmaktadır. GSBL üreten Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antibiyotikler son derece sınırlıdır ve bu ilaçların çoğu hastaneye yatışı gerektirmektedir. Bu sonuç gereksiz yatak işgaline ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olmaktadır (5). GSBL üreten mikroorganizmalar tarafından oluşturulan enfeksiyonlar için başlıca risk faktörleri olarak; hastanede veya yoğun bakımda yatış süresinin uzun olması, santral venöz veya arteriyel kateter varlığı, üriner kateter varlığı, mevcut hastalığın ciddiyeti, mekanik ventilasyon desteği alınması, önemli abdominal cerrahi geçirilmesi, barsak kolonizasyonu olması, hemodializ uygulanması ve öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü olması (özellikle sefalosporin ve florokinolon grubu) sayılabilmektedir (4, 6).

Bu çalışmada, Enterobacteriaceae üyesi GSBL üreten mikroorganizmalar tarafından oluşturulan SHİE'deki risk faktörlerinin ortaya konulması; böylece risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması sonucunda yüksek tedavi maliyetine neden olan bu enfeksiyonların önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BETA-LAKTAMAZLAR

2.1.1. Beta-laktamazlara Giriş

Beta-laktam antibiyotikler hücre duvarı sentezini inhibe eden bakterisidal ajanlardır. Bakteriyel hücre duvarı, yüksek iç ozmotik basınca karşı hücre şeklini koruyarak hücreyi sınırlayan, sıkı ve çapraz bağlı bir peptidoglikan ağdan oluşan karmaşık yapıya sahiptir. Bu yapının glikan bileşeni *N*-asetil muramik asit (NAM) ve *N*-asetil glukozamin'in (NAG) birbirini izleyen birimlerinden oluşmaktadır. Bu birimler bir öncekine kısa peptid kökleriyle bağlanmaktadır. Birbirine komşu glikan kollarındaki peptidler çapraz bağlanarak peptidoglikanların karakteristik yapısını oluşturmaktadır. Bakteriyel transpeptidazlar (penisilin bağlayan proteinler, PBP) bu çapraz bağlanma basamağını katalizleyen esansiyel enzimlerdir. Beta-laktamlar NAM'a bağlanan pentapeptidin sondan bir önceki D-Ala-D-Ala yapısına yapısal olarak benzemektedir. Bunun sonucu olarak PBP'lerin hücre duvarı sentezi substratı olarak yanlışlıkla penisilini kullanmasıyla, transpeptidazlar (veya karboksipeptidazlar) açillenmektedir. Açillenmiş PBP'ler beta-laktamı hidroliz edememekte ve daha sonraki hücre duvarı sentez basamakları da engellenmektedir. Böylece bakteriyel hücreler otolitik enzimlerin de etkisiyle suya geçirgen hale gelmekte ve hızla sıvıyı çekerek sonunda lizise uğramaktadır (3).

Sayıları giderek artan ve günümüzde 530'dan fazla sayıda olduğu bilinen beta-laktamaz enzimleri, beta-laktam antibiyotikleri hidrolizle inaktive ederek etkisiz bileşikler oluşmasına sebep olan enzimlerdir. Beta-laktamazların PBP'lerle olan yapısal benzerliği bu enzimlerin beta-laktam antibiyotikleri bağlama, açilleme ve hidroliz etmesine izin vermektedir. Gram negatif mikroorganizmalardaki beta-laktamaz üretimi, beta-laktam direncine katkıda bulunan en önemli faktörlerden biri olmaktadır (3).

2.1.2. Beta-laktamazların Genetiği

Beta-laktamazları kodlayan genler bakteriyel kromozom, plazmid veya transpozonda lokalize olabilmektedir. Yakın zamanda integronlarda da beta-laktamaz genlerinin (*bla*) sayısında artış saptanmıştır (7). İntegronlar, 5' ucu korunmuş integras genini (*int*), diğer antibiyotik direnç genleri ile gen kasetleri ve gen kasetleri için bir birleşme yeri içeren (*attI*) değişik uzunluktaki genetik elemanlardır. İntegronları içeren mobil genetik elementler *bla* genlerinin ve diğer direnç determinantlarının yayılması için önemli bir kaynaktır. İntegronlar mobil olmamakla birlikte, mobil genetik elementlerde (plazmidler, transpozonlar) lokalize olmaları onların hareketlerine izin vermektedir (3).

2.1.3. Beta-laktamazların Üstesinden Gelmek

Beta-laktamazların hidrolitik etkisinin üstesinden gelmek için başlıca iki yol mevcuttur. İlk yol beta-laktamaz inhibitörleri kullanmayı içermektedir. Günümüzde klinikte kullanılan üç beta-laktamaz inhibitörü bulunmaktadır. Bunlar klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır (3). Her bir beta-laktamaz inhibitörü beta-laktamazlara karşı yüksek affinite (nM- μ M) göstermektedir (8-12). Peptid bazlı beta-laktamaz inhibitörleri, beta-laktamaz inhibitör proteinini (BLİP) yapı iskeleti olarak kullanmaktadır. *Streptomyces clavuligerus* tarafından üretilen 17-kDa ağırlığında ve birbirine bağlanmış iki sıralı 76 aminoasitten oluşan BLİP sınıf A beta-laktamazları yüksek affinite ile inhibe etmektedir. *E.coli*'deki TEM-1, *Serratia marcescens*'teki SME-1, *Klebsiella pneumoniae*'daki SHV-1 ve *Bacillus anthracis*'deki Bla1 sınıf A beta-laktamazlar olarak bilinmektedir. Bu dört enzimin hepside penisilinlerin çoğunu ve düşük kuşak sefalosporinleri hidroliz etme yeteneğine sahiptir. Ancak üçüncü kuşak sefalosporinleri etkin olarak hidroliz edememektedir. SME-1 beta-laktamazı karbapenem grubu antibiyotikleri de hidrolize edebilmektedir (13). Beta-laktamazların hidrolitik etkisinin üstesinden gelmek için mevcut olan ikinci yol ise hedef PBP'lere yüksek affinite gösteren ve beta-laktamazlarla hidroliz olmayan ya da zayıf hidroliz olan yeni bir beta-laktam antibiyotik kullanmayı içermektedir. Genişlemiş-spektrumlu sefalosporinler veya karbapenemlerin kullanılmasının amacındaki asıl mantık da budur. Seftobiprol ve doripenem gibi bileşiklerin geliştirilmesi bunun güncel örneklerini oluşturmaktadır (3). Seftobiprol, *Staphylococcus aureus*'un penisilinaz enziminin

hidrolizine dirençli, metisilin dirençli stafilkoklara (MRSA) ve beta-laktamaz enzimi üreten Gram negatif bakterilere etkili bir sefalosporindir (14, 15). Doripenem, C2 pozisyonunda piroldiltiyo grubu yerine betametil ve sülfamoylaminometil grubu olan bir karbapenemdir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* ve *Acinetobacter spp.*'e karşı çok iyi aktivite göstermektedir (16, 17). PBP2'ye etkili inhibisyon yapan birkaç yeni beta-laktam bileşikleri de halen geliştirilme aşamasındadır (18).

2.1.4. Beta-laktamazların Sınıflandırılması ve Özellikleri

Beta-laktamazların sınıflandırılmasında iki şema mevcuttur. Bunlardan biri olan Ambler moleküler sınıflandırmasında, beta-laktamazların aminoasit dizilimlerindeki benzerlik esas alınmaktadır. Diğer sınıflandırma olan Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel sınıflandırmasında ise beta-laktamazların substrat ve inhibitör profilleri değerlendirilmektedir (19-22).

Ambler moleküler sınıflamasına göre beta-laktamazlar sınıf A, sınıf B, sınıf C ve sınıf D olmak üzere dört ana sınıfa ayrılmaktadır. Protein homolojisini temel alan bu sınıflandırmada beta-laktamazların fenotipik özellikleri değerlendirilmemektedir. Ambler sınıflamasına göre sınıf A, C ve D serin beta-laktamazlardır. Sınıf B ise metallo-beta-laktamazlardır (3, 19, 23).

1980 yılında Ambler tarafından yapılan moleküler sınıflamaya göre:

- Ambler sınıf A, penisilinazlardır.
- Ambler sınıf B, karbapenamazlardan oluşan metallo-beta-laktamazlardır.
- Ambler sınıf C, öncelikle sefalosporinazlardan oluşan ve kromozomal Amp C geni tarafından kodlanması nedeniyle AmpC enzimler olarak ta adlandırılan enzimlerdir.
- Ambler sınıf D, oksasilinazlardır (20).

1995 yılında yapılan Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırma şemasında ise beta-laktamazlar fonksiyonel benzerliklerine göre gruplandırılmaktadır. Bu sınıflandırma sisteminde dört ana grup ve bunların birden fazla alt grupları bulunmaktadır (Tablo-1). Ana gruplar Bush Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 olarak ayrılmaktadır (3, 19, 21).

Bush Grup 1: Normalde kromozomal olarak kodlanan ve indüklenebilir AmpC tip beta-laktamazlardır. Ambler moleküler sınıflamasında sınıf C'de yer almaktadır. *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *P.aeruginosa* ve *S.marcescens*'deki beta-laktamazlar bu grupta yer almaktadır.

Bu grup enzimler kromozomal olmakla birlikte, son yıllarda *E.coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarında plazmid kaynaklı AmpC enzimleri de bildirilmektedir. Amp C beta-laktamazlara sahip bakteriler penisilinler, beta-laktamaz inhibitörleri, sefoksitin, sefotetan, seftazidim, seftriakson ve sefotaksime dirençlidir. Aztreonam ve sefepim sınıf C beta-laktamazlara sahip bakterilere karşı genellikle daha etkilidir. AmpC enzimlere örnek olarak BIL-1, CMY-1, CMY-2, CMY-3, FOX-1, LAT-1, MIR-1 ve MOX-1 verilmektedir. MIR-1 *K.pneumoniae* ve *E.cloacae*'da, CMY-2 ve LAT-1 *C.freundii*'de, FOX-1 ve MOX-1 *Aeromonas*'da bulunan AmpC tipi enzimlerdir. Ayrıca *Hafnia alvei*'nin ACC-1 ve *M.morganii*'nin DHA-1 ve 2 enzimleri de bu grupta yer almaktadır. Amp C tipi enzimler özünde kromozomal olarak kodlanan sefalosporinazlar olarak bilinmektedir. Grup 2e sefalosporinazlardan farklı olarak Grup 1 enzimler klavulanik asit ile inhibe olmamaktadır. Buna karşın genellikle aztreonam veya kloksasilinin düşük konsantrasyonlarında inhibe olabilmektedir (3, 21, 24-26).

Sınıf C enzim üreten klinik olarak önemli Gram negatif basillerde beta-laktamaz üretimi normalde baskılanmış olarak bulunmaktadır (3, 27-29). Baskılanma ve aktivasyon hücre duvarı sentezi ve yıkımı işlemleri ile yakın ilişkilidir. Bu nedenle beta-laktamaz üretiminin induksiyonu ve dereprese mutantların seçilmesi konusunda özen gösterilmesi gerekmektedir. Bazı beta-laktamlar (örn; sefoksitin ve klavulanik asit kombinasyonları) özellikle *Enterobacter* spp. ve *Morganella* spp.'de beta-laktamaz üretimini indükleyebilmektedir. İmpenem bir indükleyici olmasına rağmen AmpC üretimi artışı durumunda bile stabil kalmaktadır (hidrolize dirençli). Dereprese mutantların seçilmesi de 10^{-6} - 10^{-8} sıklıkta meydana gelmektedir. Bu mutantlar *ampD* (permeaz) geninde değişikliğe neden olarak sonuçta AmpC'nin yüksek seviyelerde üretilmesine neden olmaktadır (3). Aşırı AmpC üretimi sefotaksim, seftazidim ve seftriakson gibi genişlemiş-spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç gelişimine neden olmaktadır. Bu durumla özellikle *E.aerogenes* ve *E.cloacae* enfeksiyonlarında karşılaşılmaktadır. Böylece başlangıçta duyarlı olan izolatlar tedaviyle beraber dirençli hale gelebilmektedir. Bu nedenle klinisyenlerin beta-laktamaz induksiyonu ve dereprese mutantların seçilmesi konusunda dikkatli olmaları gerekmektedir (3, 26). Karbapenemler AmpC üreten bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilmesine rağmen, bazı mikroorganizmalarda görülen influks azalması (dış membran porin kaybı) veya effluks artması (effluks pompa

aktivasyonu) şeklinde ortaya çıkabilen mutasyonlar sonucunda karbapenem direnci de görülebilmektedir (26).

Bush Grup 2: En geniş kategoriye oluşturan bu grup substrat profilindeki farklılıklar nedeniyle birkaç alt gruba ayrılmaktadır. Ambler moleküler sınıflamasında tümü sınıf A ve sınıf D'de yer almaktadır. Bu enzimler beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı penisilinazlardır ve genellikle klavulanik asit ile inhibe olmaktadır. Altı alt gruba ayrılırlar (21, 24, 30):

2a: Bu grupta penisilini hidroliz eden, klavulanik asite duyarlı enzimler bulunmaktadır. Örneğin *S.aureus*'un PC1 beta-laktamazı Grup 2a beta-laktamaz olarak bilinmektedir (3, 21). Ayrıca *Bacillus cereus*'un kromozomal beta-laktamazları, *Citrobacter amalonaticus*, *Eikenella corrodens* ve *Fusobacterium nucleatum*'da tanımlanan enzimlerde Grup 2a beta-laktamazlara örnek olarak verilebilmektedir (21, 25).

2b: Grup 2b beta-laktamazlar geniş-spektrumlu penisilinazlar olarak bilinmektedir. TEM-1 ve SHV-1 beta-laktamazlar genellikle *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da bulunmakta ve Grup 2b'de yer almaktadır. TEM-1 ve SHV-1, penisilinlere (ampisilin ve piperasilin) direnç gösteren beta-laktamazlardır (3, 21). Grup 2b enzimler penisilin ve ampisilini hidroliz edebilmektedir. Daha az olarakta karpensisilin veya sefalotini hidroliz edebilmektedir. Grup 2b enzimler genişlemiş-spektrumlu sefalosporinleri ve aztreonamı hidroliz edememektedir (19). TEM-1 ve SHV-1 dışında TEM-2'de Grup 2b beta-laktamaz olarak bilinmektedir. Bu enzimler Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalarda yaygın olarak bulunmaktadır (3).

2be: Bu grup enzimler GSBL olarak adlandırılmaktadır. Oksiimino-sefalosporinler ve monobaktamlar gibi antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucunda TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi ana enzimlerden 1-4 aminoasit değişikliği ile genişlemiş-spektrumlu beta-laktamlara (seftazidim, seftriakson, sefotaksim) veya aztreonama da etki eden yeni TEM- ve SHV-enzimlerinden oluşan beta-laktamazlardır. Bu enzimler genişlemiş-spektrumlu beta-laktam antibiyotikleri veya aztreonamı benzilpenisilinden en az %10 daha fazla oranda hidrolize edebilmektedir (21, 31). Klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerine, sefoksitin ve sefotetana duyarlıdır. Özellikle *Klebsiella* ve *E.coli* suşlarında yaygın olarak bulunmaktadır (21).

2br: Bu enzimler klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmeyen inhibitör dirençli enzimlerdir. TEM-30'dan TEM-36'ya kadar olan enzimler ve TRC-1 enzimi bu grupta bulunan enzimlere örnek olarak verilebilmektedir (3, 21).

2c: Karbenisilini hidroliz eden, klavulanik asit ile inhibe olan enzimler bu grupta yer almaktadır. *P.aeruginosa*'nın PSE-1, PSE-3, PSE-4, CARB-3, CARB-4 beta-laktamazları, *Aeromonas hydrophilia*'nın AER-1 enzimi, *Moraxella catarrhalis*'in BRO-1 ve BRO-2 enzimleri, *Vibrio cholerae*'nin SAR-1 enzimi de bu grupta bulunmaktadır (21).

2d: Serin beta-laktamazlar olarak bilinmektedir. Bush Grup 2'nin tüm enzimleri Ambler moleküler sınıf A'da yer alırken sadece bu alt grup Ambler sınıf D'de yer almaktadır. Bu enzimler oksasilini güçlü bir şekilde hidrolize edebilmektedir. Bu nedenle oksasilinazlar veya OXA beta-laktamazlar olarak isimlendirilmektedir. Beta-laktamazların hızla büyüyen grubu olan OXA enzimleri *Acinetobacter baumannii* ve *P.aeruginosa*'da bulunmaktadır (3, 32, 33). OXA enziminin tipine bağlı olarak, bu beta-laktamazlar penisilinlere, sefalosporinlere, genişlemiş-spektrumlu sefalosporinlere (GSBL tipi OXA) veya karbapenemlere (karbapenemaz tipi OXA) dirençten sorumludur. OXA enzimler klavulanik asit inaktivasyonuna nispeten dirençlidir, fakat sodyum klorid ile inhibe olmaktadır (34, 35). OXA enzimlerinin OXA-1'den OXA-10'a kadar olanları dar spektrumlu enzimlerdir ve tercih ettikleri substrat oksasilin ve kloksasilindir (24, 36, 37). TEM ve SHV türevlerinde olduğu gibi aminoasit dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oksimino-sefalosporinleri hidroliz edebilen geniş spektrumlu enzimler haline gelmişlerdir (21, 24). Geniş spektrumlu OXA enzimlerinden ilk bulunanı OXA-11 enzimidir ve Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nden bildirilmiştir (38, 39). Daha sonra dünyada ilk kez bildirilen geniş spektrumlu OXA enzimleri; OXA-14, OXA-15, OXA-16 ve OXA-17, yine aynı hastaneden bildirilmiştir (40, 41). OXA-11, 14, 15 ve 16 seftazidim direncine yol açarken, OXA-17 seftoksime direnç oluşturmaktadır (37). OXA-31 beta-laktamazı ise sefepime direnç oluşturmaktadır, buna karşın seftazidime duyarlı kalmaktadır (42). OXA enzimleri içinde OXA-23, OXA-24 gibi yeni tanımlanan bazı enzimler ise karbapenemaz aktivitesi göstermektedir (37, 43).

2e: Bu grupta yer alan beta-laktamazlar sefalosporinaz olmalarına karşın Grup 1 sefalosporinazlardan farklı olarak klavulanik asit ile inhibe olmaktadır. *Proteus vulgaris* ve *Proteus penneri*'nin kromozomal FPM-1 beta-laktamazları, *Citrobacter diversus*'un Form II kromozomal beta-laktamazı bu grupta yer almaktadır. Bu enzimler zaman zaman

sefuroksimaz tipleri olarak da anılmaktadır. Ayrıca *Stenotrophomonas maltophilia*'nın kromozomal L-2, *Bacteroides fragilis*'in kromozomal CepA ve *Yersinia enterocolitica*'nın kromozomal Bla1 beta-laktamazları da bu grupta bulunmaktadır (21, 24).

2f: Bu enzim grubunda serin içeren karbapenemazlar yer almaktadır. Bu grup enzimler klavulanik asit ile inhibe olmaktadır (24). Kromozom, integron veya plazmid kaynaklı olabilmektedir. Örnekleri arasında *S.marcescens*'in SME-1 ve SME-2 enzimleri, *E.cloacae*'nin NMC-A ve IMI-1 enzimleri, *K.pneumoniae*'nin KPC-1, 2, 3 enzimleri ve *P.aeruginosa*'nın GES-2 enzimleri bulunmaktadır. SME-1, IMI-1 ve NMC-A kromozomal karbapenemazlardır. Plazmid aracılıklı serin karbapenemazların arasında ise KPC beta-laktamazlar bulunmaktadır (3, 21).

Bush Grup 3: Aktif bölgelerinde çinko (Zn^{2+}) içeren metallo-beta-laktamazlardır (MBL). Monobaktamlar hariç tüm beta-laktamları ve karbapenemleri hidrolize edebilmektedirler. Klavulanik asit veya sülfonlar ile inhibe olmamakla birlikte, EDTA gibi şelatör ajanlar ile inhibe olmaktadır. MBL kodlayan *bla* genleri kromozom, plazmid, integron gibi değişik genetik elementlerde bulunmaktadır. Bu enzim grubunda *A.hydrophila* ve *B.cereus*'un kromozomal enzimleri, *B.fragilis*'in kromozomal CcrA beta-laktamazı, *P.aeruginosa*'nın VIM-1 beta-laktamazı, *S.marcescens*'in kromozomal IMP-1 beta-laktamazı, *Legionella gormannii*'nin indüklenebilir beta-laktamazı ve *S.maltophilia*'nin indüklenebilir L-1 beta-laktamazı gibi enzimler bulunmaktadır. İmipenem dirençli *P.aeruginosa* suşlarının yaklaşık %20'si MBL enzimine sahiptir (3, 21, 24).

Bush Grup 4: Ambler moleküler sınıflandırmasına göre tanımlanmayan grup enzimlerdir. Bu grup enzimler klavulanik asit ile çok iyi inhibe olmayan küçük bir penisilinaz grubundan oluşmaktadır. *Alcaligenes faecalis*, *B.fragilis*, *Campylobacter jejuni*'den izole edilen enzimler, *Clostridium butyricum*'un sadece sefalotin ile indüklenen enzimi, *E.coli*'nin SAR-2 enzimi, *B.cepacia* ve *Pseudomonas paucimobilis*'daki enzimler bu gruba dahil enzimlerdir (21).

Tablo 1. Beta-laktamaz sınıflandırma tablosu

Bush Grup	Bush Alt Grup	Ambler Sınıf	Özellik
1	-	C	Sefalosporinazlar
2	2a	A	Penisilinazlar
2	2b	A	Genişlemiş-spektrumlu penisilinazlar
2	2be	A	GSBL'ler
2	2br	A	İnhibitör dirençli enzimler
2	2c	A	Karbenisilin hidroliz eden enzimler
2	2d	D	Oksasilin hidroliz eden enzimler
2	2e	A	Klavulanat ile inhibe olan sefalosporinazlar
2	2f	A	Karbapenemazlar
3	-	B	Metallo-beta-laktamazlar
4	-	?	Muhtelif

2.2. KARBAPENEMAZLAR

2.2.1. Metallo-beta-laktamazlar (MBL)

MBL'ler *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.'de yaygın olmakla birlikte son zamanlarda Enterobacteriaceae'larda da görülmektedir. Aztreonam hariç tüm beta-laktam substratları hidroliz edebilmektedirler. Bu enzim grubunun en önemli üyelerinden biri olan VIM-2 enziminin önemli kısmı *P.aeruginosa*'da bildirilmiştir. VIM-2 beta-laktamazı kromozomda bulunmaktadır. VIM-1 ise sıklıkla Enterobacteriaceae'larda yaygındır. VIM-1, VIM-2'nin aksine plazmid kaynaklıdır (44). İlk olarak *K.pneumoniae*'da bildirilmiştir (21, 45). Benzer vakalar *K.pneumoniae* dışında *E.coli*, *E.aerogenes*, *Proteus mirabilis* ve *Providencia stuartii*'de bildirilmiştir (46-48).

Üçüncü mobil MBL grubu *P.aeruginosa* izolatlarında bulunan SPM-1 beta-laktamazıdır ve kromozomal kaynaklıdır. Hastane kaynaklı salgınlara yol açmaktadır (49). Diğer mobil MBL'ler ise GIM-1 ve SIM-1'dir. GIM-1 *P.aeruginosa* izolatlarında, SIM-1 *A.baumannii* izolatlarında bildirilmiştir (44). Ayrıca IMP ailesi enzimler, sınıf B'de yer alan ve *B.fragilis* tarafından kromozomal olarak kodlanan Ccr A enzimi klinik önemli MBL enzimleri arasında sayılmaktadır. MBL'ler ilave olarak *Aeromonas* spp., *Flavobacterium* spp. ve *S.maltophilia*'da bulunabilmektedir (3).

2.2.2. OXA Karbapenemazlar

Oksasilinazlar olarak bilinirler ve Ambler sınıf D beta-laktamazlar grubunda yer almaktadırlar. Karbapenemaz aktivitesi gösterirler ve sıklıkla *Acinetobacter* spp.'de bulunmaktadırlar. Hidrolitik aktiviteleri MBL'lara göre daha zayıf kalmaktadır (44).

OXA karbapenemazlar sekans homolojisine göre OXA-23 (OXA-27 ve OXA-49'u içermektedir), OXA-24 (OXA-25, OXA-26 ve OXA-40'ı içermektedir) ve OXA-58 olmak üzere çeşitli gruplara ayrılmıştır (50-52). OXA-23 beta-laktamazı hem kromozomal hem de plazmid kaynaklıdır. Çoğunlukla *A.baumannii*'de bulunmaktadır (44, 53). OXA-24 grup enzimlerde kromozomal veya plazmid aracılıklı olabilmektedir. Dünya genelinde OXA-23'den daha az görülmektedir. Üçüncü grup olan OXA-58 ise genetik olarak diğerlerine benzememekle birlikte birçok ülkeden bildirilmiştir (44).

2.2.3. Sınıf A Karbapenemazlar (Serin Karbapenemazlar)

Sınıf A karbapenemazlar filogenetik temellerine göre GES, KPC, SME, IMI ve NMC-A olmak üzere beş ana gruba ayrılmaktadır (54). Bu gruplar içinde en geniş aile GES (Guiana extended-spectrum)'dir ve karbapenemaz aktivitesine sahip olan GES-2, GES-4, GES-5 ve GES-6 olmak üzere alt tiplere ayrılmaktadır. GES beta-laktamazını kodlayan genler Enterobacteriaceae üyelerinde ve *P.aeruginosa*'da izole edilmiştir (44).

K.pneumoniae'nin karbapenemaz (KPC) grup enzimi ilk olarak *K.pneumoniae*'de bulunmakla birlikte, *Salmonella enterica* serotip Cubana, *Klebsiella oxytoca* ve *Enterobacter* spp. suş MS 412'de de saptanmıştır. KPC-1 beta-laktamazlar karbapenemlere yüksek düzey direnç göstermektedir (minimum inhibitör konsantrasyon, MİK=32 µg/ml). Halen bu enzimleri klinik laboratuvarlarda doğru bir şekilde saptamak güç olmaktadır (3). KPC-1 beta-laktamazı ilk olarak karbapenem dirençli bir *K.pneumoniae* suşunda saptanmıştır (55). Yapılan çalışmalarda KPC-1 beta-laktamazına sahip bu izolatın imipenem, meropenem, amoksisilin/klavulanat, piperasilin/tazobaktam, seftazidim, aztreonam ve seftriaksona dirençli olduğu ve non-konjugatif plazmid tarafından kodlandığı gösterilmiştir. KPC-1 ayrıca transkonjuge bir *E.coli*'de de gösterilmiştir. KPC-1, SHV-29 ve TEM-1 beta-laktamazlarla bir arada bulunabilmektedir (3).

KPC-1 ile %99 benzerliği bulunan ikinci bir enzim olan KPC-2, *K.pneumoniae*'nin 4 (56), *Salmonella* serotip Cubana'nın 1, *K.oxytoca*'nın 1 izolatında saptanmıştır (57, 58). KPC-2, KPC-1'den sadece bir aminoasit ile ayrılmaktadır. KPC-2'ye sahip *K.oxytoca*

suşları 5 farklı beta-laktamaz içermektedir: KPC-2, TEM-1, SHV-46, olası OXY-2, olası OXA-tip. *K.oxytoca*'daki KPC-2 beta-laktamaz geni IS21 ile ilişkili mobil bir genetik element tarafından kodlanmaktadır (3). Ayrıca karbapenem dirençli bazı *Klebsiella* izolatlarında inhibitör dirençli bir beta-laktamaz olan TEM-30 ile KPC-2 birarada bulunabilmektedir (59).

KPC ailesinin yeni bir üyesi olan KPC-3 ise, 2000-2001 yılları arasında New-York'taki bir hastanenin yoğun bakım ünitesinde salgına neden olan karbapenem dirençli *K.pneumoniae*'da bulunmuştur (60). KPC enzimleri genel olarak Enterobacteriaceae'larda bulunmakla birlikte *P.aeruginosa* izolatlarında da bildirilmiştir (61). Farklı olarak Enterobacteriaceae'lardaki KPC enzimi plazmid aracılıklı iken, *P.aeruginosa*'daki KPC enzimi kromozoma lokalize olarak bulunmaktadır (44).

Sınıf A karbapenamazların en geniş grubu olan GES ve KPC enzimleri dışında SME, IMI ve NMC-A enzimleri de sınıf A karbapenamaz grubuna dahil enzimlerdir. SME-1, IMI-1 ve NMC-A kromozomal karbapenamazlardır (3, 44). Kromozomal karbapenamazlar *S.marcescens* ve *Enterobacter spp.*'de bulunmaktadır (3).

2.3. PLAZMİD KAYNAKLI AmpC BETA-LAKTAMAZLAR

AmpC beta-laktamazlar birçok bakteride kromozom kontrolünde olan enzimlerdir. Kromozomal *ampC* genlerinin olmadığı bilinen (*Klebsiella*, *Proteus* ve *Salmonella* gibi) patojenlerde AmpC beta-laktamazların varlığı, sonuç olarak plazmid ile taşınan AmpC enzimlerinin de olduğunu kanıtlamaktadır. Fenotipleri penisilinler, beta-laktamaz inhibitörleri, sefoksitin, sefotetan ve seftazidime dirençli olmalarıyla karakterizedir. AmpC beta-laktamazlara sahip bakteriler beraberinde porin kaybını da gösterdiklerinde karbapenemlere de dirençli olmaktadır (3). Plazmid kontrolündeki AmpC enzimler çoğunlukla *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *Salmonella spp.*, *P.mirabilis* ve *E.coli*'de bildirilmiştir (62). Yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere hastane ortamlarında büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bazı plazmid kaynaklı *ampC* genleri ise indüklenebilir özellik taşımaktadır. Ancak temel klinik etkileri aşırı üretimleri ile ilişkili olabilmektedir (3). Plazmid kontrolündeki AmpC beta-laktamazlar rutin duyarlılık testlerinde yalancı duyarlı sonuçlara yol açabilmekte ve aynı GSBL'lerde olduğu gibi klinikte buna bağlı tedavi

başarısızlıkları olabilmektedir. Bu nedenle klinik laboratuvarların plazmid kaynaklı AmpC beta-laktamazları sentezleyen suşları doğru olarak tanımlamaları gerekmektedir (62).

2.4. GENİŞLEMİŞ-SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLAR (GSBL, EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES, ESBL)

2.4.1. Tarihçe ve Giriş

1960'lı yıllarda genişlemiş-spektrumlu penisilinlerin geliştirilmesini hızlıca direnç oluşumu takip etmiştir. Bu direncin çoğundan beta-laktamazların sorumlu olduğu kabul edilmiştir. O yıllarda birçok beta-laktamaz tipi tanımlanmış ve bunlar Richmond ve Sykes tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada hidrolitik profil, kloksasilin ve p-kloromerküri-benzoat ile inhibe olup olmama ve plazmid aracılıklı veya kromozomal yerleşim özellikleri temel alınmıştır (63). Grup III'de yer alan genişlemiş-spektrumlu enzimlerden TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri, genişlemiş-spektrumlu penisilinlere karşı gelişen direncin başlıca nedeni olarak gösterilmiştir (64, 65). TEM-1, *E. coli* izolatlarının %30-50'sinde saptanırken; erken 1970'lerde diğer Enterobacteriaceae üyelerinde de belirlenmiştir. TEM-2 ve SHV-1'in ise TEM-1'den on kat daha az yaygın olduğu bulunmuştur (24, 65).

Plazmid aracılıklı TEM ve SHV enzimlerinin yayılması nedeniyle 1970'li yılların ortalarından itibaren oksiiimino-sefalosporinler, sefamisinler, temosilin, aztreonam ve karbapenemleri içeren "beta-laktamazlara dayanıklı beta-laktamlar"ın geliştirilmesi gündeme gelmiştir. Oksiiimino-sefalosporinlerden özellikle sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve sefepim bu analogların en fazla kullanılanları olmuştur (65). Bu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılması sonucu kromozomal AmpC beta-laktamazlara bağlı direnç gelişimi gündeme gelmiştir (66, 67). 1982'de Almanya'da Kliebe ve arkadaşları bir *K.pneumoniae* suşunda SHV-2 beta-laktamazını ve oksiiimino-sefalosporinleri hidroliz edebilen SHV-1 mutantını tanımlamıştır (68). Sirot ve arkadaşları ise Fransa'da birçok enterobakterial türde potent bir sefalosporinaz üretimini rapor ederek enzimin ismine CTX-1 adını vermiştir (69). Sonraki çalışmalarda ise CTX-1'in, TEM-1'in üç aminoasit mutasyonuna bağlı olarak oluştuğu ortaya konmuş ve yeniden isimlendirilerek TEM-3 adı verilmiştir (70). Zamanımıza kadar çoğu Fransa'da olmak üzere seftazidimaz ve sefotaksimaz için farklı seriler tanımlanmıştır. Çoğunun TEM ve

SHV mutanlığı olduğu ispatlanarak yeniden numaralandırılmıştır. Günümüzde TEM ve SHV varyantlarının listesi sırasıyla 150 ve 88'in üzerinde büyümüşür (<http://www.lahey.org/studies> adresinde listenin güncel hali bulunmaktadır) (65).

Genişlemiş-geniş-spektrumlu beta-laktamaz terimi ilk 1987 yılında oksiiimino-sefalosporinleri hidroliz eden TEM ve SHV enzimlerine uyarlanarak kullanılmıştır (71). Bununla birlikte kısa bir süre içinde “geniş” kelimesi tanımlamadan çıkarılarak 1989 yılında “genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz” (GSBL) ismi kullanılmaya başlanmıştır (72). Richmond ve Sykes'in sınıflandırmasını tekrardan düzenleyen Karen Bush GSBL'leri sınıf 2be olarak sınıflandırmıştır (önce 2b, 1995 yılında yeniden isimlendirilerek 2be) (21, 65). Ayrıca *K. oxytoca*'nın kromozomal K1 beta-laktamazıda (KOXY) sınıf 2be içinde değerlendirilmiştir (65). Şu anki mevcut sınıflandırmada GSBL'ler fonksiyonel sınıf 2be, moleküler sınıf A'da yer alan ve klavulanik asit ile inhibe olan beta-laktamazlar olarak bilinmektedir. GSBL'ler oksiiimino-sefalosporinleri benzilpenisilinden en az %10 daha fazla hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir (21, 73).

2.4.2. GSBL'lerin Tanımlanması ve Epidemiyolojisi

GSBL'ler çoğunlukla penisilinleri, 1.,2., ve 3. kuşak sefalosporinleri ve aztreonam'ı hidroliz etmekle birlikte, sefamisinler veya karbapenemleri hidroliz edemeyen enzimler olarak tanımlanmaktadır. Bu antibiyotiklerin hidrolizini klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörleri engellemektedir (4, 19). TEM, SHV ve CTX-M tip olmak üzere üç gruba ayrılan GSBL'ler dünya genelinde en sık *K.pneumoniae* ve *E.coli*'de bulunmaktadır. Ancak Enterobacteriaceae ailesinin diğer birçok üyesi ve bazı fermentatif olmayan bakterilerde de bu enzimler tanımlanmıştır (4, 74).

GSBL enzimleri ilk olarak 1980'lerde tanımlanmış ve son 5 yıldır özellikle bazı Avrupa ve Güney Amerika ülkelerinde CTX-M enzimlerini üreten mikroorganizmalar GSBL'lerin en sık rastlanılan tipini oluşturmuştur. Günümüzde 50 farklı tipi aşmış olan CTX-M beta-laktamazların orjini çevresel bakterilerin *Kluyvera* türlerinin kromozomal kodlanmış enzimlerinden kaynaklanmaktadır (4, 75). Enzim ilişkili genlerin konjugatif plazmidlere mobilize olduğu ve bu yolla patojenik bakterilere aktarıldığı düşünülmektedir (76). GSBL'lerin ek olarak klinik ilişkili başlıca tipleri VEB, PER, GES, TLA, IBC, SFO-1, BES-1 ve BEL-1 enzimlerini içermektedir (74).

CTX-M tipi GSBL'lerin prevalansının dünya genelinde artması, bu genleri taşıyan epidemik suşların klonal genişlemesinin yanı sıra, CTX-M genlerinin bakteriyel türler arasında plazmidler veya diğer mobil genetik elementlerle yayılmasına dayandırılmaktadır (76). CTX-M enzimleri üreten mikroorganizmaların epidemiyolojisi TEM ve SHV türevi enzim üretenlerinkinden çok farklıdır. CTX-M beta-laktamaz üretiminden çoğu kez *E.coli* sorumludur ve gerçek bir toplum kökenli GSBL patojeni olarak görülmektedir (4).

GSBL terimi asıl olarak oksimino-sefalosporinleri hidroliz edebilen TEM ve SHV türevlerine verilmiş bir isimdir. Bu enzimler Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel grubunda grup 2be içerisinde yer almaktadır. 2be adlandırmasında "2b" enzimin bir 2b enziminden (örneğin; SHV-1, TEM-1 ve TEM-2) türediğini, "e" ise aktivitenin genişlemiş spektrumunu (extended spectrum of activity) ifade etmektedir. Grup 2be enzimleri sefamisinleri ve karbapenemleri etkili bir biçimde hidroliz edememekte ve klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe edilebilmektedir. TEM GSBL'ler ve SHV GSBL'ler Ambler moleküler sınıflandırmasında sınıf A'da yer almaktadır (5).

Birçok yeni enzimin keşfedilmesi GSBL'lerin başlangıç tanımını karmaşık hale getirmektedir. Birincisi, TEM ve SHV GSBL'lere benzer etkiye sahip, fakat farklı kökenli beta-laktamazların varlığıdır (örneğin; CTX-M, PER ve VE13 grupları) (5, 65). İkinci olarak, bazı TEM mutantlarının (örneğin; TEM-7 ve TEM-12) sadece oksimino-sefalosporinlere karşı hafifçe artmış hidrolitik aktiviteye sahip olmalarıdır. Bunlar bahsedilen GSBL tanımına uymamaktadır. Üçüncüsü, sınıf A içerisinde sınıflandırılmayan birçok enzimin 2be enzimlere benzer hidrolitik profil sergilemesidir. Örneğin bazı OXA türevleri ana enzimden daha geniş hidrolitik profile sahiptirler ve oksimino-sefalosporinlere direnç göstermektedir (5). Dördüncü olarak, özellikle GES ailesinden olan bazı enzimlerin sınıf 2be'ye dahil olma kriterlerini karşılamasına rağmen karbapenemleri yavaş bir şekilde hidrolize edebilmesidir (65).

Karbapenemleri hidroliz edebilen sınıf A beta-laktamazlar da bildirilmiştir (örneğin; KPC, NMC/IMI ve SME) (77). Bu enzimlerin çoğu oksimino-sefalosporinleri de hidroliz edebilmektedir. GSBL üreten organizmaların tedavisinde karbapenemlerin seçkin antibiyotik olmalarından dolayı bu enzimleri de GSBL olarak sınıflandırmak kullanışlı değildir. GES enzimleri bu konuda daha da zor bir problem oluşturmaktadır. GES-1 klasik sınıf A GSBL'lere benzer hidrolitik etkiye sahiptir. Bu enzim beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe edilmekte ve genellikle GSBL'lerin içinde sınıflandırılmaktadır (78). Ancak

GES-2 ve GES-4 gibi bazı GES varyantlarının karbapenemlere karşı da hidrolitik etkileri bulunmaktadır (79, 80).

Tipik sınıf C enzimler mutasyonal derepresyonun sonucu olarak, aşırı üretildiklerinde veya plazmid kaynaklı olduklarında oksimino-sefalosporinlere direnç gösterebilmektedir (5). Sınıf C enzimler beta-laktamaz inhibitörleri ile yapılan inhibisyona dirençli olduklarından GSBL'lerin bir üyesi olarak sayılmamaktadır. Sefepim ve sefpirom genellikle sınıf C beta-laktamazlara sahip bakterilere oldukça etkili ajanlardır (3, 5, 24). Ancak son zamanlarda sefepim ve sefpiroma karşı artmış hidrolitik etkili AmpC mutantlar (genişlemiş-spektrumlu sefalosporinazlar) bildirilmiştir. Bu mutantlar genellikle bakteriyel kromozomunda lokalize olsa da, CMY-19 ve CMY-10 isimli iki adet plazmid aracılı genişlemiş-spektrumlu sefalosporinaz bazı uzmanlar tarafından GSBL'ler içinde sayılmaktadır (5, 81, 82).

Enterobacteriaceae'lar arasında GSBL üretim oranları dünya genelinde çeşitlilik göstermektedir. Tigesiklin Değerlendirme ve Takip Çalışması (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial-TEST) verilerine göre GSBL üretim oranları Latin Amerika'da toplanmış olan *K.pneumoniae* izolatlarında en yüksek saptanmıştır. Bunu Asya/Pasifik kenarı ülkeleri, Avrupa ve Kuzey Amerika takip etmiştir (sırasıyla %44.0, %22.4, %13.3 ve %7.5). Farklı coğrafik bölgeler arasında *E.coli* izolatları için GSBL prevalansına ilişkin olarak aynı sıralama düzeni gözlemlenmişse de, karşılık gelen oranlar daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %13.5, %12, %7.6 ve %2.2). Bu oranların hepsi hastane kaynaklı enfeksiyonlardan elde edilen klinik örneklerin sonucudur (83). Superti ve ark. *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin neden olduğu hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarını değerlendirdikleri 145 hastalık çalışmalarında, GSBL üretim oranı %35.2 saptanmıştır (84). Türkiye'de yapılan ve değişik coğrafi bölgelerden 13 merkezin katıldığı HITIT-2 sürveyans çalışmasında hastane kaynaklı izolatlarda GSBL üretim oranları *E.coli* için %42, *K.pneumoniae* için %41.4 olarak bulunmuştur (85). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarındaki GSBL sıklığı ile ilgili yapılan bir çalışmada GSBL üretim oranları *E.coli* için %34, *K.pneumoniae* için %24 saptanmıştır (86). Fırat Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada en sık GSBL üretimine *Klebsiella* türlerinde rastlanılmıştır. GSBL üretim sıklığı *K.pneumoniae* suşlarında %61, *K.oxytoca* suşlarında %42 olarak bulunmuştur (87). Avrupa kaynaklı çok merkezli bir çalışmada, yoğun bakım kökenli *K.pneumoniae* suşlarında GSBL üretim sıklığı Portekiz'de %49, Belçika'da %31,

Fransa'da %24, İtalya'da %17, Almanya'da %9, Türkiye'de %59 olarak saptanmıştır (88). Türkiye'de yapılan bir diğer çalışma hastane kaynaklı enfeksiyonlarda yapılmıştır. Bu çalışmada GSBL sıklığı, *E.coli* suşlarında %24.41, *K.pneumoniae* suşlarında %42.85 oranlarında saptanmıştır (89). Nozokomiyal kökenli *K.pneumoniae* ve *E.coli* suslarında GSBL sıklığını araştıran Demirdağ ve ark. *Klebsiella* spp. için %47, *E.coli* için %15 oranlarını tespit etmiştir (90). Dizbay ve ark. bu oranı *K.pneumoniae* suşları için %33.3, *E.coli* suşları için %12 bulmuştur (91). Bayramoğlu ve ark.nın bulduğu değerler ise *K.pneumoniae* ve *E.coli* için sırasıyla %32.8 ve %5.6'dır (92). Özkan ve ark. çalışmalarında GSBL pozitifliğini hastane enfeksiyonu etkeni olan *K.pneumoniae* suşları için %66, *E.coli* suşları için %39 olarak tespit etmiştir (93). Tünger ve ark.nın çalışmalarında GSBL pozitifliği *Klebsiella* suşları için %49.3, *E.coli* suşları için %21.5 olarak bulunmuştur (94). Bülüç ve ark. 2000-2002 yılları arasında yürüttükleri GSBL taramasında *K.pneumoniae* ve *K.oxytoca* için pozitiflik oranlarını sırasıyla %48 ve %40 olarak vermiştir (95). Korten ve ark. ise dokuz merkezde 5208 Enterobacteriaceae izolatında yaptıkları çalışmalarında GSBL oranını *K.pneumoniae* için %48.7, *E.coli* için %19.5 olarak saptamıştır (96).

2.4.3. GSBL Tipleri

2.4.3.1. SHV Grubu

Klinik izolatlarda SHV-tip (sülfhidril variabl) GSBL'lere, GSBL'lerin diğer tiplerinden daha sık olarak rastlanmaktadır (19). SHV grubu enzimlerin köken aldığı SHV-1 enzimi, penisilinler ve sefalotin, sefaloridin gibi dar spektrumlu sefalosporinlere karşı aktivitesi olan bir beta-laktamazdır (5). Oksiimino-sefalosporinlere karşı aktivitesi yoktur. SHV-1 enzimi en çok *K.pneumoniae*'da bulunmaktadır (97). *K.pneumoniae*'nın birçok izolatında *bla_{SHV-1}* ve ilişkili genleri bakteriyel kromozoma entegre olmasına rağmen, SHV-1 Gram negatif bakteriler arasında plazmid kaynaklı olarak da yaygın olarak bulunmaktadır (5, 24, 98).

Oksiimino-sefalosporinler için ilk plazmid kaynaklı direnç mekanizması 1983 yılında *K.pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae* ve *S.marcescens*'in klinik izolatlarında gösterilmiştir (99). Bu yeni enzim *bla_{SHV-1}* ile belirgin benzerliğe sahip olmasından dolayı SHV-2 olarak isimlendirilmiştir (68, 100). Yapısal gen dizilimi olarak SHV-1 ve SHV-2 arasındaki tek

fark 238. pozisyonda glisin yerine serin girmesidir (5, 97). Bu iki enzim dışında GSBL aktivitesi olan SHV türleri de tanımlanmıştır (101). Çoğunda karakteristik değişiklik 238. pozisyonda glisin yerine serin girmesidir. Ek olarak SHV-5 ile ilişkili türlerde 240. pozisyonda glutamat yerine lizin girmesi şeklinde bir değişiklik mevcuttur. 238. pozisyondaki serin sefotaksim hidrolizi için önemliken, ek olarak Glu240Liz değişikliği seftazidime karşı hidrolitik etkiyi arttırmaktadır (5). *bla_{SHV}* *K. pneumoniae*'nin kromozomundan kaynaklanmaktadır. *bla_{SHV}*'nin plazmide mobilizasyonunda IS26 elementinin rol oynadığı sanılmaktadır (102). Birtakım raporlara göre *K.pneumoniae* kromozomunda *bla_{SHV-5}* iki IS26 elementi ile birlikte bulunmaktadır (5). Bazı SHV türlerinin bazı ülkelerde daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Örneğin; SHV-5 Yunanistan'da yaygındır (97). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Öksüz ve ark. GSBL üreten izolatlarda SHV-tip beta-laktamaz oranını *K.pneumoniae* için %92.9, *E.coli* için %25 olarak bulmuştur (103). Budak ve ark.nın 179 salmonella izolatında yaptığı çalışmada ise iki *Salmonella paratyphi B* izolatında GSBL üretimi saptanmış ve moleküler inceleme sonucunda bir izolatın SHV-2 ve TEM-1, diğlerinin SHV-2a, SHV-5a (SHV-9) ve TEM-1 ürettiğini tespit edilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda SHV-2a ve SHV-5a üreten *Salmonella paratyphi B* ile ilgili Türkiye'den yapılan ilk bildirim olma özelliğini de taşımaktadır (104).

2.4.3.2. TEM Grubu

TEM-tip GSBL'ler TEM-1 ve TEM-2 türevleridir (18). TEM-1 ilk olarak 1965 yılında Atina'daki "Temoneira" isimli bir hastadan elde edilen *E.coli* izolatında tespit edilmiştir (105). TEM-1 enzimi ampisilini; karbenisilin, oksasilin veya sefalotinden daha fazla hidroliz etme yeteneğine sahiptir ve genişlemiş-spektrumlu sefalosporinlere karşı da ihmal edilebilir bir aktivitesi mevcuttur. Bu nedenle çoğu kez TEM-1 üretiminden dolayı *E.coli*'nin klinik izolatlarında ampisilin direnci bulunmaktadır (5, 19). TEM-1 klavulanik asit tarafından inhibe edilmektedir (19). TEM-2'de TEM-1 gibi benzer hidrolitik profile sahiptir. TEM-1'den sadece farklı bir izoelektrik noktası olmasıyla ayrılmaktadır (5, 19). TEM-13, TEM-1 ve TEM-2'ye benzer hidrolitik profile sahip başka bir enzimdir (106).

TEM-1, TEM-2 ve TEM-13 GSBL değildir (19). Buna rağmen 1987 yılında Fransa'da *K.pneumoniae* izolatlarında bulunmuş olan TEM-3 enzimi GSBL fenotipi taşımaktadır. İlk saptandığında sefotaksime karşı artmış aktivitesinden dolayı CTX-1 olarak adlandırılmış

olsa da daha sonradan ismi TEM-3 olarak değiştirilmiştir (5, 19, 69). TEM-3 enzimin kodlayan genin dizilimi TEM-2'ye benzemekle birlikte 102 ve 236. pozisyonlardaki iki aminoasit değişikliği ile TEM-2'den ayrılmaktadır (70, 107). Geçmişe bakıldığında TEM-3 ilk TEM-tip GSBL olarak görülmemelidir. 1982 yılında İngiltere'de *K. oxytoca* izolatında seftazidim direncini kodlayan, plazmid kaynaklı ve GSBL fenotipi gösteren bir enzim bulunarak TEM-12 olarak adlandırılmıştır (19).

İlk TEM varyantının rapor edildiğinden bu yana izoelektrik noktaları 5.2-6.5 arasında olan 150'den fazla TEM-tip beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bu enzimlerin çoğu GSBL aktivitesine sahipken, diğer TEM varyantları inhibitör dirençli beta-laktamazların özelliklerini göstermektedir (5, 19). GSBL fenotipi oluşturma yönünden bazı aminoasit mutasyonları önemli olmaktadır. 104. pozisyonda glutamat yerine lizin, 164. pozisyonda arjinin yerine serin, 238. pozisyonda glisin yerine serin ve 240. pozisyonda glutamat yerine lizin girmesi bu mutasyonlara örnek olarak verilebilir (5, 97). TEM-1 veya TEM-2 karşılaştırmalı aminoasit değişiklikleri "<http://www.lahey.org/studies/temtable.htm>" adresinde gösterilmektedir (19).

Inhibitör dirençli TEM enzimlerinin genellikle oksimino-sefalosporinlere karşı önemli bir etkisi yokken, birkaç enzimin inhibitör direnci ile birlikte oksimino-sefalosporinlere karşı hidrolitik etkisi bulunmaktadır (108). Bu enzimler TEM'in kompleks mutantları (KMT, complex mutant of TEM, CMT) olarak adlandırılmaktadır (5, 19). Bir KMT enzimi, TEM-GSBL'lerde ve inhibitör dirençli TEM'lerde görülen aminoasit değişikliklerinin her ikisine birden sahiptir. Örneğin; TEM-125 yakın zamanda bildirilen bir KMT enzimidir. Bu enzimde TEM-12 (GSBL) ve TEM-39'un (inhibitör dirençli) aminoasit değişiklikleri bir arada bulunmaktadır (5). TEM 125 dışında TEM-89, TEM-50, TEM-68, TEM-109 ve TEM-121 diğer KMT enzimleridir (3). KMT-tip beta-laktamazlarda klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerine karşı inhibisyon olmadığından, KMT-tip beta-laktamazlar klinik laboratuvarlarda GSBL'lerin fenotipik metodlarla belirlenmesinde güçlükler neden olmaktadır (5).

Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada GSBL üreten izolatlarda TEM-tip beta-laktamaz oranları *K.pneumoniae* için %64.3, *E.coli* için %66.7 olarak bulunmuş ise de ülkemiz için hem SHV-tip hem de TEM-tip enzimlerin sıklığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (97, 103).

2.4.3.3. İnhibitörlere Dirençli Beta-laktamazlar

İnhibitörlere dirençli beta-laktamazlar ilk olarak 1990'larda keşfedilmiştir. Bu enzimlerin TEM-1'in varyantı olduğu saptanmış ve "inhibitörlere dirençli TEM (İDT; inhibitor-resistant TEM, IRT) (Bush grup 2br) olarak adlandırılmışlardır (3). TEM-50 ve TEM-68 gibi nadir örneklerin dışında İDT'ler üçüncü kuşak sefalosporinleri hidroliz etmemektedir. Buna karşın TEM veya SHV türü enzimlerden köken aldıklarından GSBL'ler ile birlikte ele alınmaktadır (95). Başlangıçta İDT'lerin çoğu *E.coli*'lerde keşfedilmiştir. Sonradan *Klebsiella*, *Proteus* ve *Citrobacter* spp.'lerde de İDT'ler saptanmıştır (3, 109, 110). Günümüzde İDT sayısı 22 civarındadır. Ayrıca 4 SHV varyantıda inaktivasyona dirençlidir (SHV-10, SHV-26, SHV-43 ve SHV-49) (www.lahey.org.tem.table) (3, 97). *E.coli* ve diğer yaygın enterik bakterilerdeki amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonuna karşı oluşan direncin çoğu TEM-1 beta-laktamazın aşırı üretilmesiyle meydana gelmektedir. Bu nedenle İDT taşıyan amoksisilin/klavulanik asit dirençli *E.coli* izolatları sefaleksine daha duyarlı olabilir (3). İDT türevleri klavulanik asit ve sulbaktama, ve bunların klinik kullanımda olan kombinasyonlarına dirençli iken, tazobaktam ve piperasilin/tazobaktam kombinasyonuna duyarlıdır (37, 97).

2.4.3.4. CTX-M Grubu

Bu grup substrat olarak sefotaksimi (ve seftriaksonu) kullanmaktadır (19, 97, 111). CTX ismi sefotaksime karşı güçlü hidrolitik aktiviteyi ifade etmektedir. CTX-M-tip beta-laktamaz üreten mikroorganizmaların sefotaksim için MİK değerleri direnç aralığında iken (>64 µg/ml), seftazidim için MİK değerleri genellikle duyarlı (2-8 µg/ml) aralıktadır. Buna rağmen bazı CTX-M-tip GSBL'ler birkaç aminoasitin yerdeğişimi ile oluşan nokta mutasyonlar sonucunda seftazidimide hidroliz edilebilmektedir. Asp240→Gly ve Pro167→Ser yerdeğiştirmesinin hidrolitik profilde böyle bir etkiye neden olduğu bilinmektedir (5, 19, 111). Aztreonam için MİK'ler değişkendir. CTX-M-tip beta-laktamazlar sefepimi yüksek etkinlikle hidroliz etmektedir. Tazobaktam bu enzimlere karşı klavulanik asitten 10 kat daha fazla inhibitör etki göstermektedir (19). Ayrıca ilginç olarak CTX-M-14 sulbaktamı hidroliz edebilme yeteneğine sahipken, tazobaktam ve klavulanik asit bu enzimi inhibe edebilmektedir. Toho-1 enzimi de sulbaktama karşı benzer etkiye sahiptir (5).

CTX-M-tip enzimler, genişlemiş-spektrumlu sefalosporinler ve monobaktamlara karşı etkili (sefamisinler ve karbapenemlere etkisiz) sınıf A GSBL'lerdir (111). İlk CTX-M beta-laktamaz 1989 yılında Almanya'dan *E.coli* izolatında bildirilmiştir ve CTX-M-1 olarak tanımlanmıştır (5, 112). 1992 yılında çoklu ilaç dirençli *Salmonella enterica*'nın Typhimurium serovarında yeni bir plazmid aracılıklı sefotaksimaz olan CTX-M-2 tanımlanmıştır (5, 113). 1995 yılında da CTX-M beta-laktamazlara yapısal olarak benzeyen Toho-1 enzimi Ishii ve ark. tarafından bulunmuştur (5, 19, 114). Toho-1 enzimi daha sonraları CTX-M-44 olarak isimlendirilmiştir (5, 111). Toho-1 enziminden başka yine benzer etkili olan Toho-2 ve Toho-3 enzimleride mevcuttur. Daha sonraları Toho-2; CTX-M-45, Toho-3 ise CTX-M-14 olarak isimlendirilmiştir (111). Günümüzde 80'den fazla CTX-M enzimi tanımlanmıştır (5, 115).

Aminoasit dizilimlerindeki benzerliğe göre; CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25 ve CTX-M-45 olmak üzere altı alt gruba ayrılan CTX-M enzimlerinin kaynağı TEM-tip ve SHV-tip GSBL'lerden farklıdır. SHV-tip ve TEM-tip GSBL'ler kaynaklandıkları enzimlerin aminoasit değişiklikleri sonucu oluşurken, CTX-M enzimler başka bir bakterinin konjugatif plazmid veya transpozon gibi genetik araçlarını kullanarak horizontal gen transferi sonucu oluşmaktadır (5, 19, 111). CTX-M enzimlerini kodlayan gen dizilimleri *Kluyvera* spp.'nin beta-laktamazlarıyla yüksek oranda benzerlik göstermektedir. Böylece CTX-M-1 ve CTX-M-2 altgrupları *Kluyvera ascorbata*'nın kromozomal beta-laktamazından kaynaklanırken, CTX-M-8 ve CTX-M-9 alt grupları ise *Kluyvera georgiana*'nın kromozomal beta-laktamazından kaynaklanmaktadır (5, 75, 111). CTX-M-25 ve CTX-M-45'in orjinleri halen tanımlanmayı beklemektedir (111).

bla_{CTX-M}'in yayılımı *ISEcp1* ve *ISCR1* (önceden CR1 veya orf513 olarak bilinen) olmak üzere iki genetik element tarafından sağlanmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, *Kluyvera ascorbata*'dan *E.coli*'ye *bla_{CTX-M-2}*'nin yayılımının *ISEcp1* varlığında olabildiğini göstermiştir (5, 116). Ayrıca yapılan çalışmalarda CTX-M-2 ve CTX-M-3 alt gruplarını kodlayan genlerin de sınıf 1 integron ile ilişkili *ISCR1* içerisinde olduğu gösterilmiştir (5, 75).

TEM-tip ve SHV-tip GSBL üreten mikroorganizmalar çoğunlukla hastanede yatan hastalarda saptanırken, toplum kaynaklı enfeksiyonlarda CTX-M üreten mikroorganizmaların sayısında artış olmaktadır. Bu duruma neden olan mikroorganizmalar çoğunlukla üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli*'lerdir. Bu nedenle

toplumdan kazanılmış üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik yaklaşımında mevcut bu durum göz önüne alınmalıdır (5).

CTX-M beta-laktamazlar sıklıkla *K.pneumonia*, *E.coli*, tifoidal ve nontifoidal *Salmonella*, *Shigella*, *C.freundii*, *Enterobacter* spp. ve *S.marcescens*'te bulunabilmektedir (3). Günümüzde sayıları hızla artmakta olan CTX-M-tip GSBL'lerin tipi coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterebilmekle birlikte dünya genelinde en sık CTX-M-15 tespit edilmektedir (75). Ülkemizde de CTX-M beta-laktamazların sıklığı ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Öksüz ve ark.nın GSBL üreten izolatlarda yapmış olduğu çalışmada CTX-M beta-laktamaz oranları *K. pneumoniae* için %64.3, *E. coli* için %83.3 olarak bulunmuştur (103). HİTİT sürveyansında GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ya ait kan izolatlarında CTX-M %71.4, TEM %49.4, SHV %46.7 oranlarında saptanmıştır. Aynı çalışmada en sık rastalanan CTX-M-tip enzim ise %69.4 oranında CTX-M-15 olarak bulunmuştur (117). Açıkgöz ve ark. çalışmasında 153 *Shigella* izolatında GSBL üretimi araştırılmış ve beş *Shigella sonnei* izolatında CTX-M-3 tipi enzim bulunmuştur (118). Bahar ve ark. yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise bir *Salmonella enterica* serovar Virchow izolatında CTX-M-3 enzimi tespit edilmiştir (119).

CTX-M-tip enzimlerle ilgili bilinmesi gereken bir konuda bu enzime sahip Enterobacteriaceae üyesi mikroorganizma enfeksiyonlarının karbapenemlerle tedavisi sırasında, dış membran porin kaybına bağlı olarak karbapenem dirençli mutantların seçilebileceğinin bilinmesidir (111).

2.4.3.5. OXA Grubu

OXA-tip beta-laktamazlar oksasilini hidroliz etme yeteneklerinden dolayı bu isimle anılmaktadır (19). Bu grup enzimler Ambler moleküler sınıflamasında sınıf D, Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel sınıflamasında grup 2d'de yer almaktadır (5, 65). Oksasilin ve kloksasilini benzilpenisilinden %50'den fazla oranda hidroliz etme kapasitesine sahiptirler (19). Sıklıkla *P.aureginosa*'da bulunan enzimler olmalarına rağmen Enterobacteriaceae dahil birçok diğer Gram-negatif bakteride de bulunabilmektedir (3, 19, 97). En yaygın olan OXA-1 enzimi, *E.coli* izolatlarının %1-10'unda saptanmaktadır (19). Çoğu OXA-tip beta-laktamazların oksiiimino-sefalosporinlere karşı ihmal edilebilir etkisi bulunmaktadır (5). Ayrıca OXA-tip enzimler genellikle klavulanik asit ile zayıf olarak inhibe olmaktadır. Bu nedenle çoğu uzmanlar OXA-tip enzimleri GSBL olarak

nitelendirmemektedir (65). Fakat OXA-10 ve türevleri (OXA-11, OXA-14, OXA-16, OXA-17 ve OXA-28), OXA-13 ve türevleri (OXA-19 ve OXA-32) ve bazı diğer OXA enzimleri (örneğin; OXA-18 ve OXA-45) oksiiimino-sefalosporinlere karşı değişen derecelerde etkili olduklarından, bu enzimler OXA-tip GSBL'ler olarak kabul edilmektedir (5, 19). OXA-tip beta-laktamazların bazıları da (OXA-23, OXA-24 ve OXA-58) karbapenemaz aktivitesi gösterdiklerinden GSBL olarak kabul edilmemektedir (50, 51, 52). OXA-tip GSBL'ler, TEM-tip ve SHV-tip GSBL'lerde olduğu gibi dar spektrumlu ana enzimlerin aminoasit dizilerindeki nokta mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır (19, 97).

OXA-tip GSBL'lerin coğrafik yayılımı konusunda çok az sayıda epidemiyolojik veri mevcuttur. OXA-tip GSBL'lerin ilki olan OXA-11 enzimi ülkemizde Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'ndeki bir hastadan izole edilen *P.aureginosa* izolatında bulunmuştur (39, 65, 97). Yeni bir OXA-10 türevi olan OXA-28 ise Fransa'da bir *P.aureginosa* izolatında saptanmıştır (120). Yeni bir GSBL olan OXA-18 ve OXA-13 türevi olan OXA-19 Fransa'da *P.aureginosa* izolatlarında bulunmuştur (19, 121). Ülkemizde Aktaş ve ark. tarafından 49 seftazidim dirençli *P.aureginosa* izolatı üzerinde yapılan bir çalışmada %55 izolatta OXA-10 geni tespit edilmiştir (122).

2.4.3.6. PER Grubu

PER-tip GSBL'ler, TEM-tip ve SHV-tip GSBL'ler ile sadece %25-27 benzerliğe sahip enzimlerdir (19). PER-1 ilk olarak 1993 yılında Fransa'da bir Türk hastadan izole edilen *P.aureginosa*'izolatında tespit edilmiştir (123). Bu enzim penisilinler, sefotaksim, seftazidim ve aztreonamı hidroliz edebilmekle birlikte, karbapenemler ve sefamisinleri hidroliz edememektedir (19, 124). Enzim aktivitesi klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam tarafından iyi derecede inhibe edilmektedir (124).

bla_{PER-1} geni *Acinetobacter* spp. ve *P.aureginosa*'da yaygın olmakla birlikte Türkiye'den *Salmonella enterica* serovar Typhimurium ve *Providencia rettgeri*'den de izole edilmiştir (19, 124). Türkiye'de yoğun bakım ünitelerinde yakın zamanlı yapılan bir çalışmada seftazidim dirençli nozokomiyal *Acinetobacter* spp. ve *P.aureginosa* izolatlarında sırasıyla %32 ve %55 oranında PER-1 enzimi tespit edilmiştir (125). PER-1 üreten mikroorganizmalar Türkiye'de baskın olmasına karşın, İtalya'daki *P.aureginosa* salgını Türk hastalarla herhangi bir temas olmaksızın meydana gelmiştir (19, 124). Ayrıca hem PER-1, hemde VIM-2 karbapenemazı üreten *P.aureginosa* suşu İtalya'da tespit

edilmiştir (126). Bu birliktelik mikroorganizmayı, tüm beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençli hale getirebilmektedir (19, 124). PER-1 enzimi aynı zamanda İtalya'da *P.mirabilis* ve *A.faecalis*'te de tespit edilmiştir. GSBL üreten Enterobacteriaceae'larla ilgili yakın zamanlı çalışmalarda PER-1 enziminin enterobakterial izolatlarda da olduğunu ortaya çıkarmıştır. Örneğin Fransız üniversite hastanesinde 2002'de ve İspanya'da 2005'de yapılan çalışmalarda *P.stuartii* ve *P.mirabilis* suşlarında PER-1 enzimi gösterilmiştir. PER-1 üreten *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatları Fransa, Belçika ve Japonya'da tespit edilmiştir. Kore'de *Acinetobacter* spp.'lerde PER-1'in yüksek prevalansı gösterilmiştir (124). PER-1'in nokta mutant türevidir olan PER-3 Fransa'da *Aeromonas caviae*'de tespit edilmiştir (127).

PER-1 ile %86 aminoasit benzerliğine sahip olan PER-2 enzimi 1996 yılında Arjantin'de *Salmonella enterica* serovar Typhimurium suşunda bulunmuştur. Daha sonraları *Salmonella enterica* serovar Senftenberg, *K.pneumoniae*, *E.aerogenes*, *E.cloacae*, *V.cholerae* ve son zamanlarda da *A.baumannii* olmak üzere diğer Gram negatif bakterilerde saptanmıştır. Bu raporlar Arjantin, Uruguay ve Bolivya'dan bildirilmiştir. PER-1 enzimi Türkiye ve Kore'den sıklıkla bildirilmesine karşın, PER-2 sadece Güney Amerika'dan bildirilmiştir (124).

2.4.3.7. GES Grubu

GES-tip GSBL'ler (ayrıca IBC olarak ta adlandırılmaktadır) *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* gibi Gram negatif çomaklarda giderek artan oranda rapor edilmektedir (124). GES-1 ilk olarak Fransa'da neonatal bir hastadaki *K.pneumoniae* izolatında tanımlanmıştır (78). GES-1 enzimler penisilinler ve genişlemiş-spektrumlu sefalosporinlere karşı hidrolitik etkili, sefamisinler ve karbapenemlere etkisiz enzimlerdir. Beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmektedirler. Bu enzimatik özellikleri diğer Ambler sınıf A GSBL'lere benzemektedir (5, 124). Çoğu GSBL'den farklı olarak GES-1 enzimler aztreonamı hidroliz etmemektedir (124). GES-2, GES-1'deki Gly170Asn yerdeğişimi sonucu oluşan bir enzimdir (79). Karbapenemlere karşı artmış, oksiminosefalosporinlere ise azalmış etkisi bulunmaktadır. GES-2 enzimleri beta-laktamaz inhibitörlerince zayıf bir şekilde inhibe edilmektedir. Gly170Ser yer değişimi sonucu tanımlanan GES-4, GES-5 ve GES-6 enzimleri karbapenemleri yavaş olarak hidrolize edebilmekte ve beta-laktamaz inhibitörlerince zayıf olarak inhibe edilebilmektedir. Ayrıca

söz konusu aminoasit değişimi GES-4 enziminin sefamisinlere karşı hidrolitik etkisini arttırmaktadır (5, 124).

Son yıllarda farklı integronlar üzerinde kodlanan, panrezistans izolatlar bildirilmiştir. Bunlardan GES-1 ve VIM-11 karbapenemaz üreten *P.aeruginosa* Yunanistan'da, GES-7 ve VIM-2 karbapenemaz üreten *E.coli* Arjantin'de tespit edilmiştir (124).

2.4.3.8. Diğer GSBL'ler

SFO, BES, BEL, TLA ve VEB enzimleri de GSBL grubu enzimler içinde yer alan diğer enzimlerdir (5, 6, 19, 124).

SFO-1, 1988 yılında Japonya'da *E.cloacae* izolatında bulunmuştur. SFO-1, sefotaksimi çok etkili bir şekilde, seftazidimi ise zayıf olarak hidroliz etmektedir. Sefamisinler ve karbapenemleri hidroliz etmemektedir. Aktiviteleri klavulanik asit ve imipenem ile inhibe olmaktadır. SFO-1 enzimin önemli bir özelliği de plazmid üzerinde kodlanması ve imipenem tarafından yüksek seviyede indüklenebilmesidir. Bu plazmidler aynı zamanda sınıf C beta-laktamazlara benzer tarzda beta-laktamaz indüksiyonu için gerekli olan *ampR* genini de içermektedir. Ancak SFO-1, sınıf C beta-laktamazlardan farklı olarak sefamisinleri hidroliz edememekte ve klavulanik asit ile güçlü bir şekilde inhibe olmaktadır (124).

BES-1, 1996 yılında Brezilya'da *S.marcescens* suşunda saptanmıştır. Aztreonama ve seftazidimden ziyade sefotaksime karşı yüksek seviyede direnç göstermektedir. Sefotaksime karşı aktivitesi CTX-M enzimlere benzemektedir. BES-1 klavulanik asit tarafından iyi derecede inhibe edilirken, tazobaktam tarafından zayıf olarak inhibe edilmektedir. *bla_{BES-1}* geni plazmid tarafından kodlanmaktadır (124).

BEL-1, 2004 yılında Belçika'da *P.aeruginosa* suşunda tespit edilmiştir. BEL-1 enzimi diğer Ambler sınıf A GSBL'ler ile zayıf olarak ilişkilidir (örneğin; GES-1 GSBL'ler ile %50, CTX-M grup ile %8, BES-1 ile %36 oranında aminoasit benzerliği). BEL-1, çoğu genişlemiş-spektrumlu sefalosporinleri ve aztreonamı önemli derecede hidroliz edebilmektedir. Aktivitesi klavulanik asit, sefoksitin, moksolaktam ve imipenem tarafından iyi derecede inhibe edilmektedir. Tazobaktam ise BES-1'de olduğu gibi zayıf bir inhibitördür. *bla_{BEL-1}* geni kromozomda lokalizedir (124).

TLA-1, 1993 yılında Meksika'da *E.coli* izolatında saptanmıştır. Bu enzim sefotaksim, seftazidim, sefepim ve aztreonamı hidroliz edebilmekle birlikte, imipenem ve sefoksitini

hidroliz edememektedir. Tazobaktam tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilirken, daha az derecede klavulanik asit ve sulbaktam tarafından inhibe edilmektedir. *bla*_{TLA-1} geni plazmid üzerinde lokalizedir. Aminoasit dizilişi *Chryseobacterium meningosepticum*'un kromozomal sınıf A beta-laktamazı olan CME-1 ile %50, plazmid kaynaklı VEB ve PER enzimleri ile %40 oranında benzerliğe sahiptir. Son yıllarda Meksika'da hem SHV-5 hem de TLA-1 geni taşıyan *K.pneumoniae*'lar tarafından oluşturulan nozokomiyal bakteremi ve üriner sistem enfeksiyonları bildirilmektedir (124).

TLA-2, 2002 yılında Almanya'da tiplendirilememiş bir bakteri suşundan elde edilmiştir. TLA-2 enzimi, *Chryseobacterium gleum*'un CGA-1'i ile %52, *E.coli*'nin TLA-1'i ile %51 aminoasit benzerliğine sahip olan sınıf A beta-laktamazdır. Plazmidler tarafından kodlanan TLA-2'nin çoğu sefalosporinlere karşı iyi derecede katalitik etkisi varken, penisilinlere karşı katalitik etkisi bulunmamaktadır (124).

VEB-1, ilk defa 1996 yılında Vietnam'daki bir hastadan izole edilen *E.coli* suşunda saptanmıştır. *bla*_{VEB-1} geni plazmid ve integronda lokalizedir. PER-1 ve PER-2 ile yüksek oranda (%38) aminoasit benzerliğine sahiptir. Seftazidim, sefotaksim ve aztreonama yüksek seviyede direnç göstermektedir. Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam ile eşit şekilde inhibe olmaktadır. Ayrıca moksolaktam, imipenem ve sefoksitin ile de inhibe edilebilmektedir. Genişlemiş-spektrumlu sefalosporinlere karşı olan aktivite genelde çok yüksek olmakla birlikte, penisilinlere karşı hidrolitik aktiviteleri çok daha düşüktür. *bla*_{VEB-1} geni ilk keşfinden sonra Tayland'da iki *P.aeruginosa* izolatında da saptanmıştır. Tayland ve Vietnam'da yapılan birkaç epidemiyolojik çalışmada seftazidim dirençli Enterobacteriaceae ve *P.aeruginosa* izolatlarında *bla*_{VEB-1} pozitifliği sırasıyla %40 ve %80 oranlarında bulunmuştur. VEB üreten izolatlar ayrıca Kuveyt, Çin, Hindistan ve Bangladeş'de *P.aeruginosa* izolatlarında; Fransa, Belçika ve Arjantin'de *A.baumannii* izolatlarında; Cezayir'de *P.stuartii* izolatlarında; Fransa'da *E.cloacae* ve *Achromobacter xylosoxidans* izolatlarında ve Kanada'da *E.coli* izolatlarında tespit edilmiştir. VEB-1 değişik diğer direnç genleriyle de ilişkili olabilmektedir. Plazmid aracılıklı kinolon direnci belirleyicisi olan *qnrA* ve *bla*_{VEB-1} geni arasındaki ilişki enterobakterial izolatlarda Fransa, Türkiye, Tayland ve Kanada'da saptanmıştır. Bu ilişki VEB-1 beta-laktamaz üreten izolatlardaki genişlemiş-spektrumlu beta-laktamlara ve kinolonlara karşı rastlanılan direnç beraberliğini izah edebilmektedir (124).

2.4.4. GSBL Tanı Yöntemleri

GSBL üreten mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlar, genişlemiş-spektrumlu sefalosporinler veya aztreonam ile tedavi edildiğinde, sorumlu mikroorganizmalar antibiyotik duyarlılık testlerinde bu antimikrobiyal ajanlara duyarlı gözükse bile tedavi başarısızlığı ile sonuçlanabilmektedir. Ek olarak GSBL üreten mikroorganizmalarla kolonize ve enfekte olan hastalar, hastane bulaşını önlemek amacıyla temas önlemleri altına alınmalıdırlar. Bu nedenlerden dolayı klinik laboratuvarlarda GSBL üreten mikroorganizmalar mutlaka belirlenmelidir (5).

GSBL'lerin tanı yöntemleri başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Bunlardan ilki GSBL enzimlerinin farklı sefalosporinleri hidroliz etme yeteneğini belirleyen ve moleküler olmayan tekniklerin kullanıldığı fenotipik yöntemlerdir. Diğeri ise GSBL üretiminden sorumlu geni belirleyen ve moleküler tekniklerin kullanıldığı genotipik yöntemlerdir. Fenotipik yöntemler; kolay uygulanabilmeleri, ucuz olmaları ve çoğu otomatize duyarlılık sistemleriyle birleşmiş halde olmalarından dolayı klinik tanı laboratuvarlarında sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Ancak fenotipik yöntemler GSBL üretiminden sorumlu spesifik enzimler arasında ayırım yapamamaktadır. Moleküler yöntemler ise GSBL üretiminden sorumlu spesifik genleri belirleyebilmektedir. Ayrıca bakteri ile kültür yapmaksızın direk olarak klinik örnek üzerinden çalışabilme imkanı vermekte ve düşük-düzye direnç saptayabilmektedir (4).

2.4.4.1. Fenotipik Yöntemler

Amerika Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü [US Clinical and Laboratory Institute (CLSI)] ve İngiltere Sağlık Koruma Ajansı [UK Health Protection Agency (HPA)] Enterobacteriaceae üyeleri içinde özellikle *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Proteus* spp. için GSBL tarama testleri yapılmasını önermektedir (4, 5). HPA rehberleri ilave olarak *Salmonella* spp. gibi diğeri türler içinde GSBL tarama testleri yapılmasını önermektedir (4). CLSI tarafından önerilen yöntemde GSBL tespiti iki aşamalıdır. Birinci aşamada Başlangıç Tarama Testi (BTT), ikinci aşamada ise Fenotipik Doğrulama Testi (FDT) yapılmalıdır (5, 19). BTT'de sefpodoksim, seftazidim, seftriakson, sefotaksim ve aztreonamın birden fazlasına olan duyarlılık disk difüzyon ve dilüsyon yöntemleri kullanılarak değerlendirilmektedir. Test edilen bir veya daha fazla antibiyotiğe karşı duyarlılıkta azalma saptanması GSBL üretimini gösterebileceğinden FDT'i yapılmalıdır (5). CLSI kriterlerine

göre BTT'de *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *K.oxytoca*'da GSBL için anlamlı olarak kabul edilecek olan disk difüzyon inhibisyon zon çapı ölçüm değerleri ve MİK değerleri tablo-2'de gösterilmiştir. CLSI'ye göre *P.mirabilis* için GSBL taraması sadece klinik olarak anlamlı ise (örneğin; bakteremi izolatu) önerilmektedir. *P.mirabilis* için disk difüzyon inhibisyon zon çapı ölçüm değerleri ise sefpodoksim için ≤ 22 mm, seftazidim için ≤ 22 mm ve sefotaksim için ≤ 27 mm olarak önerilmektedir (128).

Tablo 2. *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *K.oxytoca* için GSBL tarama testi kriterleri (CLSI'ye göre aşağıda belirtilen zonlar GSBL üretimini gösterebilir.)

Antibiyotik	Disk Difüzyon Zonu (mm)	MİK (µg/ml)
Sefpodoksim	≤ 17	≥ 8
Seftazidim	≤ 22	≥ 2
Aztreonam	≤ 27	≥ 2
Sefotaksim	≤ 27	≥ 2
Seftriakson	≤ 25	≥ 2

FDT'leri indikatör bir sefalosporin ve/veya monobaktam ile bir beta-laktamaz inhibitörünün (genellikle klavulanik asit) arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır (76). Sık olarak kullanılan FDT'leri; kombinasyon disk yöntemi, çift disk sinerji yöntemi, broth mikrodilüsyon yöntemi ve E-test yöntemidir (5, 19). Ancak değerlendirilen izolat ek olarak AmpC beta-laktamaz veya metallo-beta-laktamaz gibi klavulanik asit ile inhibe edilemeyen bir beta-laktamazı da ürettiği takdirde bu testlerin duyarlılığı zayıflar (örneğin; *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. izolatları). Bu durumun üstesinden gelmek için sefepim ile çift disk yöntemi, kromojenik agar, üç boyutlu yöntemler, farklı beta-laktamları (örneğin; sefepim) kullanan mikrodilüsyon yöntemleri ve metallo-beta-laktamazları inhibe etmek için EDTA eklenmesi gibi birçok yöntem de tanımlanmıştır. Bu yöntemlerin çoğu teknik olarak zahmetli ve yorumlanması zor testlerdir. Bu nedenle *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. gibi bakterilerde GSBL'nin belirlenmesi sınırlı olmaktadır (4, 76).

2.4.4.1.1. Sefalosporin/klavulanik asit kombinasyon diskleri

Sefotaksim (30 µg) veya seftazidim (30 µg) disklerinin klavulanik asit ile (10 µg) ve klavulanik asit olmaksızın kullanımı temeline dayanmaktadır (19). Bu yöntemde sefalosporin diskleri ve onlara ait sefalosporin/klavulanik asit diskleri arasındaki zon çapı farklılığı değerlendirilmektedir. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon çapı, klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki zon çapına kıyasla $\geq 50\%$ veya $\geq 5\text{mm}$ daha genişse izolat GSBL üretimi açısından pozitif olarak kabul edilmektedir (Resim-1) (5, 19, 129). Ancak testin duyarlılığını geliştirmek için seftazidim ve sefotaksim her ikisini de kullanarak doğrulama testini gerçekleştirmek önemlidir. Yalnız seftazidim kullanımı CTX-M tipi GSBL üreten organizmaların tespitinde yetersiz kalmaktadır (5, 19, 130).

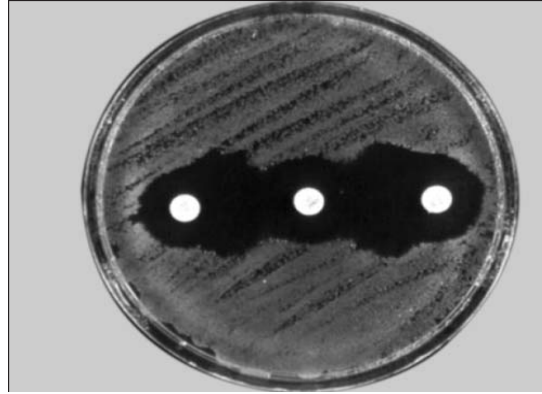


Resim 1. Kombinasyon disk testi. Tek başına sefotaksim ve seftazidim diskleri, karşılıklarında klavulanik asit ile kombine diskler (CTX, sefotaksim; CAZ, seftazidim; CVA, klavulanik asit)

2.4.4.1.2. Çift disk sinerji testi (ÇDST)

Bu yöntemde Mc-Farland 0.5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton agar plağına yayılır. Disk merkezinden merkezine birbirlerinden 30 mm uzaklıkta olacak şekilde sefotaksim (30 µg) içeren bir disk ve amoksisilin/klavulanik asit (20 µg/10 µg sırasıyla) içeren bir disk agar üzerine yerleştirilir. 18-20 saat 35 °C'de inkübasyondan sonra, inhibisyon zonunun sefotaksim diski çevresinde amoksisilin/klavulanik asit diskine doğru genişlemesi GSBL üretimini gösterir (Resim-2). Ayrıca diğer oksiminino-beta-laktamları (seftriakson, seftazidim veya aztreonam) içeren disk sefotaksim diskinin yerine kullanılabilir. Böylece ÇDST'nin duyarlılığıda artırılmış olmaktadır. Eğer GSBL üretiminden yüksek derecede şüphelenildiği halde ÇDST negatif ise disk uzaklığının ayarlanması önerilmektedir. ÇDST'nin avantajlarından

biride AmpC üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinde de (örneğin; *Enterobacter* spp., plazmid aracılıklı AmpC salgılayan *K.pneumoniae*) kullanılabilmesidir. Ancak bu durumda indikatör sefalosporin olarak AmpC beta-laktamazı hidrolizine karşı dayanıklı olan sefepim kullanılmalıdır (5, 129).



Resim 2. Çift disk sinerji testi (Solda, sefotaksim diski 30 µg; ortada, amoksisilin/klavulanik asit diski 20 µg+10 µg; sağda, seftazidim diski 30 µg)

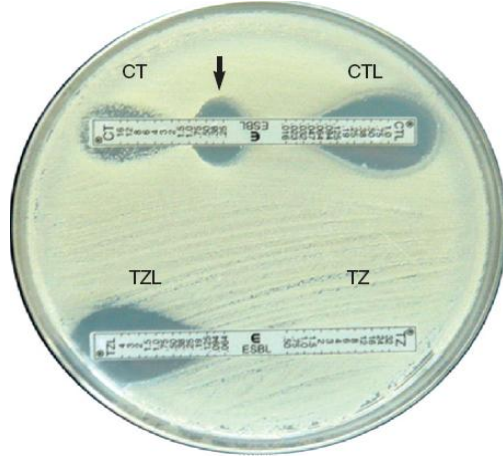
2.4.4.1.3. Broth mikrodilüsyon yöntemi

Bu yöntemde seftazidim (0.25-128 µg/ml), seftazidim/klavulanik asit (0.25/4-128/4 µg/ml), sefotaksim (0.25-64 µg/ml) ve sefotaksim/klavulanik asit (0.25/4-64/4 µg/ml) kullanılarak mikrodilüsyon ölçümler yapılmaktadır. Sefotaksim ve seftazidimin MİK değerleri hem tek başına hem de klavulanik asit varlığında saptanmaktadır. Klavulanik asit varlığında, MİK değerlerinde 8 kat azalma görülmesi GSBL üretimi göstergesi olarak kabul edilmektedir (3, 5, 19).

2.4.4.1.4. E-test yöntemi

Seftazidim (TZ)/seftazidim/klavulanik asit (TZL) GSBL E-testi (AB biodisk, Solna, Sweden); bir ucunda seftazidim (MİK test aralığı 0.5-32 µg/ml), diğer ucunda seftazidim/klavulanik asit (MİK test aralığı 0.064-4 µg/ml) içeren plastik striplerdir. Aynı şekilde sefotaksim (CT) (MİK test aralığı 0.25-16 µg/ml) ve sefotaksim/klavulanik asit (CTL) (MİK test aralığı 0.016-1 µg/ml) içeren E-testlerde mevcuttur (5, 19). Yine son zamanlarda özellikle AmpC beta-laktamaz üreten organizmalarda GSBL üretimini doğrulamak için sefepim (PM) ve sefepim/klavulanik asit (PML) içeren E-testlerde kullanılmaktadır (5). GSBL doğrulama amaçlı kullanılan E-test yönteminin duyarlılığı %87-100, özgüllüğü %95-100 olarak bildirilmektedir. Klavulanik asit varlığında

sefalosporin MİK'lerinde ≥ 8 kat azalma olması GSBL varlığını göstermektedir (19). Ayrıca striplerde klavulanik asitin diğer tarafa da difüze olması nedeniyle CTL, TZL veya PML gradientinin altında “fantom zon” görülebilmektedir. Fantom zon sefalosporin MİK değerinin okunmasına engel olabilmektedir ve bu zonun görülmesi de GSBL göstergesi olarak kabul edilmektedir (Resim-3) (5, 19).



Resim 3. Pozitif GSBL E-test. MIC değeri CT>16 mg/L, CTL 0.064 mg/L, TZ>32 µg/ml ve TZL 0.25 µg/ml. Siyah okla gösterilen bölge ‘fantom zon’

2.4.4.1.5. Otomatize yöntemler

Bu yöntemlerin başlıcaları Vitek 2 (bioMerieux, Marcy l’Etoile, France) ve BD Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) otomatize sistemleridir. Her iki sisteme de GSBL doğrulanması için tasarlanmış özel paneller yerleştirilerek ölçümlerin yorumlandığı bilgisayarlı uzman sistemler elde edilebilmektedir. Eğer uzman sistem tarafından GSBL üretimi gösterilirse, tüm penisilinlere, sefalosporinlere ve aztreonama duyarlılık bu ilaçlardan elde edilen MİK değerlerine bakmaksızın dirençli olarak görüntülenmektedir (5).

Birkaç çalışmada GSBL üreten organizmaların tespitinde otomatize sistemlerin performansı değerlendirilmiştir. Vitek 2 sisteminin değerlendirildiği çalışmalarda, Leverstein-van Hall ve ark. yüksek oranlarda şüpheli test sonuçları bulmuşken; Livermore ve ark. referans yöntemlerle uyuma oranını %90’ın üzerinde bulmuştur (131, 132). Thomson ve ark. çalışmalarında Vitek 2 ve Phoenix sistemlerinin karşılaştırmasını yapmış olup, her iki sistemde GSBL tespiti için duyarlılık oranları sırasıyla %91 ve %96 olduğu saptamıştır (133). Trevino ve ark.nın yapmış olduğu benzer bir çalışmada da duyarlılık

oranları Vitek 2 sisteminde %99.5, Phoenix sisteminde %95.3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada sistemlerin uzman sistem olarak kullanımında ise duyarlılık oranlarının benzer olduğu ve %100'lere ulaştığı saptanmıştır (134).

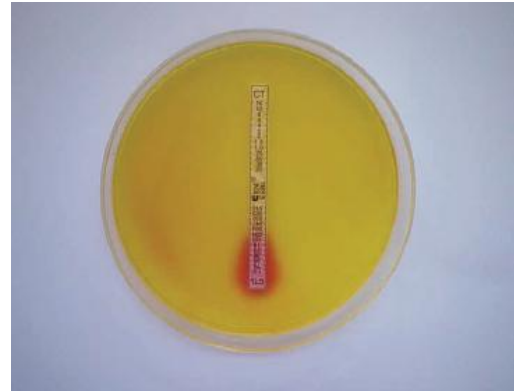
2.4.4.1.6. Üç boyutlu test

Bir beta-laktamaz inhibitörünce beta-laktamazların inaktivasyonu esasına dayanmaksızın, genişlemiş-spektrumlu sefalosporinlerin veya aztreonamın GSBL ile indüklenmiş inaktivasyonunu gösteren bir yöntemdir (19). Thomson tarafından geliştirilen bu testte organizma Mueller-Hinton agar plağına yayılır. Plağın ortasına yakın tarafta ve kullanılacak antibiyotik disklerinden 3 mm uzakta olacak şekilde besiyeri daire şeklinde kesilir. Test organizması süspansiyonundan 10^9 - 10^{10} cfu/ml yoğunluğunda bakteri alınarak kesilen besiyeri yarığa doldurulur. Seftazidim (30 µg), sefotaksim (30 µg) ve aztreonam (30 µg) diskleri bu yarıktan 3 mm uzakta olacak şekilde yerleştirilir. Yarığa bakan tarafta inhibisyon zonlarının dairesel biçimde bozulması, kesintiye uğraması veya daralması GSBL üretimini göstermektedir (135). Üç boyutlu test, çift disk sinerji testine göre duyarlılığı daha düşük bir yöntemdir (19).

2.4.4.1.7. Kromojenik agar

Bu yöntemde chromID ESBL (ESBL-Bx; bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) kromojenik agar besiyerleri kullanılmaktadır. GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların olası identifikasyonu yapılabilmektedir. Örnekler kromojenik agar besiyerine ekilerek 24-48 saat inkübe edilmektedir. Kolonilerin renk değişimlerinin yorumlandığı bu yöntemde *E. coli* kolonileri pembe/bordo, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. kolonileri mavi/yeşil, *Proteus* spp. kolonileri kahverengi olarak görülebilmektedir (Resim-4). Yöntemin duyarlılığı 24 saatlik inkübasyonda %88 iken, 48 saatlik inkübasyonda %94'lere yükselmektedir (136).

Quicolor agar (QC agar) (Salubris Inc., Massachusetts, USA) diğer bir kromojenik agar besiyeri ortamıdır. Üreyen bakterilerin metabolik aktivitesine bağlı olarak renk değişiminin yorumlandığı bu yöntemde 4-6 saat içinde hızlı sonuç alabilmek mümkün olabilmektedir. QC agar için kırmızıdan sarıya renk değişimi bakteriyel üremenin belirtisi olarak kabul edilmektedir. QC agar ile E-test ve disk difüzyon kullanılarak 4-6 saat içerisinde hızlı ve güvenilir olarak GSBL tespiti yapılabilmektedir (Resim-5) (137).



Resim 4. Kromojenik agar besiyeri *E.coli* kolonileri (solda)

Resim 5. QC agarda GSBL pozitif izolat E-test ile (sağda)

2.4.4.1.8. Boronik asit ile tespit yöntemi

Bu yöntemde antibiyotik içeren disklerle (seftazidim, sefotaksim, seftazidim/klavulanik asit, sefotaksim/klavulanik asit) 3-aminofenil boronik asit eklenmektedir. GSBL üreten organizmaların belirlenmesinde boronik asit eklenmesinin AmpC beta-laktamazları inhibe edici etkisi olması nedeniyle kombinasyon disk yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırdığı bildirilmektedir (5).

2.4.4.2. Genotipik Yöntemler

TEM ve SHV enzimleriyle ilişkili klinik bir izolatta spesifik GSBL olup olmadığını belirlemek karmaşık bir işlemdir. GSBL'lerin tespiti için kullanılan genotipik yöntemlerin temelini *bla*_{TEM} ve *bla*_{SHV} genlerinin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tabanlı amplifikasyonu oluşturmaktadır. Ancak GSBL olmayan ana enzimler (örneğin; TEM-1, TEM-2 yada SHV-1) ile bu enzimlerin aktif bölgelerindeki nokta mutasyonlar sonucu oluşan GSBL enzimleri (örneğin; TEM-3, SHV-2 gibi) arasında ayırım yapabilmek için ek moleküler teknikler gereklidir. Bu ek tekniklerden en önemlisi oligonükleotid primerlerinin kullanıldığı nükleotid dizi analizidir (4, 76). Ayrıca nükleotid dizi analizi kullanmayan diğer teknikler arasında restriction fragment length polymorphism (RFLP) PZR, single-strand conformational polymorphism (SSCP) PZR, ligaz zincir reaksiyonu (LZR), restriction site insertion PZR ve real-time PZR bulunmasına rağmen, PZR amplifikasyonunu takiben nükleotid dizi analizi yöntemi *bla*_{TEM} ve *bla*_{SHV} genlerinin spesifik nokta mutasyonlarının saptanmasında halen altın standarttır (4).

GSBL nedeni olabilecek farklı nokta mutasyonlarının çeşitliliğinden dolayı GSBL'lerin TEM ve SHV tiplerinin saptanmasında kullanılan genetik yöntemler oldukça karmaşıktır. Ancak yakın zamanda geliştirilen yeni moleküler tekniklerden olan microarray ve rapid-cycle sequencing yöntemlerinin, tanı laboratuvarları için genotip tespitini daha kolay ve ucuz hale getirmesi beklenmektedir (4).

GSBL üreten bir izolatta nükleotid dizin analizi yapılmaksızın spesifik CTX-M üretimi açısından uygulanan PZR amplifikasyonu, bu fenotipten genellikle *bla*_{CTX-M} geninin sorumlu olduğuna dair yeterli kanıtları verebilmektedir. Bu durum GSBL'lerin TEM ve SHV tiplerine benzememektedir. Yakın zamanda yapılan birkaç çalışmada GSBL pozitif organizmalarda farklı *bla*_{CTX-M} genlerinin varlığını saptamak için hızlı moleküler tarama yaklaşımları da tanımlanmıştır. Bunlar; grup spesifik CTX-M beta-laktamaz genlerini çoğaltmak için dört takım primer kullanan PZR ölçümü, CTX-M beta-laktamazların farklı gruplarının çoğuna spesifik DNA fragmanlarının amplifikasyonu, dupleks PZR, multipleks PZR, real-time PZR, pyrosequencing ve reverse-line hibridizasyon yöntemini içermektedir. Moleküler teknikler toplum ve hastane kaynaklı CTX-M üreten çok sayıda mikroorganizmanın taranması, izlenmesi ve yayılımlarının görüntülenmesi için çok önemli rol oynamaktadır (4). Ayrıca teknik zorluklara rağmen genotipik yöntemlerle GSBL tipinin belirlenmesi epidemiyolojik çalışmalar için yararlı olmaktadır (76).

2.4.5. GSBL İlişkili Enfeksiyonların Risk Faktörleri ve Klinik Önemi

GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyonlar sadece SHİE'de değil, toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda da önemli bir sağlık sorunu olmaktadır. Toplum kaynaklı GSBL ilişkili enfeksiyonlar çoğunlukla CTX-M-tip GSBL üreten *E.coli*'ler tarafından oluşturulmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonları bu durumda görülen ana klinik sendromdur. Çoğunlukla üriner sistem ve biliyer sistem kaynaklı olmak üzere kan dolaşımı enfeksiyonları da görülebilmektedir (76). Toplum kaynaklı GSBL ilişkili enfeksiyonlarla ilgili yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında; ileri yaş, kadın cinsiyet, diabetes mellitus, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, öncesinde üriner sisteme cihaz uygulanmış olması, klinikte ayaktan hasta takibi yapılmış olması ve öncesinde aminopenisilinlerin, sefalosporinlerin veya florokinolonların kullanılmış olması bu enfeksiyonlar için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (138). Bu bulgular toplum kaynaklı GSBL ilişkili enfeksiyonların temelinde sağlık hizmetleriyle ilişkili olup olmadığını gündeme

getirmektedir. Bir başka vaka-kontrol çalışmasında ise toplum kaynaklı hastalarda GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonları için diabetes mellitus, öncesinde kinolon kullanımı, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, öncesinde hastanede yatış ve ileri yaş bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (139). Günümüzde toplum kaynaklı enfeksiyonların bildirimleri artmakta olup, toplumdaki vaka grupları aynı ailenin üyeleri arasında görülebilmektedir (19, 76). İlave olarak toplumdaki sağlıklı bireylerde GSBL'lerin fekal taşıyıcılığı önemli oranda bildirilmektedir. GSBL üreten mikroorganizmaların besin zinciri aracılığı ile hayvan kaynaklarından insanlara aktarımı veya bu mikroorganizmaların hastadan hastaya aktarımı GSBL'lerin toplumda yayılmasına katkıda bulunmaktadır (140).

GSBL üreten organizmaların neden olduğu SHİE'de çalışmalar çoğunlukla *K.pneumoniae*'den bahsetmektedir. Bu durumda görülen klinik sendromlar genel olarak respiratuvar sistem, yara, üriner sistem, kan dolaşımı ve intraabdominal enfeksiyonlardır. Hastanede yatan hastalarda GSBL üreten mikroorganizmaların enfeksiyonu veya kolonizasyonu için risk faktörleri birçok çalışmada araştırılmıştır (4, 19, 76, 141). Özellikle hastanede veya yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalma, klinik durumun ciddiyeti, çeşitli tipte kalıcı kateter uygulanması, belirli tiplerde invaziv işlemler ve cerrahi girişimlerin uygulanması, renal replasman tedavisi veya mekanik ventilasyon desteği sağlanmış olması SHİE'de GSBL üreten mikroorganizmaların izolasyonu ile ilişkili olabilmektedir (76, 142). GSBL üreten *E.coli*'lerin etken olduğu nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında risk faktörlerinin araştırıldığı yakın zamanlı bir çalışmada ise öncesinde oksimino-beta-laktam antibiyotik kullanımı, hastanede yatış süresi ve organ transplantasyonu öyküsü bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (141).

SHİE'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, epidemik suşların sporadik olanlarla bir arada bulunabileceği ve birden fazla predominant klonun da görülebileceği tespit edilmiştir. Ayrıca klonal ilişkisi olmayan izolatlarda GSBL'nin aynı tiplerinin görülebileceği veya aynı klonal kaynaklı izolatların GSBL'lerin farklı tiplerini kodlayabileceği tanımlanmıştır. Bu gözlemler GSBL genlerinin mobil genetik elemanlar aracılığıyla horizontal yayılımına bağlanmaktadır (76).

GSBL ilişkili enfeksiyonların klinik etkisi çoğunlukla hastanede yatan ve kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda çalışılmıştır. Bu açıdan GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatlarının oluşturduğu kan dolaşımı enfeksiyonları GSBL üretmeyen izolatlarla karşılaştırıldığında ampirik başlanan antibiyotikler etkisiz kalabilmekte ve uygun

antimikrobiyal tedavinin başlanmasında gecikmeler olabilmektedir. Bu nedenle *K.pneumoniae* veya *E.coli*'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında GSBL üretimiyle ilgili mortalite artışları görülebilmektedir (19, 76, 143).

2.4.6. GSBL İlişkili Enfeksiyonların Tedavisi

GSBL'lerin penisilinler, sefalosporinler (sefamisinler hariç) ve aztreonamı hidroliz edebilme yeteneğinden dolayı, GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda antibiyotik seçenekleri sınırlı olmaktadır (5, 76). Buna katkıda bulunan bir başka sebepten GSBL üreten izolatların florokinolonlar ve aminoglikozidler gibi diğer çeşitli antibiyotik sınıflarına da yüksek oranda direnç göstermeleridir (5). CLSI, GSBL üreten *E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* ve *P.mirabilis*'te in-vitro duyarlılık sonuçlarına bakılmaksızın penisilinlere, gerçek sefalosporinlere ve aztreonama dirençli olarak bildirilmesini önermektedir (76).

GSBL üreten enfeksiyonların tedavisiyle ilgili olarak dikkat edilmesi gereken bir konu da bakterilere karşı in-vitro etkili bir ajan seçilmesine rağmen, hastalarda klinik etkinin garanti edilememesidir. GSBL üreten bakterilere karşı bazı beta-laktamların in-vitro duyarlı olmasına rağmen klinik etkide azalma birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu durum test edilen bakterinin inokulum miktarının artması ve bunun sonucunda MİK değerlerinde yükselme ile açıklanabilen inokulum etkisi olarak tanımlanmıştır (4, 5, 19, 76). Bir başka ifade ile inokulum etkisi, GSBL üreten bakterinin in-vitro koşullarda kullanılan yoğunluklarda hidroliz edemediği beta-laktamları bakteri yoğunluğunun arttığı durumlarda inaktive etmesidir (144). Bu etki sefalosporinler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (örneğin; piperasilin/tazobaktam) ve daha az olarak florokinolonlarda tanımlanmıştır (4).

Sefoksitin ve sefotetanı içeren sefamisinler GSBL üreten Enterobacteriaceae üyelerinin hidrolizine karşı dayanıklıdır. Ancak tedavi sırasında bazı izolatların dış membran proteinlerini kaybetmelerinden dolayı bu antibiyotiklere karşı oluşabilecek direnç göz önünde bulundurulmalıdır (4, 5, 19).

GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların sefalosporinlerle tedavisi in-vitro duyarlılık test sonuçlarına bakılmaksızın önerilmemektedir (5, 19). Buna rağmen TEM ve SHV-tip GSBL üreten organizmalar sefepime karşı genellikle duyarlı olmasına rağmen bu antibiyotiğe karşı inokulum etkisi görülebilmektedir. Bu durum in-vitro

duyarlılık ve klinik sonuçlar arasında tutarsızlığa neden olabilmektedir (5). Bu nedenle GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda sefepim ilk seçenek tedavi olarak kullanılmamalıdır. Buna rağmen eğer sefepim kullanılacaksa MİK değeri <2 $\mu\text{g/ml}$ olan mikroorganizmalarda yüksek dozda (her sekiz saatte bir 2 gram) kullanılmalıdır (6, 19). Sefepim ve amikasin arasında in-vitro sinerji elde edilebilir (19).

GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar için, diğer antimikrobiyal ajan sınıflarına karşı görülen direnç bu enfeksiyonların tedavisini kısıtlayan diğer bir önemli faktördür. Bu durum florokinolonlar, aminoglikozidler, tetrasiklinler (glisilsiklinler hariç) ve trimetoprim/sulfametoksazol de görülmektedir (76).

Tüm bu sorunların sonucu olarak, GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar tarafından oluşturulan ciddi enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler halen ilk seçenek tedavi olmayı sürdürmektedir (4-6, 19).

2.4.6.1. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları

Beta-laktamaz inhibitörlerinin inhibitör etki derecesi, inhibitörün ve GSBL'nin tipine göre farklılık göstermektedir. Bu bakımdan tazobaktam, klavulanik asit ile karşılaştırıldığında CTX-M-tip GSBL'lere karşı daha güçlü etkiye sahiptir. TEM ve SHV-tip GSBL inhibisyonuna karşı ise tazobaktam ve klavulanik asit, sulbaktama göre daha güçlü bulunmuştur (76). Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (örneğin; amoksisilin/klavulanik asit ve piperasilin/tazobaktam) GSBL üreten mikroorganizmalara karşı etkili ajanlar olmalarına rağmen, diğer direnç mekanizmalarının bir arada bulunması nedeniyle bu ilaçlara da direnç geliştirebilmektedir. Çoğunlukla SHV-tip GSBL üreten izolatlarda görülmek üzere piperasilin/tazobaktam ile inokulum etkisinin görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (5). Ayrıca mikroorganizmalarda GSBL olmayan beta-laktamazların aşırı üretimi ve porin kaybı olması gibi durumlarda beta-laktamaz inhibitörlerinin etkileri azalmaktadır (19). Tüm bu nedenler GSBL üreten Enterobacteriaceae'lara bağlı gelişen ciddi enfeksiyonlarda, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin ilk seçenek tedavi seçeneği olmasını engellemektedir (5, 19, 76). Buna rağmen üriner sistem enfeksiyonlarında duyarlılığa bakılmaksızın, $\text{MİK} \leq 16/4$ $\mu\text{g/ml}$ olduğunda piperasilin/tazobaktam etkili olabilmektedir (6). Diğer bir önemli husus ise toplum kaynaklı GSBL ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında amoksisilin/klavulanik asitin etkili bir tedavi alternatifi olabileceğini bildiren çalışmaların varlığıdır (76).

2.4.6.2. Sefalosporinler

GSBL üreten *K.pneumoniae*'nin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde oksiiimino-sefalosporinlerin (örneğin; sefotaksim, seftazidim, seftriakson veya sefepim) kullanılması, mikroorganizma bu antibiyotiklere karşı in-vitro duyarlı olsa bile tedavi başarısızlığı nedeni olabilmektedir (6). Ancak; CTX-M üreten *E.coli* bakteremili hastaların tedavisinde seftazidimin etkinliğinin karşılaştırıldığı klinik bir çalışmada değerlendirilen 22 hastanın yedisi seftazidim, sekizi imipenem ve yedisi de sefaperazon sulbaktam ile tedavi edilmiş olup, bu üç grup arasında da tedavi başarı oranları benzer bulunmuştur. Bu çalışmada, seftazidime duyarlı CTX-M üreten *E.coli* ile enfekte hastaların seftazidimle başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini, ancak bu durumun kör randomize çalışmalar ile doğrulanması gerekliliğinden bahsedilmektedir (4, 5, 76). Bu sonuç toplum kaynaklı CTX-M-tip enfeksiyonların yaygınlaşması durumunda karbapenem kullanımının sınırlandırılması açısından önemli olabilecek gibi görünmektedir (5). Sefalosporinlere duyarlı GSBL üreten *K.pneumoniae* ile enfekte 28 hastanın sefalosporinler ile tedavisinin değerlendirildiği çalışmada 15 hastada tedavi başarısızlığı saptanmıştır. Bu durumun nedeni olarak sefalosporinlerde inokulum etkisi sonucu oluşan MİK değerlerindeki artış gösterilmiştir (6).

Sefepim ile ilgili yapılan retrospektif bir çalışmada TEM-24 üreten *E.aerogenes* enfeksiyonu olan 44 yoğun bakım ünitesi hastasında sefepim ile karbapenem karşılaştırılmış olup klinik sonuçlarda önemli farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte mikrobiyolojik sonuçlar sefepim grubunda daha kötü bulunmuştur (76). Ayrıca yoğun bakım ünitesi hastalarındaki nozokomiyal pnömonilerin değerlendirildiği çok merkezli kontrollü randomize bir çalışmada duyarlı mikroorganizmalarda sefepim ile imipenem tedavileri karşılaştırılmış olup, sefepim tedavisi daha kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (4, 76). Yapılan diğer çalışmalarda kısıtlı veriler olmakla birlikte, GSBL üreten mikroorganizma enfeksiyonlarında sefepimin yüksek dozda kullanılmak şartıyla (her sekiz saatte bir 2 gram) etkili olabileceği bildirilmektedir (6).

Genel olarak bakıldığında in-vitro antimikrobiyal etkinlik gösterilse dahi GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların sefalosporinlerle tedavisinde suboptimal etkinlik bildirildiğinden, uzmanların çoğu GSBL ilişkili enfeksiyonların tedavisinde sefalosporin kullanımına karşı çıkmaktadır (76).

2.4.6.3. Sefamisinler

Başlıca sefoksitin, sefotetan ve sefmetazolü içeren sefamisinler, GSBL'ler tarafından hidroliz olmamaktadır. Ancak başlıca porin kaybı veya AmpC beta-laktamazların ilave üretimi sonucu, GSBL üreten Enterobacteriaceae'larda bu antibiyotiklere karşı da direnç gözlenmektedir (76). Sefamisinlerin, GSBL ilişkili enfeksiyonların tedavisinde kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Retrospektif küçük bir çalışmada GSBL üreten *K.pneumoniae* bakteremili 27 hastada flomoksef (bir sefamisin) ile imipenem ve meropenemin klinik etkinliği karşılaştırılmış olup, flomoksef karbapenemler kadar etkili bulunmuştur (4, 76). Buna rağmen ilave çalışmalarda tedavi esnasında sefamisinlere karşı direnç gelişebileceği bildirilmektedir (76).

2.4.6.4. Karbapenemler

Karbapenemler GSBL ilişkili ciddi enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiklerdir. Bunun nedeni GSBL enzimleri ile in-vitro inaktive edilmemeleri ve çeşitli vücut alanlarındaki ciddi Gram negatif enfeksiyonların tedavisi için etkinliklerinin kanıtlanmış olmalarıdır (19, 76). İmipenem ve meropenem arasında ayırım yapmak güçtür. Tecrübeler imipenem ile daha fazla olmasına rağmen, MİK değerleri meropenem ile hafifçe daha düşük bulunmuştur (19). Ertapenemin in-vitro aktivitesi iyi olmakla birlikte kullanımı ile ilgili klinik bilgiler kısıtlıdır (6). Ayrıca dört karbapenemin karşılaştırıldığı bir çalışmada; doripenem ve meropenemin, ertapenem ve imipeneme göre daha iyi in-vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (145). Önemli olacak diğer bir hususta karbapenemlerin başka bir sınıf antibiyotik ile kombine kullanılmasının, tekli karbapenem kullanılmasına göre bir üstünlüğünün kanıtlanamamış olmasıdır (19). 85 hastalık *K.pneumoniae* bakteremisinin değerlendirildiği çok merkezli, prospektif kohort bir çalışma enfeksiyonun ilk beş günlük sürecinde karbapenem kullanımının düşük mortalite ile ilgili bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir. İlave olarak yapılan küçük bir çalışmada, GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların neden olduğu erken başlangıçlı ventilatör ilişkili pnömoni 20 hastanın tedavisinde ertapenem kullanımı %80 klinik başarı ile sonuçlanmıştır (6, 76). Nozokomiyal menenjit durumunda ise meropenem ilk seçenek ilaç olmalıdır. Beyin omurilik sıvısı şant enfeksiyonlarında şantın çıkarılmasıyla birlikte intratekal polimiksin B tedavisinde diğer bir seçenek olarak düşünülmelidir (19).

Sonuç olarak; imipenem, meropenem, doripenem ve ertapenemi içeren karbapenemler GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar tarafından oluşturulan ciddi enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiklerdir (4, 145, 146). Karbapenemler GSBL hidrolizine yüksek derecede dayanıklıdır ve vücut dokularına büyük oranda dağılmaktadır. İnokulum etkileri yoktur. Bu avantajlarının yanında; yüksek maliyetleri, parenteral uygulanma zorunlulukları, bakteri ve maya enfeksiyonlarına zemin hazırlayabilme ihtimallerinin bulunması da karbapenemlerin dezavantajlarını oluşturmaktadır (4).

2.4.6.5. Florokinolonlar

GSBL üreten mikroorganizmalar florokinolonlara karşı düşük veya yüksek düzeyde direnç oluşturan direnç determinantlarını taşıyabilmektedir. Florokinolon duyarlı izolatların neden olduğu GSBL ilişkili ciddi enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler ile karşılaştırıldıklarında, florokinolonların etkinliğine ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (5, 76). Bazı çalışmalarda karbapenemlerin, bazı çalışmalarda ise her iki antibiyotik sınıfının benzer etkinliğinden söz edilmektedir (4, 6, 76). Artmış florokinolon MİK'lerinin (duyarlı aralıkta kalarak) varlığında, florokinolonların suboptimal dozda kullanılması bu farklılığın nedeni olabilmektedir (19). *K.pneumoniae* bakteremilerinin ele alındığı geniş çaplı iki ayrı çalışmanın birinde karbapenemler daha etkili bulunmuşken, diğerinde karbapenemler ile florokinolonlar benzer etkinlikte saptanmıştır (76). Yeni kinolonlar ile siprofloksasin arasında etkinlik bakımından fark olmadığı da bildirilmektedir (19).

Sonuç olarak; florokinolonlar eğer in-vitro direnç yoksa, GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu komplike üriner sistem enfeksiyonlarının ilk seçenek tedavisinde yüksek idrar konsantrasyonlarından dolayı dikkate alınabilirler (Tablo-3) (19).

Tablo 3. GSBL üreten mikroorganizma enfeksiyonları için tedavi tavsiyeleri

Enfeksiyon tipi	Seçkin tedavi	İkinci seçenek tedavi
Üriner sistem enfeksiyonu	Florokinolon*	Amoksisilin/klavulanat
Bakteremi	Karbapenem	Florokinolon*
Hastane kaynaklı pnömoni	Karbapenem	Florokinolon*
İntraabdominal enfeksiyon	Karbapenem	Florokinolon* (ile metronidazol)
Menenjit	Meropenem	İntratekal polimiksin B

* Eğer organizma duyarlı ise

2.4.6.6. Tigesiklin

Minosiklin türevi ve glisilsiklin sınıfının ilk üyesi olan tigesiklin; GSBL üreten Enterobacteriaceae enfeksiyonlarında umut verici bir tedavi seçeneği olarak görülmesine rağmen klinik bilgilerin kısıtlı olması, tigesiklinin farmokinetik ve farmokodinamik bazı özellikleri bu enfeksiyonların tedavisinde tigesiklinin muhtemel etkinliğine gölge düşürmektedir. Tigesiklin dozunun sadece %10-15'lik kısmı idrarla atılmaktadır. Ayrıca tigesiklinin yoğun doku ilaç dağılımından dolayı serum konsantrasyonları yetersiz kalmaktadır. Bu açıdan tigesiklin üriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde uygun bir seçenek olarak gözükmemektedir (76, 147, 148). Antimikrobiyal etkinlik açısından bakıldığında ise özellikle GSBL üreten *E.coli* izolatlarına karşı mükemmel etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca GSBL üreten *K.pneumoniae* izolatlarına karşı da güçlü antimikrobiyal etkinliği ispatlanmış olmasına rağmen, bu izolatlarda duyarlılık daha çok yorumsal breakpointlere bağlı olarak değişmektedir. Diğer GSBL üreten Enterobacteriaceae üyesi mikroorganizmalara karşı tigesiklinin antimikrobiyal etkinliğine ilişkin bilgiler oldukça kısıtlıdır (76, 147).

2.4.6.7. Diğer antibiyotikler

Polimiksin, fosfomisin, nitrofurantoin ve temosilin GSBL ilişkili enfeksiyonların tedavisinde etkili antibiyotiklerdir. Ayrıca mevcut sefalosporinlerin beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine edilmesi GSBL ilişkili enfeksiyonlara karşı ilk ajanların etkinliğini arttırabilmektedir (76).

Polimiksinler (kolistin ve polimiksin B), GSBL üreten mikroorganizmalara karşı mükemmel etkinlikte olan antibiyotiklerdir. Ancak sıklıkla daha ileri dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için kullanıldıklarından bu antibiyotiklerin GSBL ilişkili enfeksiyonlarda klinik kullanımı azdır (76).

Fosfomisin, GSBL üreten Enterobacteriaceae'lara karşı antimikrobiyal aktivitesi mevcut olan bir ilaçtır. Özellikle üriner sistem izolatlarında direnç oranı oldukça düşüktür (76, 146). Bir çalışmada GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı gelişen toplum kaynaklı alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde fosfomisinin yüksek etkinliği gösterilmiştir (138).

Nitrofurantoin, komplike olmayan GSBL ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olabilmekle beraber bu ilaca karşı artan direnç gelişimi mevcuttur (76, 146).

2.4.7. GSBL İlişkili Enfeksiyonların Kontrol Önlemleri

Nozokomiyal bakteriyel enfeksiyonlar epidemik veya endemik olarak meydana gelebilmektedir. Bu enfeksiyonlarda bakterilerin horizontal yayılımı önemli olduğundan bu yayılımı önlemek açısından enfeksiyonların aynı mikroorganizma klonundan (monoklonal yada oligoklonal) kaynaklanıp kaynaklanmadığının tespit edilmesi gerekmektedir. Aksine aynı mikroorganizma klonundan kaynaklanmayan (poliklonal) aynı türlerin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar ise antibiyotik kullanım politikası ile ilişkili olabilmektedir (19).

GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar için hastane enfeksiyon kontrolü diğer sık rastlanan nozokomiyal Gram negatif mikroorganizmalar ile benzerlik göstermektedir. Enfeksiyon kontrol önlemleri özellikle cansız çevrenin, sağlık personeli ellerinin ve tıbbi malzemenin kolonizasyonu ile hastadan hastaya geçişi engellemeye yönelik olmalıdır. GSBL üreten mikroorganizmalar ile kolonize hastaların belirlenmesi, özellikle rektal sürüntü olmak üzere gastrointestinal sistem örneklerinin sürveyans kültürleriyle gerçekleştirilebilmektedir. GSBL ilişkili nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastaların önemli bir kısmında öncesinde gastrointestinal sistem kolonizasyonu olduğu gösterilmiştir (76). Bazı hiperendemik yoğun bakım ve transplant ünitelerinde hastaların %30-70'inin herhangi bir zamanda GSBL üreten mikroorganizmalar ile gastrointestinal sistem kolonizasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (19). Ancak kommensal Enterobacteriaceae'lar arasında GSBL üretenlerin belirlenmesi teknik olarak zahmetlidir ve seçici kültür ortamının kullanımını gerektirmektedir (19, 76).

Endemik GSBL üretiminin kontrolü zor olduğundan, bir hastanede ya da hastanenin özellikli bölümünde GSBL üreten mikroorganizmaların başlangıç salgınının kontrolü kritik öneme sahiptir (Tablo-4). Öncesinde GSBL'ler tarafından etkilenmemiş hastane veya hastane bölümünde enfeksiyon kontrol programının başlangıç aşamalarını; GSBL üreten mikroorganizmalarca enfekte olmamış, fakat kolonize olmuş hastaları belirlemek için rektal sürüntü kültürlerinin alınması, enfeksiyonun ortak çevresel kaynağının değerlendirilmesi, el temizliğinin geliştirilmesine yönelik eğitim ve kolonize veya enfekte hastalarla temas izolasyonunun sağlanması oluşturmalıdır (19).

GSBL üreten mikroorganizmalarla kolonize olmuş olan hastaların gastrointestinal sisteminin seçici dekontaminasyonu halen tartışmalı bir konu olmayı sürdürmektedir. Etkili dekontaminasyon bu mikroorganizmalarca daha sonradan oluşturulacak enfeksiyon

olasılığını azaltabilmektedir. Bu amaçla polimiksin, neomisin ve nalidiksik asit; kolistin ve tobramisin veya norfloksasin kullanılabilir. Ancak GSBL üreten nozokomiyal Enterobacteriaceae izolatlarının özellikle norfloksasin, neomisin ve tobramisine karşı artmış direnç oranları bu yaklaşımın yararlılığını kısıtlamaktadır (19, 76). Ayrıca polimiksin gibi sıklıkla yüksek dirençli izolatların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için son başvurulacak seçenek olan ilaçların kullanımı, bu sınıfa dirençli Gram negatif mikroorganizmaların seçilmesi riskini taşıyabilmektedir (76). Sindirim sistemi dekolonizasyonu için alternatif bir yaklaşım ise nazofarenksin dekolonizasyonu olabilmektedir. Yakın zamanlı bir çalışmada üst solunum yollarının dekolonizasyonu için povidin iyot içeren bir nazal sprey kullanılmıştır. Nöroloji rehabilitasyon bölümünde gerçekleştirilen bu çalışmada sadece 10 hastanın 1'inde GSBL üreten mikroorganizmaların gastrointestinal sistemde taşıyıcılığı gösterilmişken, hastaların tümünde ise nazotrektal kolonizasyon tespit edilmiş ve üst solunum yollarının dekolonizasyonunun salgın yönetiminde önemli olduğu gösterilmiştir (19).

Uygun antibiyotik tedavisinin seçiminin enfeksiyon kontrolünde etkin bir rolü olduğu ve bu nedenle özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımının sınırlandırılmasının GSBL üreten mikroorganizmaların prevalansının azalmasında etkili olabileceği gösterilmiştir. Yine florokinolonların kullanımı da GSBL üremine katkıda bulunabilmektedir. Çünkü florokinolon direnç belirleyicileri sıklıkla GSBL genleriyle aynı mobil genetik elementlerle taşınabilmektedir (76). Bazı çalışmalarda ise sefalosporinlerin, piperasilin/tazobaktam ile değiştirilmesinin GSBL üreten organizmaların nozokomiyal izolasyon oranlarını sınırlandırmada yararlı olabileceği gösterilmiştir (6, 19, 76).

Tablo 4. GSBL üreten mikroorganizma salgını için enfeksiyon kontrol yaklaşımları

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında uygun tespit yöntemlerinin kullanılarak GSBL üreten mikroorganizmalar ile enfekte hastaların belirlenmesi

Seçici ortamlar kullanılarak rektal sürüntü kültürleri ile kolonize hastaların tespiti

Enfekte veya kolonize hastalardaki suşların moleküler epidemiyolojik analizinin yapılması

Eğer klonal yayılım kanıtlanmışsa temas izolasyon önlemlerinin alınması

Eğer çok sayıda suş tipi kanıtlanmışsa antibiyotik kullanımının kontrol edilmesi

3. MATERYAL VE METOD

Bu tez çalışması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde, etik kurul onayı alındıktan sonra, 01 Ocak 2008-31 Aralık 2008 tarihleri arasında, prospektif olarak yapıldı. 01 Ocak 2008-31 Aralık 2008 tarihleri arasında Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalar tarafından oluşturulan GSBL üreten mikroorganizmaların etken olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlardaki risk faktörleri araştırıldı.

3.1. Olguların Seçimi

Hastaneye yatışı esnasında inkübasyon döneminde olmayan ve yatışın 48 saat sonrasında ortaya çıkan enfeksiyon veya hastaneden taburcu olduktan sonraki 2 hafta içinde ortaya çıkan enfeksiyon ya da başka hastaneden transfer olan hastalarda yatışının ilk 48 saati içinde oluşan enfeksiyon Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre SHİE olarak kabul edildi (1, 2). Enfeksiyon, hastaneye yatış sırasında varolan enfeksiyöz bir olayın komplikasyonu veya uzantısı ise SHİE olarak kabul edilmedi. Hastalar, Enfeksiyon Kontrol Komitesi kayıtlarından yararlanılarak ve ilgili servisler tarafından istenilen Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonları ile değerlendirilerek hasta ve laboratuvara dayalı sürveyans yöntemiyle kayıt edildi. İlgili tarihlerde GSBL üreten Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalar tarafından oluşturulan SHİE hastaları vaka grubu olarak alındı. Aynı zaman periyodunda GSBL üretmeyen Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalar tarafından oluşturulan SHİE hastaları da kontrol grubu olarak alındı. Çalışmada Enterobacteriaceae üremesi öncesi metisilin dirençli stafilokok (MRSA), vankomisin dirençli enterokok (VRE), çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas* spp. veya *Acinetobacter* spp. tipi mikroorganizma üremesi olan hastalar ile pediatrik yaş grubu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca CDC kriterlerine göre, hastaneden taburcu olduktan sonraki 2 hafta içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar SHİE olmasına rağmen takip zorluğu nedeniyle bu vakalar da çalışma dışı bırakıldı. GSBL

üreten mikroorganizmaların birden fazla izole edildiği hastaların tespit edilen ilk atakları dikkate alındı.

3.2. Verilerin Toplanması

Veriler, SHİE tanısı alan hastalarla yüz yüze görüşülerek, dosyalarının ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi sonucu elde edildi. Çalışmaya dahil edilen olgular çalışma için hazırlanan, hastaların demografik özellikleri (ad-soyad, yaş, cinsiyet, dosya numarası, yattığı servis, yatış tarihi), enfeksiyon odağı, enfeksiyon etkeni, komorbit faktörler (diabetes mellitus, malignite, nötropeni, renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon, akciğer hastalığı, kalp hastalığı, serebrovasküler olay, otoimmün hastalık, steroid kullanımı, immünsüpresif tedavi, transplantasyon öyküsü, ürolojik patoloji gibi), cerrahi operasyon öyküsü, antibiyotik kullanım öyküsü, üriner kateterizasyon, santral venöz kateterizasyon, mekanik ventilasyon, invaziv girişim öyküsü, etken mikroorganizmaya ait antibiyotik duyarlılık sonuçları, kullanılan antibiyotik isimleri ve kombinasyonları gibi bilgileri içeren formlara kaydedildi (Ek-1). Enfeksiyonun ortaya çıktığı güne ait enfektif parametreleri (beyaz küre, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı), enfeksiyonun ortaya çıktığı gün, polimikrobiyal üremesi ve birden fazla enfeksiyon odağı olan olgularda bu forma ayrı bir veri olarak kaydedildi (Ek-1).

Hastaneye yatış öyküsünde son altı ay içinde 2 günden uzun süreli hastanede yatma şartı arandı. Cerrahi operasyon öyküsünde son altı ay içinde geçirilen cerrahi girişimler dikkate alındı. Antibiyotik kullanım öyküsünde son üç ay içinde 48 saatten uzun süreli antibiyotik kullanımı olup olmadığı sorgulandı (149). Nötropeni için mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması (150), renal yetmezlik için kreatinin düzeyinin >2 mg/dl veya dializ gereksinimine ihtiyacın olması (151), hepatik disfonksiyon için ALT ve AST düzeylerinin normalin iki katından fazla olması ile total bilirubin düzeyinin >2.5 mg/dl üzerinde olması (152), immünsüpresif tedavi öyküsünde son 30 gün içinde kemoterapi, radyoterapi ve/veya immünsüpresif ilaç kullanımı (149) şartı arandı. İnvaziv girişim, üriner kateterizasyon, santral venöz kateterizasyon ve mekanik ventilasyon öyküsünde en az 72 saat öncesinde uygulanmış olma şartı arandı (150, 153). İnvaziv girişim olarak endoskopi, endoskopik retrograd kolonjiopankreatografi, nazogastrik tüp takılması, endotrakeal tüp uygulanması, bronkoskopi ve parenteral nütrisyon kabul edildi (153). Enfeksiyonun ortaya çıktığı gün olarak, SHİE'nin hastaneye kabulden itibaren kaçınıcı günde ortaya çıktığı dikkate alınarak kaydedildi. Bu verinin kaydedilmesinde ikinci

basamak sağlık kuruluşlarından gelen hastalar dikkate alınmadı. Klinik değerlendirme CDC kriterlerine uygun olarak yapıldı (1). Enfeksiyon kriterlerine uygun olmayanlar kolonizasyon olarak kabul edildi (154). Kolonizasyon olarak kabul edilenler çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Mikrobiyolojik alıřma

Bakterilerin kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında konvansiyonel yöntemlerle yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix otomatize mikrobiyolojik sistemi (Becton Dickinson, Sparks, Md) kullanılarak yapıldı. GSBL retimi tespitinde BD Phoenix otomatize mikrobiyolojik sistem (Becton Dickinson, Sparks, Md) ve E-test (AB Biodisk, Sweden) kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

GSBL üreten mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlar için potansiyel risk faktörleri tek değişkenli analiz ile tanımlandı. Niteliksel veriler için *ki-kare* (χ^2) testi kullanıldı. lmsel veriler yönünden parametrik koşulları taşıyan değişkenler için *Student t-test* ve parametrik koşulları taşımayan değişkenler için *Mann-Whitney U-test* kullanıldı. lmsel veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, niteliksel veriler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Analiz sonuçları p değeri, tahmini rölatif risk (odds Ratio; OR) ve %95 güven aralığı (%95 GA) ile sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon tekniği ile daha detaylı çok değişkenli ileri analiz yapıldı. Tüm analizler için SPSS 13.01 istatistik paket programı kullanıldı.

Ek-1: Hasta Kayıt Formu**Vaka/Kontrol Grubu Hasta Veri Formu :****Adı – Soyadı :****Yaşı :****Cinsiyeti :**

Erkek Kadın

Dosya numarası :**Yatış Tarihi :****Üremenin olduğu gün :****Yattığı servis :**

Cerrahi klinik Dahili klinik (.....)

Enfeksiyon odağı :Üriner sistem
Alt solunum yolları
Yara/Yumuşak doku
Kan
Diğer (.....)

Beyaz küre değeri :

C-reaktif protein :

Sedimentasyon :

SHİE ortaya çıkış günü :

Komorbit faktörler :

Diabetes mellitus

Lösemi

Lenfoma

Solid tümör

Nötropeni

Renal yetmezlik

Hepatik disfonksiyon

Serobrovasküler olay

Akciğer hastalığı

Kalp hastalığı

Otoimmün hastalıklar

Steroid kullanımı

İmmünesüpresif tedavi (son 30 gün içinde)

Solid organ transplantasyonu

Kemik iliği transplantasyonu

Ürolojik patoloji

Diğer

Son 6 ay içinde cerrahi operasyon öyküsü : Hayır Evet (.....)

Son 3 ay içinde 48 saatten uzun süreli antibiyotik kullanımı: Hayır Evet

Son 6 ay içinde 2 günden uzun süreli hastaneye yatış öyküsü: Hayır Evet

Üriner kateter (72 saat öncesinde) : Hayır Evet

Santral venöz kateter (72 saat öncesinde) : Hayır Evet

Mekanik ventilasyon (72 saat öncesinde) : Hayır Evet

İnvaziv girişimler (72 saat öncesinde) : Hayır Evet

İzole edilen mikroorganizma :

Enfeksiyon : Hayır Evet

Kolonizasyon : Hayır Evet

Son 3 ay içinde kullanılan antibiyotik grubu:

Beta-laktam kullanımı : Evet (.....)

Beta-laktamaz inhibitörsüz : Evet

Beta-laktamaz inhibitörlü : Evet

1. kuşak sefalosporin : Evet (.....)

2. kuşak sefalosporin : Evet (.....)

3. kuşak sefalosporin : Evet (.....)

4. kuşak sefalosporin : Evet (.....)

Kinolon kullanımı : Evet (.....)

Siprofloksasin : Evet Diğer : Evet

Aminoglikozid kullanımı : Evet (.....)

Amikasin : Evet Diğer : Evet

Glikopeptit kullanımı : Evet (.....)

Karbapenem kullanımı : Evet (.....)

Metronidazol kullanımı : Evet

Diğer : Evet (.....)

Son 3 ay içinde kullanılan antibiyotikler : (.....)**Tekli kullanım :** Evet**Birden fazla kullanım :** Evet**Birden fazla enfeksiyon odağı :** Hayır Evet**Polimikrobiyal üreme :** Hayır Evet

4. BULGULAR

Hastanemizde 01 Ocak 2008-31 Aralık 2008 tarihleri arasında Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmaların etken olduğu SHİE'lerin değerlendirildiği çalışmamızda, çalışma tarihleri arasındaki bir yıllık süre içinde toplam 32941 hasta ve 982 SHİE takip edildi. Toplam hasta yatış günü 205663 olarak saptandı. Toplam SHİE hızı 2.98 ve 1000 hasta yatış gününde SHİE dansitesi 4.77 olarak hesaplandı. Bu dönemde takip edilen 982 SHİE'nin; 620'si (%63.1) Gram negatif mikroorganizmalar, 273'ü (%27.8) Gram pozitif mikroorganizmalar ve 89'u (%9.1) mantarlar tarafından oluşturulan SHİE idi. Bu enfeksiyonların 273'ünde (%27.8) etken Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalar olup, dahil edilme kriterlerine uymadığından 37 enfeksiyon çalışma dışı bırakıldı. Dahil edilme kriterlerine uyan 236 enfeksiyonun, 126'sında (%53.4) etken GSBL (+), 110'unda (%46.6) GSBL (-) mikroorganizmalardı. GSBL (+) grupta 108 (%85.7) hastadan *E.coli*, 13 (%10.3) hastadan *K.pneumoniae* ve 5 (%4) hastadan *K.oxytoca* izole edildi. GSBL (-) grupta ise 76 (%69.1) hastadan *E.coli*, 33 (%30) hastadan *K.pneumoniae* ve 1 (%0.9) hastadan *K.oxytoca* izole edildi. Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı tablo-5'de görülmektedir.

Tablo 5. Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı

Mikroorganizma Türü	GSBL (+)		GSBL (-)	
	n=126	%	n=110	%
<i>Escherichia coli</i>	108	85.7	76	69.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	10.3	33	30
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	4	1	0.9

Enfeksiyon etkenlerinin GSBL üretim oranlarına bakıldığında, Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalarda genel GSBL üretim oranı %53.3 olarak tespit edildi. Tüm izolatlar içinde *E.coli*'lerin %58.6'sı, *K.pneumoniae*'ların %28.2'si, *K.oxytoca*'ların %83.3'ü GSBL üretmekte idi. Kan dolaşımı enfeksiyonu izolatları içinde *E.coli*'lerin

%55.8'i, *K.pneumoniae*'lerin %26.6'sı, *K.oxytoca*'ların %100'ü, üriner sistem enfeksiyonu izolatları içinde ise *E.coli*'lerin %49.4'ü, *K.pneumoniae*'lerin %31.3'si, *K.oxytoca*'ların %66.6'sı GSBL üretmekteydi (Tablo 6-8). Çalışmaya dahil edilen ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarından gelen 20 hastanın 16'sı (%12.6) GSBL (+), 4'ü (%3.6) GSBL (-) mikroorganizmalarca enfekte olan hastalardı. İkinci basamak sağlık kuruluşlarından gelen hastalarda GSBL oranı %80'di.

Tablo 6. Tüm izolatlarda GSBL oranları

Mikroorganizma Türü	Toplam İzolat Sayısı (n)	GSBL (+) İzolat Sayısı (n)	GSBL Oranı (%)
<i>Escherichia coli</i>	184	108	58.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46	13	28.2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	5	83.3
Toplam	236	126	53.3

Tablo 7. Kan dolaşımı enfeksiyonu izolatlarında GSBL oranları

Mikroorganizma Türü	Toplam İzolat Sayısı (n)	GSBL (+) İzolat Sayısı (n)	GSBL Oranı (%)
<i>Escherichia coli</i>	34	19	55.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	4	26.6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2	100
Toplam	51	25	49

Tablo 8. Üriner sistem enfeksiyonu izolatlarında GSBL oranları

Mikroorganizma Türü	Toplam İzolat Sayısı (n)	GSBL (+) İzolat Sayısı (n)	GSBL Oranı (%)
<i>Escherichia coli</i>	97	48	49.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	5	31.3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	2	66.6
Toplam	116	55	47.4

Mikroorganizmaların izole edildiği klinik örneklerle göre dağılımı ise tablo-9 ve 10'da görülmektedir.

Tablo 9. GSBL (+) grupta mikroorganizmaların izole edildikleri klinik örneklerle dağılımı

Mikroorganizma	Klinik Örnek						
	Üriner Sistem	Alt Solunum	Yara/Yumuşak	Kan Dolaşımı	Santral Venöz	İntraabdominal	Santral Sinir
	n (%)	Yolu n (%)	Doku n (%)	n (%)	Kateter n (%)	n (%)	Sistemi n (%)
<i>Escherichia coli</i>	48 (87.3)	8 (88.9)	22 (88)	19 (76)	2 (66.7)	8 (100)	1 (100)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (9.1)	1 (11.1)	2 (8)	4 (16)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (3.6)	0 (0)	1 (4)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toplam	55 (100)	9 (100)	25 (100)	25 (100)	3 (100)	8 (100)	1 (100)

Tablo 10. GSBL (-) grupta mikroorganizmaların izole edildikleri klinik örneklerle dağılımı.

Mikroorganizma	Klinik Örnek						
	Üriner Sistem	Alt Solunum	Yara/Yumuşak	Kan Dolaşımı	Santral Venöz	İntraabdominal	Santral Sinir
	n (%)	Yolu n (%)	Doku n (%)	n (%)	Kateter n (%)	n (%)	Sistemi n (%)
<i>Escherichia coli</i>	49 (80.3)	4 (40)	6 (85.7)	15 (57.7)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (18)	6 (60)	1 (14.3)	11 (42.3)	0 (0)	4 (100)	0 (0)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toplam	61 (100)	10 (100)	7 (100)	26 (100)	2 (100)	4 (100)	0 (0)

GSBL üretiminin ortaya çıkmasına katkıda bulunan risk faktörlerine ait bulgular tablo-11'de gösterilmiştir.

GSBL (+) grupta yer alan 126 olgunun yaş ortalaması 59.8 olup, 68'i (%54) erkek, 58'i (%46) kadındı. GSBL (-) grupta yer alan 110 olgunun yaş ortalaması ise 60.1 olup, 55'i (%50) erkek, 55'i (%50) kadındı. Her iki grup açısından yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Her iki grup hastaların yattığı klinikler karşılaştırıldığında cerrahi kliniklerde yatış GSBL (+) grupta %34.9, GSBL (-) grupta %18.2 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.006$). Cerrahi kliniklerde yatış GSBL üretimi riskini 2.41 kat arttırmakta idi. GSBL riski açısından dahili klinikler ve yoğun bakımda yatış istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı ($p>0.05$).

Enfeksiyon odağı açısından her iki grup karşılaştırıldığında yara/yumuşak doku enfeksiyonu varlığı GSBL (+) grupta %19.8, GSBL (-) grupta %6.4 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.005$). Yara/yumuşak doku enfeksiyonu varlığı GSBL üretimi riskini 3.64 kat arttırmakta idi. GSBL riski açısından üriner sistem enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu, santral venöz kateter enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyon ve santral sinir sistemi enfeksiyonu varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Komorbit faktörler açısından her iki grup karşılaştırıldığında ürolojik patoloji varlığı GSBL (+) grupta %21.4, GSBL (-) grupta %8.2 idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.008$). Ürolojik patoloji varlığı GSBL üretimi riskini 3.06 kat arttırmaktaydı. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer komorbit faktörler; diabetes mellitus, lösemi, lenfoma, solid tümör, nötropeni, renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon, serebrovasküler olay, akciğer hastalığı, kalp hastalığı, otoimmün hastalık, steroid kullanımı, immünsüpresif tedavi, solid organ transplantasyonu ve kemik iliği transplantasyonu GSBL üretimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadı ($p>0.05$).

Son altı ay içinde hastanede yatış öyküsü GSBL (+) grupta %76.2, GSBL (-) grupta %49.1 ($p<0.0005$); son altı ay içinde cerrahi operasyon öyküsü GSBL (+) grupta %54, GSBL (-) grupta %28.2 ($p<0.0005$); son üç ay içinde antibiyoterapi öyküsü GSBL (+) grupta %95.2 GSBL (-) grupta %39.1 ($p<0.0005$) ve invaziv girişim uygulanmış olması GSBL (+) grupta %28.6, GSBL (-) grupta %11.8 ($p=0.003$) olarak tespit edildi. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. GSBL üretimi riskini; son altı ay içinde

hastanede yatış öyküsü 3.32 kat, son altı ay içinde cerrahi operasyon öyküsü 2.99 kat, son üç ay içinde antibiyoterapi öyküsü 31.16 kat ve invaziv girişim uygulanmış olması 2.98 kat arttırmaktaydı. Üriner kateterizasyon uygulanması, santral venöz kateterizasyon uygulanması ve mekanik ventilasyon uygulanması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

SHİE'nin oluşum süreleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında GSBL (+) grupta ortalama oluşum süresi 19.8 gün iken, GSBL (-) grupta 13.6 gün olarak bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.007$).

Tablo 11. GSBL üreten ve üretmeyen mikroorganizmalarla enfekte hastalara ait özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

RİSK FAKTÖRÜ	GSBL (+) n=126 (%)	GSBL (-) n=110 (%)	p	OR	%95 GA
Yaş	59.89 ± 16.43	60.17 ± 17.14	0.897		
Cinsiyet	K: 58 (46) E: 68 (54)	K: 55 (50) E: 55 (50)	0.543		
Klinik					
Cerrahi Bilimler	44 (34.9)	20 (18.2)	0.006	2.41	1.26-4.64
Dahili Bilimler	66 (52.4)	66 (60)	0.240	0.73	0.42-1.27
Yoğunbakımlar	16 (12.7)	24 (21.8)	0.091	0.52	0.25-1.1
Enfeksiyon Odağı					
Üriner Sistem	55 (43.7)	61 (55.5)	0.070	0.62	0.36-1.08
Alt Solunum Yolu	9 (7.1)	10 (9.1)	0.757	0.77	0.27-2.15
Yara/Yumuşak Doku	25 (19.8)	7 (6.4)	0.005	3.64	1.42-9.73
Kan Dolaşımı	25 (19.8)	26 (23.6)	0.480	0.80	0.41-1.56
Santral Venöz Kateter	3 (2.4)	2 (1.8)	1.000	1.32	0.18-11.49
İntraabdominal	8 (6.3)	4 (3.6)	0.516	1.80	0.47-7.33
Santral Sinir Sistemi	1 (0.8)	0 (0)	1.000	-	-

Tablo 11 (Devamı). GSBL üreten ve üretmeyen mikroorganizmalarla enfekte hastalara ait özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

Komorbit Faktörler	115 (91.3)	104 (94.5)	0.472	0.60	0.19-1.84
Diabetes Mellitus	29 (23)	19 (17.3)	0.352	1.43	0.72-2.87
Lösemi	9 (7.1)	12 (10.9)	0.433	0.63	0.23-1.68
Lenfoma	1 (0.8)	4 (3.6)	0.187	0.21	0.01-2.05
Solid Tümör	42 (33.3)	31 (28.2)	0.393	1.27	0.70-2.31
Nötropeni	10 (7.9)	12 (10.9)	0.576	0.70	0.27-1.84
Renal Yetmezlik	32 (25.4)	27 (24.5)	0.880	1.05	0.56-1.97
Hepatik Disfonksiyon	17 (13.5)	12 (10.9)	0.686	1.27	0.54-3.01
Serebrovasküler Olay	16 (12.7)	18 (16.4)	0.539	0.74	0.34-1.63
Akciğer Hastalığı	34 (27)	18 (16.4)	0.071	1.89	0.95-3.77
Kalp Hastalığı	37 (29.4)	33 (30)	0.915	0.97	0.53-1.76
Otoimmün Hastalık	2 (1.6)	1 (0.9)	1.000	1.76	0.12-49.67
Steroid Kullanımı	15 (11.9)	8 (7.3)	0.329	1.72	0.65-4.66
İmmünsüpresif Tedavi	19 (15.1)	24 (21.8)	0.242	0.64	0.31-1.3
Solid Organ Transplantasyonu	1 (0.8)	1 (0.9)	1.000	0.87	0.02-32.3
Kemik iliği Transplantasyonu	2 (1.6)	1 (0.9)	1.000	1.76	0.12-49.67
Ürolojik Patoloji	27 (21.4)	9 (8.2)	0.008	3.06	1.29-7.42
Cerrahi Operasyon Öyküsü	68 (54)	31 (28.2)	<0.0005	2.99	1.68-5.34
Hastanede Yatış Öyküsü	96 (76.2)	54 (49.1)	<0.0005	3.32	1.84-6.01
Üriner Kateterizasyon	76 (60.3)	60 (54.5)	0.371	1.27	0.73-2.2
Santral Venöz Kateterizasyon	27 (21.4)	23 (20.9)	1.000	1.03	0.53-2.02
Mekanik Ventilasyon	14 (11.1)	13 (11.8)	1.000	0.93	0.39-2.23
İnvaziv Girişim Uygulanması	36 (28.6)	13 (11.8)	0.003	2.98	1.42-6.36
Antibiyoterapi Öyküsü	120 (95.2)	43 (39.1)	<0.0005	31.16	11.9-86.36
SHİE Oluşum Süresi* (Gün)	19.8 ± 19.4	13.6 ± 11.3	0.007		

* Hastaneye kabul günü ile organizmanın izolasyon günü arasındaki süre.

Her iki grup birden fazla enfeksiyon odağı olan hastalar açısından karşılaştırıldığında birden fazla enfeksiyon odağı olan hasta sayısı GSBL (+) grupta 22 (%17.5), GSBL (-) grupta 14 (%12.7) idi. Polimikrobiyal üremesi olan hastalar açısından iki grup karşılaştırıldığında ise, GSBL (+) grupta 21 (%16.7), GSBL (-) grupta 18 (%16.4) polimikrobiyal enfeksiyonu olan hasta olduğu belirlendi. Her iki durum açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta gruplarının son üç ay içinde kullandıkları antibiyotikler açısından karşılaştırılması tablo-12 ve 13'te gösterilmiştir. Antibiyotikler ayrı ayrı ele alındığında GSBL (+) grupta; seftriakson kullanımı %44.4, amikasin kullanımı %9.5, siprofloksasin kullanımı %35.7, metronidazol kullanımı %24.6 olarak bulundu. GSBL (-) grupta; seftriakson kullanımı %10, amikasin kullanımı %0.9, siprofloksasin kullanımı %7.3, metronidazol kullanımı %7.3 idi. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (seftriakson için $p<0.0005$, amikasin için $p=0.009$, siprofloksasin için $p<0.0005$, metronidazol için $p=0.001$). GSBL üretimi riskini; seftriakson kullanımı 7.2 kat, amikasin kullanımı 11.47 kat, siprofloksasin kullanımı 7.59 kat ve metronidazol kullanımı 4.16 kat arttırmaktaydı. Diğer antibiyotiklerin kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Antibiyotikler gruplandırılarak karşılaştırıldığında da benzer sonuçlar bulundu. Genel olarak beta-laktam grubu bir antibiyotik kullanımı GSBL (+) grupta %66.7, GSBL (-) grupta %33.6 ($p<0.0005$) olarak bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Beta-laktam grubu antibiyotik kullanımı GSBL üretimi riskini 3.95 kat arttırmaktaydı. Beta-laktam antibiyotik kullanımı alt gruplara ayrılarak incelendiğinde 3. kuşak sefalosporin kullanımı GSBL (+) grupta %49.2, GSBL (-) grupta %17.3 ($p<0.0005$) idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 3. kuşak sefalosporin kullanımı GSBL üretimi riskini 4.64 kat arttırıyordu. Diğer beta-laktam antibiyotik gruplarının kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ayrıca GSBL (+) grupta; aminoglikozid kullanımı %11.1, florokinolon kullanımı %39.7, anaerobisidal ajan kullanımı %27 idi. GSBL (-) grupta ise; aminoglikozid kullanımı %0.9, florokinolon kullanımı %7.3, anaerobisidal ajan kullanımı %11.8 olarak bulundu. Bu farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlıydı (aminoglikozid için $p=0.003$, florokinolon için $p<0.0005$, anaerobisidal ajan için $p=0.006$). GSBL üretimi riskini; aminoglikozid kullanımı 13.63 kat, florokinolon kullanımı 8.39 kat ve anaerobisidal ajan kullanımı 2.76 kat arttırmaktaydı.

Diğer antibiyotik gruplarının kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 12. GSBL üreten ve üretmeyen mikroorganizmalarla enfekte hastaların izolasyon öncesinde antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması

ANTİBİYOTİK İSMİ	GSBL (+) n (%)	GSBL (-) n (%)	<i>p</i>	OR	%95 GA
Seftriakson	56 (44.4)	11 (10)	<0.0005	7.20	3.36-15.74
Piperasilin/tazobaktam	20 (15.9)	8 (7.3)	0.066	2.41	0.95-6.26
Amoksisilin/klavulanat	2 (1.6)	5 (4.5)	0.256	0.34	0.04-2.02
Ampisilin/sulbaktam	6 (4.8)	3 (2.7)	0.509	1.78	0.38-9.25
Sefepim	4 (3.2)	2 (1.8)	0.688	1.77	0.27-14.21
Sefuroksim	8 (6.3)	2 (1.8)	0.110	3.66	0.7-25.55
Sefazolin	7 (5.6)	5 (4.5)	0.956	1.24	0.34-4.64
Sefoperazon/sulbaktam	6 (4.8)	8 (7.3)	0.590	0.64	0.19-2.11
Amikasin	12 (9.5)	1 (0.9)	0.009	11.47	1.51-240.2
Siprofloksasin	47 (35.7)	8 (7.3)	<0.0005	7.59	3.22-18.5
İmipenem	11 (8.7)	9(8.1)	0.933	1.07	0.39-2.95
Metronidazol	31 (24.6)	8 (7.3)	0.001	4.16	1.72-10.38
Teikoplanin	14 (11.1)	7 (6.4)	0.294	1.84	0.66-5.27

Tablo 13. GSBL üreten ve üretmeyen mikroorganizmalarla enfekte hastaların kullandıkları antibiyotik grupları açısından karşılaştırılması

ANTİBİYOTİK GRUBU İSMİ	GSBL (+) n (%)	GSBL (-) n (%)	<i>p</i>	OR	%95 GA
Beta-laktam	84 (66.7)	37 (33.6)	<0.0005	3.95	2.22-7.05
1. Kuşak Sefalosporin	7 (5.6)	5 (4.5)	0.956	1.24	0.34-4.64
2. Kuşak Sefalosporin	9 (7.1)	2 (1.8)	0.104	4.15	0.81-28.5
3. Kuşak Sefalosporin	62 (49.2)	19 (17.3)	<0.0005	4.64	2.43-8.91
4. Kuşak Sefalosporin	4 (3.2)	2 (1.8)	0.688	1.77	0.27-14.21
Aminopenisilin	8 (6.3)	8 (7.3)	0.982	0.86	0.28-2.64
Piperasilin/tazobaktam	20 (15.9)	8 (7.3)	0.066	2.41	0.95-6.26
Karbapenem	17 (13.5)	12 (10.9)	0.686	1.27	0.54-3.01
Aminoglikozid	14 (11.1)	1 (0.9)	0.003	13.63	1.83-282.4
Makrolid	3 (4)	1 (0.9)	0.625	2.66	0.24-67.32
Glikopeptit	20 (15.9)	12 (10.9)	0.357	1.54	0.67-3.55
Anaerobisidal*	34 (27)	13 (11.8)	0.006	2.76	1.30-5.9
Florokinolon	50 (39.7)	8 (7.3)	<0.0005	8.39	3.57-20.42

* Metronidazol ve klindamisin.

Öykülerinde antibiyotik kullanımı olan hastalar antibiyotik kullanım şekillerine göre tekli antibiyotik kullananlar ve birden fazla antibiyotik kullananlar olarak sınıflandırıldı (Tablo-14). Birden fazla antibiyotik kullanan hastalar da kendi arasında, kombine birden fazla antibiyotik kullananlar ve kombinasyonsuz birden fazla antibiyotik kullananlar şeklinde sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre gruplar karşılaştırıldığında; tekli antibiyotik kullanımı GSBL (+) grupta %31.7, GSBL (-) grupta %13.6 (p=0.001); kombine birden fazla antibiyotik kullanımı GSBL (+) grupta %44.4, GSBL (-) grupta %21 (p=0.0002); kombinasyonsuz birden fazla antibiyotik kullanımı GSBL (+) grupta %19, GSBL (-) grupta %4.5 (p=0.001) olarak bulundu. GSBL üretimi riskini; tekli antibiyotik kullanımı 2.95 kat, kombine birden fazla antibiyotik kullanımı 3.03 kat, kombinasyonsuz birden fazla

antibiyotik kullanımı 4.94 kat arttırmaktaydı. Kombine antibiyotik kullanan hastaların kullandıkları kombinasyonlar tablo-15’de gösterilmiştir. Kombinasyon şeklinde antibiyotik kullanımı açısından iki grup karşılaştırıldığında GSBL (+) grupta 56 (%44.4), GSBL (-) grupta 23 (%21) hastada kombine antibiyoterapi öyküsü mevcuttu. Bazı hastalarda birden fazla kombine antibiyoterapi öyküsü vardı. 3. kuşak sefalosporinlerin metronidazol ile kombine kullanımı GSBL (+) grupta %21.4, GSBL (-) grupta %4.5 ($p<0.0005$) olarak bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. 3. kuşak sefalosporinlerin metronidazol ile kombine kullanımı GSBL üretimi riskini 5.73 kat arttırmaktaydı. Diğer antibiyotik kombinasyonlarının kullanımı iki grup için anlamlı istatistiksel fark oluşturmadı ($p>0.05$). Cerrahi ve cerrahi dışı kliniklerde 3. kuşak sefalosporinlerin metronidazol ile kombine kullanımının GSBL üretimine etkisi incelendiğinde, cerrahi kliniklerde istatistiksel olarak anlamlı oranda fark saptandı ($p=0.005$) (Tablo 16).

Tablo 14. GSBL üreten ve üretmeyen mikroorganizmalarla enfekte hastaların antibiyotik kullanım şekilleri açısından karşılaştırılması

ANTİBİYOTİK KULLANIM ŞEKLİ	GSBL (+) n (%)	GSBL (-) n (%)	<i>p</i>	OR	%95 GA
Tekli Kullanım	40 (31.7)	15 (13.6)	0.001	2.95	1.45-6.03
Birden Fazla Kullanım	80 (63.5)	28 (25.5)	<0.0005	5.09	2.8-9.31
Kombine Birden Fazla Kullanım	56 (44.4)	23 (21)	0.0002	3.03	1.63-5.63
Kombinasyonsuz Birden Fazla Kullanım	24 (19)	5 (4.5)	0.001	4.94	1.7-15.41

Tablo 15. GSBL üreten ve üretmeyen mikroorganizmalarla enfekte hastaların antibiyotik kombinasyonu kullanımını açısından karşılaştırılması

ANTİBİYOTİK KOMBİNASYONLARI	GSBL (+) n (%)	GSBL (-) n (%)	p	OR	%95 GA
1.Kuşak Sefalosporin+Aminoglikozid	3 (2.4)	0 (0)	0.250	-	-
1.Kuşak Sefalosporin+Metronidazol	1 (0.8)	2 (1.8)	0.600	0.43	6.17
3.Kuşak Sefalosporin+Aminoglikozid	2 (1.6)	0 (0)	0.500	-	-
3.Kuşak Sefalosporin+Glikopeptit	2 (1.6)	5 (4.5)	0.256	0.34	0.04-2.02
3.Kuşak Sefalosporin+Metronidazol	27 (21.4)	5 (4.5)	<0.0005	5.73	1.99-17.7
3. Kuşak Sefalosporin+Makrolid	2 (1.6)	1 (0.9)	1.000	1.76	0.12-49.67
4. Kuşak Sefalosporin+Aminoglikozid	3 (2.4)	1 (0.9)	0.625	2.66	0.24-67.32
Piperasilin/tazobaktam+Glikopeptit	5 (4)	4 (3.6)	1.000	1.10	0.25-5
Piperasilin/tazobaktam+Makrolid	1 (0.8)	0 (0)	1.000	-	-
Piperasilin/tazobaktam+Florokinolon	1 (0.8)	0 (0)	1.000	-	-
Piperasilin/tazobaktam+Aminoglikozid	5 (4.0)	1 (0.9)	0.219	4.50	0.5-103.49
Karbapenem+Glikopeptit	8 (6.3)	8 (7.3)	0.982	0.86	0.28-2.64
Florokinolon+Metronidazol	4 (3.2)	3 (2.7)	1.000	1.17	0.22-6.75

Tablo 16. Cerrahi ve cerrahidışı kliniklerde 3. kuşak sefalosporinlerin metronidazol ile kombine kullanımının GSBL üretimine etkisi

		3. kuşak sefalosporin + metronidazol kullanan		3. kuşak sefalosporin + metronidazol kullanmayan		<i>p</i>
		n	%	n	%	
Cerrahi Birim	GSBL (+) (n=44)	22	50	22	50	0.005
	GSBL (-) (n=20)	2	10	18	90	
Cerrahidışı Birim	GSBL (+) (n=82)	5	6.1	77	93.9	0.481
	GSBL (-) (n=90)	3	3.3	87	96.7	

Her iki grubun enfektif parametreler açısından karşılaştırılması tablo-17’de gösterilmiştir. Enfektif parametre olarak periferik beyaz küre sayısı, C-reaktif protein değeri ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü değerlendirildi. Gruplar arasında enfektif parametre karşılaştırılması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 17. GSBL üreten ve üretmeyen mikroorganizmalarla enfekte hastaların enfektif parametrelerinin karşılaştırılması

ENFEKTİF PAREMETRE	GSBL (+)	GSBL (-)	<i>p</i>
Beyaz küre (mm³) (GSBL (+) n=125) (GSBL (-) n=109)	9959±5570	10050±6458	0.909
C-reaktif protein (mg/dl) (GSBL (+) n=117) (GSBL (-) n=93)	13±13	11±11	0.358
Sedimentasyon (mm/saat) (GSBL (+) n=106) (GSBL (-) n=87)	36±22	35±22	0.650

GSBL üretiminde rolü olduğu düşünülen bazı risk faktörleri ve parametreler çok değişkenli ileri analize alınarak karşılaştırıldı (Tablo-18). Çok değişkenli analiz sonucunda hastaya ait komorbit faktörlerden akciğer hastalığı varlığı ($p=0.035$), invaziv girişim

öyküsü ($p=0.003$) tekli ve birden fazla antibiyotik kullanımı öyküsünün ($p<0.0005$) GSBL üretimi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu ortaya kondu. GSBL üretimi riskini; akciğer hastalığı varlığının 2.8 kat, invaziv girişim öyküsünün 4.36 kat, tekli antibiyotik kullanımı öyküsünün 29.9 kat ve birden fazla antibiyotik kullanımı öyküsünün ise 39.7 kat arttırdığı bulundu.

Tablo 18. GSBL üreten ve üretmeyen mikroorganizmalarla enfekte hastalara ait bazı risk faktörlerinin çok değişkenli ileri analizi (multivariate analiz)

RİSK FAKTÖRÜ	B	OR	%95 GA	p*
Üriner Sistem Enfeksiyonu Varlığı				
Yok		1		
Var	0.368	1.45	0.59-3.57	0.425
Yara/Yumuşak Doku Enfeksiyonu Varlığı				
Yok		1		
Var	0.692	2.00	0.56-7.17	0.289
Akciğer Hastalığı Varlığı				
Yok		1		
Var	1.029	2.80	1.08-7.29	0.035
Ürolojik Patoloji Varlığı				
Yok		1		
Var	1.130	3.10	0.96-10.03	0.059
Son 6 Ay İçinde Hastanede Yatış Öyküsü				
Yok		1		
Var	-0.006	0.99	0.43-2.32	0.989
İnvaziv Girişim Uygulanması				
Yok		1		
Var	1.473	4.36	1.62-11.71	0.003
Son 3 Ay İçinde Antibiyoterapi Öyküsü				
Kullanmayan		1		
Tekli kullanan	3.398	29.90	8.93-100.16	<0.0005
Birden fazla kullanan	3.683	39.76	11.27-140.29	<0.0005
Son 6 ay İçinde Cerrahi Operasyon Öyküsü				
Yok		1		
Var	0.347	1.42	0.52-3.85	0.497
SHİE Oluşum Süresi				
	-0.001	1.00	0.98-1.02	0.957

* Lojistik regresyon analizi.

Hastaların son üç ay içinde kullandıkları, GSBL üretiminde rolü olduğu düşünülen antibiyotikler çok değişkenli ileri analize alınarak ikinci bir model olarak karşılaştırıldı (Tablo-19). Çok değişkenli analiz sonucunda seftriakson ($p<0.0005$), siprofloksasin

($p < 0.0005$) ve amikasin ($p = 0.002$) kullanımının GSBL üretimi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ortaya kondu. GSBL üretimi riskini; seftriakson kullanımının 20.45 kat, siprofloksasin kullanımının 21.76 kat ve amikasin kullanımının 28.29 kat arttırdığı bulundu.

Tablo 19. GSBL üreten ve üretmeyen mikroorganizmalarla enfekte hastaların antibiyotik kullanımının çok değişkenli ileri analizi (multivariate analiz)

ANTİBİYOTİK İSMİ	B	OR	%95 GA	p*
Seftriakson Kullanımı				
Yok		1		
Var	3.018	20.45	7.44-56.21	<0.0005
Siprofloksasin Kullanımı				
Yok		1		
Var	3.080	21.76	8.74-54.16	<0.0005
Amikasin Kullanımı				
Yok		1		
Var	3.343	28.29	3.26-245.37	0.002
Piperasilin/tazobaktam Kullanımı				
Yok		1		
Var	0.879	2.41	0.76-7.60	0.134
Metronidazol Kullanımı				
Yok		1		
Var	-0.184	0.83	0.27-2.56	0.748
Sefuroksim Kullanımı				
Yok		1		
Var	0.954	2.60	0.38-17.62	0.329

* Lojistik regresyon analizi.

5. TARTIŞMA

SHİE etkeni olan mikroorganizmalarda görülen antibiyotik direncinin önemi günümüzde artarak devam etmektedir (155). Bu enfeksiyonlara neden olan Gram negatif mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci birkaç mekanizma ile gelişebilmektedir. Bunların başında beta-laktamaz enzimi üretimi gelmektedir (3, 156). Beta-laktamaz enzimleri içinde önemli bir grubu da GSBL'ler oluşturmaktadır (156). GSBL aracılı direnç, plazmidler aracılığıyla türler ve cinsler arasında yayılabilmekte, hastanelerde salgınlar oluşturabilmektedir (157). Ayrıca GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin sınırlı olması nedeniyle tedavide sorunlar yaşanabilmektedir (158). GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar için yapılan çalışmalarda bazı risk faktörleri tespit edilmiş olup, bu enfeksiyonların önlenmesinde sözü edilen risk faktörlerinin ortadan kaldırılması oldukça önem arz etmektedir (152).

GSBL oranları ile ilgili olarak ülkemizde ve dünya genelinde çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda farklı oranlar elde edilmiştir. Ülkemizde yakın zamanlı yapılan çok merkezli HITIT-2 sürveyans çalışmasında GSBL üretim oranları *E.coli* için %42, *K.pneumoniae* için %41.4 olarak bulunmuştur (85). SHİE'de GSBL üretim oranını araştıran ülkemizdeki diğer çalışmalara bakıldığında; *E.coli* izolatlarında %5.6-62.5, *K.pneumoniae* izolatlarında %24-77.2 aralığında değişen oranlarda GSBL pozitifliği tespit edilmiştir (86, 89, 91-93, 95, 155). Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalarda genel GSBL üretim oranı ise %28-66 aralığında bulunmuştur (95, 155). SHİE'nin değerlendirildiği bir yurt dışı çalışmada Mehrgan ve ark. *K.pneumoniae* izolatlarında GSBL oranını %77.7 olarak saptamıştır (159). Benzer bir çalışmada Chaiwarith ve ark. *E.coli*'de %33.5, *K.pneumoniae*'da %57 GSBL oranı bildirmiştir (160). Superti ve ark. tarafından *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nın neden olduğu hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada ise *E.coli*'de %9.4, *K.pneumoniae*'da %55.6 ve genel olarak %35.2 GSBL üretim oranı saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda GSBL oranları, *E.coli* için %58.6, *K.pneumoniae* için %28.2 ve genel olarak %53.3 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlarımız ülkemiz verileri ile genel olarak uyumlu olup, merkezler

arasındaki farklılıkların olması dikkat çekmektedir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarından gelen hastalardaki GSBL oranının yüksek olması, GSBL üretiminin üçüncü basamak sağlık kuruluşları dışındaki sağlık kuruluşları için de bir risk olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde; cerrahi kliniklerde yatış, yara/yumuşak doku enfeksiyonu varlığı, ürolojik patoloji varlığı, öncesinde geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü, öncesinde hastanede yatış öyküsü, öncesinde antibiyoterapi öyküsü, invaziv girişim uygulanmış olması ve enfeksiyonun oluşum süresi GSBL üretiminde anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi. Çok değişkenli ileri analiz modellerinde ise hastalarda akciğer hastalığı varlığı, invaziv girişim uygulanmış olması, öncesinde antibiyoterapi öyküsü, seftriakson, siprofloksasin ve amikasin kullanımı öyküsü GSBL üretiminde anlamlı risk faktörleri olarak tespit edildi.

Öncesinde cerrahi operasyon öyküsünün olması, bazı çalışmalarda GSBL üretimi için risk faktörü olarak saptanmışken (6, 84, 149, 150, 152, 161-163), cerrahi öykünün risk faktörü olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (158, 164-166). Kanafani ve ark. çalışmalarında öncesinde cerrahi operasyon öyküsü olmasını bağımsız risk faktörü olarak bulmuştur (161). Çalışmamızda son altı ay içinde cerrahi operasyon öyküsü varlığının GSBL üretim riskini 2.99 kat arttırdığı tespit edildi. Bu sonuç; GSBL'nin hastane düzeyindeki epidemiyolojik anlamı ve enfeksiyonun olası nozokomiyal bulaşını düşündürmesi açısından önemlidir (152, 161). Çalışmamızda, cerrahi kliniklerde yatışın GSBL üretim riskini 2.41 kat arttırdığı tespit edildi. Bu artışın nedenleri arasında; hastaların öncesinde cerrahi operasyon geçirmiş olması, uzun süre antibiyotik kullanımı ve invaziv girişim öykülerinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca cerrahi ve cerrahi dışı kliniklerde üçüncü kuşak sefalosporinlerin metronidazol ile kombine kullanımının GSBL üretimine etkisi incelendiğinde; cerrahi kliniklerde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0.005$). Bu nedenle hastanemiz cerrahi kliniklerindeki risk artışının bir nedeni de bu kliniklerde 3.kuşak sefalosporinlerin metronidazol ile kombine kullanımı olabilir.

Enfeksiyon odağının değerlendirmeye alındığı çalışmalar kısıtlıdır ve bunlarda enfeksiyon odağı ile GSBL üretimi arasında anlamlı fark saptanamamıştır (84, 153). Çalışmamızda bunun aksine yara/yumuşak doku enfeksiyonu varlığının GSBL üretim riskini 3.65 kat arttırdığı tespit edildi. Yara/yumuşak doku enfeksiyonu varlığının büyük

çoğunluğunun cerrahi operasyon ve antibiyoterapi öyküsü olan hastalarda bulunmasının bu risk artışına neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Çeşitli çalışmalar hastalara ait değişik komorbit faktörlerin GSBL üretimine katkıda bulunduğunu göstermektedir (149, 150, 166-172). Azap ve Calbo çalışmalarında komorbit faktörlerden ürolojik patoloji varlığını GSBL üretimine katkıda bulunan bir risk faktörü olarak belirlemişlerdir (168, 170). Bunlara benzer şekilde bizim çalışmamızda da ürolojik patoloji varlığının GSBL üretimi açısından anlamlı farklılık oluşturduğu ve riski 3.06 kat arttırdığı tespit edildi. Bu grup hastalardaki risk artışına tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu geçirme ve sık antibiyotik kullanma öykülerinin olması neden olabilmektedir. Rodriguez-Bano ve Azap'ın çalışmalarında GSBL üretimi için tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonunu risk faktörü olarak saptamaları da bu görüşümüzü destekler niteliktedir (154, 168).

Çeşitli invaziv girişim uygulamaları birçok çalışmada GSBL üretimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (149, 150, 153, 162, 165, 173, 174). Pena ve ark. (149, 173) nazogastrik tüp ve total parenteral nütrisyon uygulamasını, Ozgunes ve ark (162) entübasyonu, Lin ve ark. (165) endotrakeal ve nazogastrik tüp uygulamasını, Piroth ve ark. (174) endotrakeal tüp uygulamasını anlamlı risk faktörü olarak bulmuştur. Tumbarello ve ark. K.pneumoniae izolatlarında yaptıkları çalışmalarında invaziv işlem uygulanmasının GSBL üretim riskini 5.6 kat arttırdığını saptamıştır (153). Kang ve ark.'nın çalışmasında en az 72 saat içerisinde invaziv girişim uygulanmış olması GSBL üreten K.pneumoniae'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (150). Çalışmamızda, invaziv girişim uygulanması GSBL üretimi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu ve GSBL üretim riskini 4.36 kat arttırdığı tespit edildi. Son yıllarda toplumda asemptomatik GSBL taşıyıcılığında artış olduğu bildirilmektedir. Asemptomatik GSBL taşıyıcısı olan hastalarda invaziv girişim uygulamaları ve yoğun antibiyotik kullanımı, normal konak savunma mekanizmalarını bozarak GSBL üreten mikroorganizmaların seçilmesine ve bu mikroorganizmalarla enfeksiyonlara neden olmaktadır (149, 153). Mevcut risk artışı bu durumla açıklanabilir. Ayrıca antibiyotik tüketiminin yanında anatomik ve fizyolojik konak faktörleri, gastrointestinal cerrahi operasyon, gastrointestinal motilite veya yapay beslenme kolonizasyona olan direnci azaltabileceğinden GSBL üreten mikroorganizmalar ile kolonizasyon artabilmektedir (149).

Birçok çalışma, öncesinde hastanede yatış öyküsü bulunan hastaların GSBL üreten mikroorganizmalarla enfeksiyon açısından daha fazla riske sahip olduğunu ortaya koymuştur (152, 153, 163, 170, 175). Çalışmamızda da son altı ay içinde hastanede yatış öyküsünün GSBL üretimi riskini 3.32 kat arttırdığı saptandı. SHİE gelişimine zemin hazırlayan faktörleri görmek açısından bu sonucun önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastanede kalış süresi; GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlara zemin hazırlayan diğer bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (84, 141, 153, 160, 164, 165). Skippen ve ark.'nın çalışmasında hastanede kalış süresi GSBL üreten organizmalarla oluşan invaziv enfeksiyonlar için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastanede kalış süresi; hastaneye kabul günü ile mikroorganizmanın izolasyon günü arasındaki süre olarak tanımlanmış olup, 15 günden uzun hastanede kalış süresine sahip hastaların 15 günden kısa olanlara göre daha fazla riske sahip oldukları saptanmıştır (164). Lin ve ark.'nın GSBL üreten *K.pneumoniae* ile enfekte hastalarda yaptıkları çalışmalarında da benzer sonuç bulunmuş ve hastanede yatış süresinin uzaması GSBL üretimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (165). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz SHİE'nin oluşum süresi, hastaların hastaneye kabul günü ile enfeksiyonun olduğu gün arasındaki süre olarak tanımlanmış olup, bu süre GSBL (+) grupta GSBL (-) gruba göre daha uzun olarak tespit edildi. Çalışmamızda tespit edilen mevcut sonuç, bu hastaların daha uzun süre hastanede kaldıklarını ve hastanede kalış süresinin uzun olmasının GSBL üretimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Uzamış hastanede yatış konak savunma mekanizmalarının ortadan kalkması sonucu bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyon riskini arttırabilmektedir (153). Ayrıca bu hastalar hastanede yatış süresi uzadıkça invaziv girişimlere ve antibiyotik kullanımına daha fazla maruz kalabilmektedirler (165). Uzamış hastanede yatışla birlikte konak savunma mekanizmalarının ortadan kalkması, daha fazla invaziv girişim ve antibiyotik kullanımının olması hastanede kalış süresinin risk faktörü olmasını açıklayabilmektedir.

GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan SHİE'ler için en çok üzerinde durulan ve önemi gösterilen diğer bir risk faktörü olarak, önceden antibiyotik kullanımı gösterilmektedir. Lautenbach ve ark. GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* enfeksiyonlarının gelişiminde tek bağımsız risk göstergesi olarak antibiyotik kullanımını bildirmiştir (176). Benzer çalışmalarda; Tumbarello ve ark. ile Kang ve ark. GSBL üreten *K.pneumoniae*'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında, Pena ve ark. GSBL üreten

E.coli'nin neden olduğu enfeksiyonlarda, Goyal ve ark. GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* enfeksiyonlarında, Kanafani ve ark. ise GSBL üreten mikroorganizmalarda bağımsız risk faktörü olarak antibiyotik kullanımını saptamıştır (149, 150, 153, 161, 169). Çalışmamızda, öncesinde antibiyoterapi öyküsü bulunmasının GSBL üretiminde önemli bir rol oynadığı tespit edildi ve bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu ($p<0.0005$). Hastaların öykülerinde kullandıkları antibiyotikler gruplandırılarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olan bu farklılığı; beta-laktam, aminoglikozid, florokinolon ve anerobisidal ajan kullanımının yarattığı sonucuna varıldı. Beta-laktam olarak seftriakson, aminoglikozid olarak amikasin, florokinolon olarak siprofloksasin ve anaerobisidal olarak metronidazol kullanımının GSBL üretimi açısından istatistiksel olarak anlamlı risk artışına yol açtığı saptandı. Seftriakson, siprofloksasin ve amikasin kullanımının bağımsız risk faktörü olduğu ve GSBL üretim riskini; seftriakson kullanımının 20.45, siprofloksasin kullanımının 21.76, amikasin kullanımının 28.29 kat arttırdığı tespit edildi. Dünya genelinde çalışmalar incelendiğinde genel olarak oksimino beta-laktam, üçüncü kuşak sefalosporin ve florokinolon kullanımının GSBL üretiminde risk faktörü olduğu savunulmaktadır (139, 141, 149, 151, 158, 160, 161, 164, 171, 175, 177-180). Bununla birlikte aminoglikozid kullanımını GSBL üretiminde risk faktörü olarak gösteren çalışmalar da mevcuttur (150, 158, 161, 165, 166). Graffunder ve ark.nın çalışmasında aminoglikozid kullanımı bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (166). Antibiyotik tedavisi dirençli organizmalarla oluşacak kolonizasyonu ve enfeksiyonu kolaylaştırmakta ve duyarlı suşları eradike ederek konağın kolonizasyona karşı direncini azaltmaktadır. İlaç duyarlı normal floranın azalması sonucu konak üzerinde yeni suşların kazanılması kolaylaşmaktadır. Bu etki ile dirençli mikroorganizmalar ile kolonizasyon riski artmaktadır (153). Dirençli mikroorganizma ile kolonizasyon enfeksiyon gelişimi için zemin hazırlamaktadır (166). Ek olarak bir mikroorganizma birçok ilaca dirençli olduğunda bu ilaçlardan herhangi birinin kullanılması durumunda seleksiyona uğraması daha kolay olabilmektedir (153). Çalışmamızda GSBL üretimi için seftriakson ve siprofloksasin kullanımına bağlı risk artışını bu nedenler açıklayabilmektedir. Ancak her ne kadar aminoglikozidlere ait risk artışını gösteren çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda bulunmuş olan amikasin ile ilişkili risk artışının, bu antibiyotiği kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle çok açık olmadığı görüşündeyiz. Amikasin ile ilgili olarak daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda metronidazol

kullanımının da GSBL üretim riskini arttırdığı saptandı. Kang ve ark. yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında, üçüncü kuşak sefalosporin ve aminoglikozid kullanımına ilave olarak metronidazol kullanımını da, GSBL üreten *K.pneumoniae*'ya bağlı olarak gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarında risk faktörü olarak saptamıştır (150). Yine Graffunder ve ark. çalışmasında GSBL üreten mikroorganizmalarda metronidazol kullanımını risk faktörü olarak tespit etmiştir (166). Asemptomatik GSBL taşıyıcısı olan hastalarda, metronidazol kullanımı sonucu gelişen gastrointestinal sistem flora bozulmasının, GSBL (+) mikroorganizmalarla gelişecek enfeksiyonlar için bir risk oluşturduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tekli antibiyotik kullanımı ile birden fazla sayıda antibiyotik kullanımının GSBL üretimine etkisi de incelendi. GSBL üretim riskini; tekli antibiyotik kullanımının 29.9 kat, birden fazla antibiyotik kullanımının ise 39.76 kat arttırdığı ve bağımsız risk faktörü oldukları saptandı. Superti ve ark. da çalışmalarında birden fazla sayıda antibiyotik kullanımının, GSBL (+) *E.coli* ve *K.pneumoniae* enfeksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışına neden olduğunu göstermiştir (84). Kombinasyon şeklinde antibiyotik kullanımı açısından olgular incelendiğinde çalışmamızda, üçüncü kuşak sefalosporinlerin metronidazol ile kombine kullanımının, tekli kullanımlarında da olduğu gibi GSBL üretim riskini arttırdığı saptandı ($p < 0.0005$). OASIS-2 çalışmasında sonucumuzu destekler nitelikte olup, bu çalışmada seftriakson ile metronidazolün kombine kullanımının Enterobacteriaceae üyesi mikroorganizmalarda GSBL üretimini arttırdığı saptanmıştır (181). Ancak siprofloksasinin tekli kullanımını GSBL üretimi açısından bir risk faktörü olarak bulmamıza rağmen; çalışmamızda florokinolonların metronidazol ile kombine kullanımı aynı risk artışı ile sonuçlanmamıştır. Bu sonucun florokinolon ile metronidazol kombinasyonunu kullanan hasta sayısının az oluşundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda çok değişkenli ileri analiz incelemesi iki ayrı model olarak yapıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak uygun p değerine sahip dokuz risk faktörü ilk model olarak oluşturuldu. Bu modelde hastalarda akciğer hastalığı varlığı, invaziv girişim uygulanması ve antibiyoterapi öyküsü GSBL üretimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. İkinci modelde hastaların öykülerinde kullandıkları antibiyotikler incelendi. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak uygun p değerinde bulunan altı antibiyotiği içeren modelde seftriakson, siprofloksasin ve amikasin kullanımının GSBL üretimi açısından bağımsız risk faktörleri oldukları tespit edildi.

Çalışmamızda akciğer hastalığı varlığının GSBL üretim riskini 2.8 kat arttırdığı ve bağımsız risk faktörü olduğu bulundu. Graffunder ve ark.nın çalışmasında da kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (166). Yine Wener ve ark. çalışmalarında hastanede yatan hastalardaki GSBL üreten Klebsiella izolatlarında akciğer hastalığı varlığını risk fatörü olarak saptamıştır (167). Öncesinde antibiyoterapi ve hastanede yatış öykülerinin olabileceği bu hastalardaki risk artışının nedeni olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda GSBL (+) ve GSBL (-) mikroorganizmaların oluşturdukları enfeksiyonların klinik seyirleri arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla enfektif parametre olarak beyaz küre, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu sonuç GSBL üretiminin enfeksiyonun klinik seyrine etki etmediğini göstermesi açısından anlamlı olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından; komorbit faktörler olarak diabetes mellitus, lösemi, lenfoma, solid tümör, nötropeni, renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon, serebrovasküler olay, kalp hastalığı, otoimmün hastalık, steroid kullanımı, immünsüpresif tedavi, solid organ transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu varlığı açısından ve üriner/santral venöz kateterizasyon, mekanik ventilasyon uygulanması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup, mevcut durumlar GSBL üretiminde risk faktörü olarak tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak; GSBL üretimini etkileyen ve çoğu önlenemez çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Çalışmamızın sonuçları da bu risk faktörlerini literatürlerle uyumlu olarak doğrulamaktadır. Özellikle antibiyotik kullanımı GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyonlar için bağımsız risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mikroorganizmalara bağlı gelişecek enfeksiyonların tedavi seçenekleri sınırlı olduğundan ve bu ilaçların çoğu hastanede yatış gerektirdiğinden, antibiyotiklerin rasyonel kullanımı açısından antibiyotik kullanım politikalarına önem verilmesi gerekmektedir. Ayrıca çalışmamızın sonuçları antibiyotiklerin endikasyon dışı ve uzun süreli kullanımının, saptadığımız diğer risk faktörlerine doğrudan etkili olduğunu da düşündürmektedir. Öncesinde hastanede yatış öyküsü varlığı, uzamış yatış süresi ve bunlarla ilişkili olarak invaziv girişim uygulamaları GSBL üretiminde önemli olan diğer risk faktörleri olduklarından; hastaların mümkün olduğunca erken taburcu edilmesi ve invaziv

girişimlerden kaçınılması bu direncin önüne geçilebilmesi açısından önemli olacaktır. GSBL üretimine zemin hazırlayan risk faktörlerinin bilinmesi; bunların ortadan kaldırılmasının sağlanması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve bu mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyonlarda, mikrobiyolojik sonuçlar elde edilene kadar ampirik tedavi yönetimi açısından yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde 1 Ocak 2008-31 Aralık 2008 tarihleri arasında yapılan "Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmaların etken olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlarda risk faktörlerinin araştırılması" adlı bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar ve bunlara paralel olarak öneriler aşağıda sunulmuştur.

SONUÇLAR:

1. Çalışma döneminde toplam 32941 hasta ve 982 SHİE takip edilmiş olup, toplam hasta yatış günü 205663 olarak saptandı. Toplam SHİE hızı 2.98 ve 1000 hasta yatış gününde SHİE dansitesi 4.77 olarak hesaplandı.

2. Bu dönemde takip edilen 982 SHİE'nin; 620'si (%63.1) Gram negatif mikroorganizmalar, 273'ü (%27.8) Gram pozitif mikroorganizmalar ve 89'u (%9.1) mantarlar tarafından oluşturulan SHİE idi. Bu enfeksiyonlar içinde Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalar tarafından oluşturulanlar 273 olarak tespit edildi. Bunlarında 236'sı çalışmamıza dahil edildi.

3. Bu dönemde incelenen toplam 236 SHİE'nin 126'sı GSBL (+), 110'u GSBL (-) mikroorganizmalar tarafından oluşturul SHİE'di.

4. Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalarda genel GSBL üretim oranı %53.3 olarak tespit edildi.

5. Tüm izolatlar içinde GSBL üretim oranları; *E.coli*'de %58.6, *K.pneumoniae*'da %28.2, *K.oxytoca*'da %83.3 olarak tespit edildi.

6. Kan dolaşımı enfeksiyonu izolatları içinde GSBL üretim oranları; *E.coli*'de %55.8, *K.pneumoniae*'da %26.6, *K.oxytoca*'da %100 olarak tespit edildi.

7. Üriner sistem enfeksiyonu izolatları içinde GSBL üretim oranları; *E.coli*'de %49.4, *K.pneumoniae*'da %31.3, *K.oxytoca*'da %66.6 olarak tespit edildi.

8. GSBL (+) grupta yer alan 126 olgunun yaş ortalaması 59.8 olup; bunların 68'i (%54) erkek, 58'i (%46) kadındı. GSBL (-) grupta yer alan 110 olgunun yaş ortalaması ise 60.1 olup; bunların da 55'i (%50) erkek, 55'i (%50) kadındı.

9. Cerrahi kliniklerde yatışın GSBL üretimi riskini 2.41 kat arttırdığı saptandı.

10. Yara/yumuşak doku enfeksiyonu varlığının GSBL üretimi riskini 3.64 kat arttırdığı saptandı.

11. Komorbit faktörlerden ürolojik patoloji varlığının GSBL üretimi riskini 3.06 kat arttırdığı saptandı.

12. GSBL üretimi riskini; hastanede yatış öyküsünün 3.32 kat, cerrahi operasyon öyküsünün 2.99 kat, antibiyoterapi öyküsünün 31.16 kat ve invaziv girişim uygulanmış olmasının 2.98 kat arttırdığı saptandı.

13. SHİE'nin oluşum süresi; GSBL (+) grupta ortalama 19.8 gün, GSBL (-) grupta 13.6 gün olarak bulundu ($p=0.007$).

14. GSBL üretimi riskini; seftriakson kullanımının 7.2 kat, amikasin kullanımının 11.47 kat, siprofloksasin kullanımının 7.59 kat ve metronidazol kullanımının 4.16 kat arttırdığı saptandı.

15. GSBL üretimi riskini; 3. kuşak sefalosporin kullanımının 4.64 kat, aminoglikozid kullanımının 13.63 kat, florokinolon kullanımının 8.39 kat ve anaerobisidal ajan kullanımının 2.76 kat arttırdığı saptandı.

16. Beta-laktam grubu antibiyotik kullanımının GSBL üretimi riskini 3.95 kat arttırdığı saptandı.

17. GSBL üretimi riskini; tekli antibiyotik kullanımının 2.95 kat, birden fazla antibiyotik kullanımının 5.09 kat arttırdığı saptandı.

18. 3. kuşak sefalosporinlerin metronidazol ile kombine kullanımının GSBL üretimi riskini 5.73 kat arttırdığı saptandı.

19. Cerrahi ve cerrahi dışı kliniklerde 3. kuşak sefalosporinlerin metronidazol ile kombine kullanımının GSBL üretimine etkisi incelendiğinde, cerrahi kliniklerde istatistiksel olarak anlamlı oranda fark saptandı ($p=0.005$).

20. Multivariate analizde; akciğer hastalığı varlığının, invaziv girişim uygulanmış olmasının ve antibiyoterapi öyküsü olmasının GSBL üretimi riskini arttırdığı ve bunların bağımsız risk faktörleri oldukları tespit edildi.

21. Multivariate analizde; seftriakson, siprofloksasin ve amikasin kullanımının GSBL üretimi riskini arttırdığı ve bunların bağımsız risk faktörleri oldukları tespit edildi.

ÖNERİLER:

1. GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlı ve maliyeti yüksek olduğundan hastanemizde de olduğu gibi GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı SHİE prevalansının yüksek olduğu merkezlerde enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanması; özellikle de SHİE'i önlenmesinde en basit, ucuz ve etkili yol olan el yıkamanın önemi için gerekli eğitimlere önem verilmesi gerekmektedir.

2. GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların ampirik antibiyotik tedavi yönetiminde bu enfeksiyonlardaki risk faktörlerinin önceden bilinmesi önem taşımaktadır.

3. Antibiyotik kullanımı öyküsü GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar için temel bağımsız bir risk faktörü olduğundan, her şeyden önce hastanede yatan hastalara doğru endikasyonda antibiyotik kullanılması için büyük bir titizlik gösterilmesi; özellikle uzun süreli takip edilen kronik hastalarda enfeksiyon ve kolonizasyon ayrımı iyi yapılarak antibiyoterapiye karar verilmesi; uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Hastanelerde gereksiz ve aşırı antibiyotik kullanımının sınırlanabilmesi için de öncelikle ülke genelinde uygulanacak bir antibiyotik politikasının ve her hastanede enfeksiyon kontrol komitelerine bağlı olarak çalışan bir antibiyotik kontrol alt komitesinin oluşturulması gerekmektedir. Böylece belirlenecek amaç ve hedefler ile hazırlanacak olan hasteneye özgü rehberler, mikroorganizmaların hastanede direnç kazanmasını önlemek ve SHİE ile etkin mücadele sağlamak yönünde klinisyenlere yol gösterici olacaktır. Ayrıca bir mikroorganizma birçok antibiyotiğe dirençli olduğunda; bu antibiyotiklerden herhangi birinin kullanılması durumunda bu mikroorganizmanın seleksiyona uğraması daha kolay olabileceğinden, mikrobiyoloji laboratuvarlarının kültür antibiyogram sonuçlarını en kısa sürede ve en doğru şekilde klinisyene bildirmeleri büyük önem taşımaktadır.

4. Kombine antibiyotik uygulamalarından mümkün olduğunca kaçınılması, kültür antibiyogram sonucuna göre dar spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması direnç gelişiminin azaltılmasına yardımcı olacaktır.

5. Ülkemizde de olduğu gibi başta üriner sistem enfeksiyonları olmak üzere kinolonların ampirik olarak çok kullanıldığı ülkelere antibiyotiklerin rasyonel kullanımı geliştirilmeli ve bu tür enfeksiyonlarda GSBL direncide göz önüne alınarak uygun endikasyonlarda fosfomisin veya nitrofurantoin kullanılması yönünde rehberlerde değişiklik yapılması önemli bir yaklaşım olacaktır.

6. 3. kuşak sefalosporin kullanımı birçok çalışmada GSBL üretimi için risk faktörü olarak saptandığından, ampirik antibiyoterapilerde 3. kuşak sefalosporin yerine piperasilin/tazobaktam kullanımı GSBL riskini azaltabilecektir.

7. İnvaziv girişimlerin giderek arttığı uzun süreli hastanede yatış süreci olan hastalarda gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılması, bu girişimlerin endikasyonlarının iyi değerlendirilmesi ve sterilizasyon-dezenfeksiyon kurallarına dikkat edilmesi GSBL riskini azaltmada etkili olabilecektir. Parenteral nütrisyonla kaçınılması mümkün olan en kısa dönemde enteral beslenmeye geçilmesi, gereksiz endoskopi, bronkoskopi, nazogastrik tüp uygulamalarından kaçınılması enfeksiyonların önlenmesinde etkili olacaktır.

8. Cerrahi kliniklerde 3.kuşak sefalosporinler ve metronidazol kombinasyonu ile yapılan endikasyon dışı ve uzun süreli proflaksiler GSBL üretimi için önemli bir risk artışı oluşturduğundan; özellikle cerrahi kliniklerde uygulanan gereksiz ve uzun süreli proflaksilerden kaçınılması, rehberler doğrultusunda uygun endikasyonda ve uygun sürede proflaksi yapılması GSBL direncinin kontrol önlemlerinde önemli bir yaklaşım olacaktır.

9. Uzun süreli hastanede yatış GSBL üretimi için bir risk oluşturduğundan hastaların mümkün olduğunca erken taburcu edilmesi, uygun endikasyonlarda ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT) ve ev hemşireleri tarafından evde antibiyotik tedavisi uygulamalarının yaygınlaştırılması GSBL'nin azaltılmasında etkili olacaktır.

7. ÖZET

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE, GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEK MİKROORGANİZMALARIN ETKEN OLDUĞU HASTANE KAYNAKLI ENFEKSİYONLARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde 01 Ocak 2008-31 Aralık 2008 tarihleri arasında Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalar tarafından oluşturulan sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlarda (SHİE), GSBL üreten mikroorganizmaların risk faktörleri prospektif olarak araştırıldı. Toplam 32941 hasta ve 982 SHİE takip edildi. Toplam SHİE hızı 2.98 ve 1000 hasta yatış gününde SHİE dansitesi 4.77 olarak hesaplandı. 982 SHİE'nin 273'ü (%27.8) Enterobacteriaceae ailesi üyesi mikroorganizmalar tarafından oluşturulmaktaydı. Çalışmamızda dahil edilme kriterlerine uyan 236 enfeksiyon değerlendirmeye alınırken, 37 enfeksiyon çalışma dışı bırakıldı. 126 SHİE (%53.4) GSBL (+), 110 SHİE (%46.6) GSBL (-) mikroorganizmalar tarafından oluşturulmaktaydı.

Tek değişkenli analiz sonuçlarında; yara/yumuşak doku enfeksiyonu ($p=0.005$; $OR=3.64$), cerrahi kliniklerde yatış ($p=0.006$; $OR=2.41$), ürolojik patoloji ($p=0.008$; $OR=3.06$), öncesinde hastanede yatış ($p<0.0005$; $OR=3.32$), öncesinde cerrahi operasyon ($p<0.0005$; $OR=2.99$), öncesinde antibiyotik kullanımı (seftriakson, siprofloksasin, amikasin veya metronidazol) ($p<0.0005$; $OR=31.16$) ve invaziv girişimler ($p=0.003$; $OR=2.98$) GSBL üretimini arttıran risk faktörleri olarak tespit edildi. Çok değişkenli analiz sonuçlarında; akciğer hastalığı ($p=0.035$; $OR=2.80$), invaziv girişimler ($p=0.003$; $OR=4.36$) ve öncesinde antibiyotik kullanımı (seftriakson, siprofloksasin veya amikasin) ($p<0.0005$; $OR=29.90$) GSBL ile ilişkili önemli bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç olarak; çalışmamızda öncesinde antibiyotik kullanımı başta olmak üzere, GSBL üretimini etkileyen ve çoğu önlenemez çok sayıda risk faktörü belirlendi. Bu risk faktörlerinden biri veya daha fazlasının var olduğu hastalarda GSBL olasılığı göz önünde bulundurularak tedavi seçimi yapılmalı ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması sağlanmalıdır.

8. SUMMARY

AN INVESTIGATION OF THE RISK FACTORS OF THE HEALTH-CARE ASSOCIATED INFECTIONS ASSOCIATED WITH EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE (ESBL) PRODUCING MICROORGANISMS IN KARADENIZ TECHNICAL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE HOSPITAL

Risk factors for ESBL producing microorganisms in healthcare-associated infections (HCAI) consisting of microorganisms of the family Enterobacteriaceae were investigated prospectively between 01 January and 31 December, 2008, at the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital. A total of 32941 patients and 982 HCAI were investigated. Total HCAI rate was 2.98 and HCAI density per 1000 patient hospitalization days was calculated at 4.77. Two hundred seventy-three (%27.8) of the 982 HCAI consisted of microorganisms from the family Enterobacteriaceae. Two hundred thirty-six HCAI meeting our inclusion criteria were accepted for analysis and 37 excluded. One hundred twenty-six HCAI (%53.4) consisted of ESBL (+) and 110 (%46.6) of ESBL (-) microorganisms.

At univariate analysis, wound/soft tissue infection ($p=0.005$; OR=3.64), admission to surgical departments ($p=0.006$; OR=2.41), urologic pathology ($p=0.008$; OR=3.06), previous hospitalization ($p<0.0005$; OR=3.32), previous surgery ($p<0.0005$; OR=2.99), previous antibiotic use (ceftriaxone, ciprofloxacin, amikacin or metronidazole) ($p<0.0005$; OR=31.16) and invasive procedures ($p=0.003$; OR=2.98) were identified as risk factors increasing ESBL production. At multivariate analysis, pulmonary disease ($p=0.035$; OR=2.80), invasive procedures ($p=0.003$; OR=4.36) and previous antibiotic use (ceftriaxone, ciprofloxacin or amikacin) ($p<0.0005$; OR=29.90) were identified as independent ESBL-associated risk factors.

In conclusion, a large number of largely preventable risk factors affecting ESBL production were identified, headed by previous antibiotic use. The possibility of ESBL in patients with one or more of these risk factors must be borne in mind in selecting treatment, and risk factors should be eliminated.

9. KAYNAKLAR

1. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-332.
2. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
3. Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resist Updat* 2006; 9: 142-156.
4. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159-166.
5. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. *Korean J Lab Med* 2008; 28: 401-412.
6. Munoz-Price LS, Jacoby GA, Snyderman DR. Extended-spectrum beta-lactamases. In: Hooper DC, Baron EL. *UpToDate*. Online version 17.3: September 30, 2009.
7. Weldhagen GF. Integrons and beta-lactamases a novel perspective on resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 556-562.
8. Helfand MS, Totir MA, Carey MP, Hujer AM, Bonomo RA, Carey PR. Following the reactions of mechanism-based inhibitors with beta-lactamase by Raman crystallography. *Biochemistry* 2003; 42: 13386-13392.
9. Kuzin AP, Nukaga M, Nukaga Y, Hujer A, Bonomo RA, Knox JR. Inhibition of the SHV-1 beta-lactamase by sulfones: crystallographic observation of two reaction intermediates with tazobactam. *Biochemistry* 2001; 40: 1861-1866.

10. Padayatti PS, Helfand MS, Totir MA, Carey MP, Hujer AM, Carey PR, Bonomo RA, van den Akker F. Tazobactam forms a stoichiometric trans-enamine intermediate in the E166A variant of SHV-1 beta-lactamase: 1.63 Å crystal structure. *Biochemistry* 2004; 43: 843-848.
11. Padayatti PS, Helfand MS, Totir MA, Carey MP, Carey PR, Bonomo RA, van den Akker F. High resolution crystal structures of the trans-enamine intermediates formed by sulbactam and clavulanic acid and E166A SHV-1 beta-lactamase. *J Biol Chem* 2005; 280: 34900-34907.
12. Pagan-Rodriguez D, Zhou X, Simmons R, Bethel CR, Hujer AM, Helfand MS, Jin Z, Guo B, Anderson VE, Ng LM, Bonomo RA. Tazobactam inactivation of SHV-1 and the inhibitor-resistant Ser130→Gly SHV-1 beta-lactamase: insights into the mechanism of inhibition. *J Biol Chem* 2004; 279: 19494-19501.
13. Zhang Z, Palzkill T. Dissecting the protein-protein interface between beta-lactamase inhibitory protein and class A beta-lactamases. *J Biol Chem* 2004; 279: 42860-42866.
14. Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broadspectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4210-4219.
15. Von Eiff C, Friedrich AW, Becker K, Peters G. Comparative in vitro activity of ceftobiprole against staphylococci displaying normal and small-colony variant phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4372-4374.
16. Chen Y, Garber E, Zhao Q, Ge Y, Wikler MA, Kaniga K, Saiman L. In vitro activity of doripenem (S-4661) against multidrug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2510-2511.
17. Fritsche TR, Stilwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 974-984.
18. Fuda C, Hesek D, Lee M, Heilmayer W, Novak R, Vakulenko SB, Mobashery S. Mechanistic basis for the action of new cephalosporin antibiotics effective against methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem* 2006; 281: 10035-10041.

19. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-686.
20. Ambler RP, Coulson AF, Frere JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, Levesque RC, Tiraby G, Waley SG. A Standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J* 1991; 276: 269-270.
21. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-1233.
22. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 223-232.
23. Perez-Llarena FJ, Bou G. Beta-lactamase inhibitors: the story so far. *Curr Med Chem* 2009; 16: 3740-3765.
24. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-584.
25. Livermore DM. Beta-lactamase mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl D): 24-41.
26. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 161-182.
27. Hanson ND, Sanders CC. Regulation of inducible AmpC beta-lactamase expression among Enterobacteriaceae. *Curr Pharm Des* 1999; 5: 881-894.
28. Jacobs C, Joris B, Jamin M, Klarsov K, Van Beeumen J, Mengin-Lecreulx D, van Heijenoort J, Park JT, Normark S, Frere JM. AmpD, essential for both beta-lactamase regulation and cell wall recycling, is a novel cytosolic N-acetylmuramyl-l-alanine amidase. *Mol Microbiol* 1995; 15: 553-559.
29. Jacobs C, Frere JM, Normark S. Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible beta-lactam resistance in gram-negative bacteria. *Cell* 1997; 88: 823-832.

30. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 19-45.
31. Yuluğ N. Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi. *ANKEM Derg* 1997; 11: 205-207.
32. Brown S, Amyes S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1-3.
33. Heritier C, Poirel L, Lambert T, Nordmann P. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005; 49: 3198-3202.
34. Naas T, Sougakoff W, Casetta A, Nordmann P. Molecular characterization of OXA-20, a novel class D beta-lactamase, and its integron from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2074-2083.
35. Poirel L, Nordmann P. Acquired carbapenem-hydrolyzing betalactamases and their genetic support. *Curr Pharm Biotechnol* 2002; 3: 117-127.
36. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47: 273-295.
37. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-951.
38. Çeliksöz C, Karşılıgil T, Balcı İ. Seftazidim dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2009; 15: 20-23.
39. Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalın HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1637-1644.

40. Danel F, Hall LMC, Gur D, Livermore DM. OXA-14, Another extended-spectrum variant of OXA-10(β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1881-1884.
41. Danel F, Hall LMC, Duke B, Gür D, Livermore DM. OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 β -lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1362-1366.
42. Aubert D, Poirel L, Chevalier J, Leotard S, Pages JM, Nordmann P. Oxacillinase-mediated resistance to cefepime and susceptibility to ceftazidime in *P.aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1615-1620.
43. Poirel L, Gerome P, De Champs C, Stephanazzi J, Naas T, Nordmann P. Integron-located OXA-32 gene cassette encoding an extended-spectrum variant of OXA-2 β -lactamase from *P.aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 566-569.
44. Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 367-371.
45. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallobeta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 306-325.
46. Galani I, Souli M, Koratzanis E, Koratzanis G, Chryssouli Z, Giamarellou H. Emerging bacterial pathogens: *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* and *Proteus mirabilis* clinical isolates harbouring the same transferable plasmid coding for metallo-beta-lactamase VIM-1 in Greece. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 578-579.
47. Tsakris A, Ikonomidis A, Poulou A, Spanakis N, Pournaras S, Markou F. Transmission in the community of clonal *Proteus mirabilis* carrying VIM-1 metallo-beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 136-139.
48. Miriagou V, Tzouvelekis LS, Flevari K, Tsakiri M, Douzinas EE. *Providencia stuartii* with VIM-1 metallo-beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 183-184.

49. Cipriano R, Vieira VV, Fonseca EL, Rangel K, Freitas FS, Vicente AC. Coexistence of epidemic colistin-only-sensitive clones of *Pseudomonas aeruginosa*, including the blaSPM clone, spread in hospitals in a Brazilian Amazon City. *Microb Drug Resist* 2007; 13: 142-146.
50. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007; 2: 501-512.
51. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 373-383.
52. Poirel L, Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene blaOXA-58 in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1442-1448.
53. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, Woodford N, Warner M, Paleou MF, Pike R, Pitt TL, Patel BC, Livermore DM. Occurrence of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and southeast England. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3623-3627.
54. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 470-482.
55. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151-1161.
56. Smith Moland E, Hanson ND, Herrera VL, Black JA, Lockhart TJ, Hossain A, Johnson JA, Goering RV, Thomson KS. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 711-714.
57. Miriagou V, Tzouveleki LS, Rossiter S, Tzelepi E, Angulo FJ, Whichard JM. Imipenem resistance in a *Salmonella* clinical strain due to plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1297-1300.

58. Yigit H, Queenan AM, Rasheed JK, Biddle JW, Domenech-Sanchez A, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Carbapenem-resistant strain of *Klebsiella oxytoca* harboring carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3881-3889.
59. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, Rahal JJ, Brooks S, Cebular S, Quale J. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 betalactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 55-60.
60. Woodford N, Tierno Jr, PM Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, Painter RE, Suber DF, Shungu D, Silver LL, Inglima K, Kornblum J, Livermore DM. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4793-4799.
61. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP; Colombian Nosocomial Resistance Study Group. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1553-1555.
62. Black JA, Moland ES, Thomson KS. AmpC Disk test for detection of plasmid mediated AmpC beta-lactamases in Enterobacteriaceae lacking chromosomal AmpC beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3110-3113.
63. Richmond MH, Sykes RB. The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. *Adv Microb Physiol* 1973; 9: 31-88.
64. Matthew M. Plasmid-mediated beta-lactamases of gram negative bacteria: properties and distribution. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 349-358.
65. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 3-10.
66. Livermore DM. Clinical significance of beta-lactamase induction and stable derepression in gram-negative rods. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 439-445.

67. Sanders WE, Sanders CC. Inducible beta-lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 830-838.
68. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 302-307.
69. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, Perroux R, Cluzel R. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 323-334.
70. Sougakoff W, Goussard S, Gerbaud G, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to third-generation cephalosporins caused by point mutations in TEM-type penicillinase genes. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 879-884.
71. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 867-878.
72. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1131-1136.
73. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, Canton R, Walsh TR. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1-4.
74. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new β -lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352: 380-391.
75. Canton R, Coque TM. The CTX-M β -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9: 466-475.
76. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009; 73: 345-354.

77. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 440-458.
78. Poirel L, Le Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum β -lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 622-632.
79. Poirel L, Weldhagen GF, Naas T, De Champs C, Dove MG, Nordmann P. GES-2, a class A β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* with increased hydrolysis of imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2598-2603.
80. Wachino J, Doi Y, Yamane K, Shibata N, Yagi T, Kubota T, Arakawa Y. Molecular characterization of a cephamycin-hydrolyzing and inhibitor-resistant class A β -lactamase, GES-4, possessing a single G170S substitution in the omega-loop. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2905-2910.
81. Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Shibata N, Kimura K, Ike Y, Arakawa Y. Horizontal transfer of blaCMY-bearing plasmids among clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates and emergence of cefepime-hydrolyzing CMY-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 534-541.
82. Kim JY, Jung HI, An YJ, Lee JH, Kim SJ, Jeong SH, Lee KJ, Suh PG, Lee HS, Lee SH, Cha SS. Structural basis for the extended substrate spectrum of CMY-10, a plasmid-encoded class C β -lactamase. *Mol Microbiol* 2006; 60: 907-916.
83. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1018-1029.
84. Superti SV, Augusti G, Zavascki AP. Risk factors for and mortality of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009; 51: 211-216.

85. Gur D, Hascelik G, Aydın N, Telli M, Gültekin M, Ogülncü D, Arikan OA, Uysal S, Yaman A, Kibar F, Gülay Z, Sumerkan B, Esel D, Kayacan CB, Aktas Z, Soyletir G, Altinkanat G, Durupinar B, Darka O, Akgün Y, Yayla B, Gedikoglu S, Sinirtas M, Berktas M, Yaman G. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *Journal of Chemoterapy* 2009; 21: 383-389.
86. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen E.coli ve K.pneumoniae suşlarında GSBL sıklığı. *ANKEM dergisi* 2008; 22: 175-182.
87. Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Şenol FF, Toraman ZA. Kan kültürü örneklerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten enterik basillerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2005; 19: 111-114.
88. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of ESBL among *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 409.
89. Bozkurt H, Kurtoğlu GM, Aygül K, Bayram Y, Berktas M. Nozokomiyal kaynaklı *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 150-153.
90. Demirağ K, Kizirgil A, Özden M, Kalkan A, Felek S, Toraman ZA. Hastane ve toplum kökenli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının araştırılması. *ANKEM Derg* 2001; 15: 748-752.
91. Dizbay M, Karakuş R, Arman D. Hastane infeksiyonu etkeni Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının saptanması. *Hast İnfek Derg* 2004; 8: 40-44.
92. Bayramoğlu G, Karadağ A, Uyar R, Güvenli A, Gunaydın M, Leblebicioğlu H. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella* spp. ve *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması. *ANKEM Derg* 2001; 15: 730-734.
93. Özkan Ç, Oldacay M, Erdem G. Hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *ANKEM Derg* 2002; 16: 65-68.

94. Tünger A, Hilmioğlu S, Dibek AM, Çavuşoğlu C, Aktaş L, Özkan F, Özinel AM. Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *İnfek Derg* 1998; 12: 165-168.
95. Bülüç M, Gürol Y, Bal Ç. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları: 2000-2002. *Turk Mikrobiol Cem Derg* 2003; 33: 31-34.
96. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 453-457.
97. Gür D. ESBL'lerin genel özellikleri ve ESBL tipleri. In: Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ.(eds).Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar; Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 5-12.
98. Babini GS, Livermore DM. Are SHV β -lactamases universal in *Klebsiella pneumoniae*? *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2230.
99. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11: 315-317.
100. Wiedemann B, Kliebe C, Kresken M. The epidemiology of beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: Suppl B:1-22.
101. Heritage J, M'Zali FH, Gascoyne-Binzi D, Hawkey PM. Evolution and spread of SHV extended-spectrum β -lactamases in gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 309-318.
102. Ford PJ, Avison MB. Evolutionary mapping of the SHV β -lactamase and evidence for two separate IS26-dependent blaSHV mobilization events from the *Klebsiella pneumoniae* chromosome. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 69-75.
103. Oksüz L, Gürler N. Typing of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. strains and analysis of plasmid profiles. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 183-194.

104. Budak F, Nordmann P, Girlich D, Gur D. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Salmonella* isolates in a children's hospital in Ankara—first report of SHV-2a and SHV-9 in *Salmonella* spp. from Turkey. *Turk J Pediatr* 2009; 51: 28-34.

105. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature* 1965; 208: 239-241.

106. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother* 1991; 35: 1697-1704.

107. Sougakoff W, Goussard S, Courvalin P. The TEM-3 β -lactamase, which hydrolyzes broad-spectrum cephalosporins, is derived from the TEM-2 penicillinase by two amino acid substitutions. *FEMS Microbiol Lett* 1988; 56: 343-348.

108. Canton R, Morosini MI, de la Maza OM, de la Pedrosa EG. IRT and CMT β -lactamases and inhibitor resistance. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(S): S53-62.

109. Dubois V, Poirel L, Arpin C, Coulange L, Bebear C, Nordmann P, Quentin C. SHV-49, a novel inhibitor-resistant beta-lactamase in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4466-4469.

110. Prinarakis EE, Miriagou V, Tzelepi E, Gazouli M, Tzouveleki LS. Emergence of an inhibitor-resistant beta-lactamase (SHV-10) derived from an SHV-5 variant. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 838-840.

111. Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl.1): 33-41.

112. Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection* 1990; 18: 294-298.

113. Bauernfeind A, Casellas JM, Goldberg M, Holley M, Jungwirth R, Mangold P, Röhnisch T, Schweighart S, Wilhelm R. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with *Salmonella typhimurium*. *Infection* 1992; 20: 158-163.

114. Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, Imajo S, Ishiguro M, Matsuzawa H. Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A β -lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2269-2275.
115. Jacoby G, Bush K. Lahey clinic page on amino acid sequence for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant beta-lactamases. <http://www.lahey.org/Studies/> (Updated on Sep 24, 2008).
116. Lartigue MF, Poirel L, Aubert D, Nordmann P. In vitro analysis of *ISEcp1B*-mediated mobilization of naturally occurring β -lactamase gene *blaCTX-M* of *Kluyvera ascorbata*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1282-1286.
117. Gür D, Gülay Z, Akan OA, Aktaş Z, Kayacan CB, Cakici O, Eraç B, Gültekin M, Oğünç D, Söyletir G, Unal N, Uysal S. 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: 537-544.
118. Acikgöz ZC, Koseoglu Eser O, Kocagöz S. CTX-M-3 type beta-lactamase producing *Shigella sonnei* isolates from pediatric bacillary dysentery cases. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 135-137.
119. Bahar G, Mert A, Catania MR, Koncan R, Benvenuti C, Mazzariol A. A strain of *Salmonella enterica* serovar Virchow isolated in Turkey and carrying a CTX-M-3 extended-spectrum beta-lactamase. *J Chemother* 2006; 18: 307-310.
120. Poirel L, Girlich D, Naas T, Nordmann P. OXA-28, an extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* and its plasmid-and integron-located gene. *Antimicrob. Agents Chemother* 2001; 45: 447-453.
121. Philippon LN, Naas T, Bouthors AT, Barakett V, Nordmann P. OXA-18, a class D clavulanic acid-inhibited extended-spectrum betalactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997; 41: 2188-2195.
122. Aktaş Z, Poirel L, Salcioğlu M, Ozcan PE, Midilli K, Bal C, Arıç O, Nordmann P. PER-1 and OXA-10 like beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care unit patients in İstanbul, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 193-198.

123. Nordmann P, Ronco E, Naas T, Duport C, Michel-Briand Y, Labia R. Characterization of a novel extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 962-969.
124. Naas T, Poirel L, Nordmann P. Minor extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 42-52.
125. Kolayli F, Gacar G, Karadenizli A, Sanc A, Vahaboğlu H, The study Group. PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 249: 241-245.
126. Docquier JD, Luzzaro F, Amicosante G, Toniolo A, Rossolini GM. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing PER-1 extended-spectrum serine-beta-lactamase and VIM-2 metallo-beta-lactamase. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 910-911.
127. Neuwirth C, Siebor E. blaPER-3 is located on In39, a novel orf513-bearing class 1 integron in *Aeromonas caviae*: (Gen-bank accession number AAU89132)
128. Clinical and Laboratory Standards Institute. Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Ondokuzuncu Bilgi Eki M100-S19. Edt: Gür D. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2009.
129. Livermore DM, Paterson DL. Pocket guide to extended-spectrum beta-lactamases in resistance. Current Medicine Group, London, UK, 2006.
130. Brenwald NP, Jevons G, Andrews JM, Xiong JH, Hawkey PM, Wise R. An outbreak of a CTX-M-type β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: the importance of using cefpodoxime to detect extended-spectrum β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 195-196.
131. Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, Paauw A, Box AT, Brisse S, Verhoef J. Evaluation of the Etest ESBL and the BD Phoenix, VITEK 1, and VITEK 2 automated instruments for detection of extended-spectrum β -lactamases in multiresistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3703-3711.

132. Livermore DM, Struelens M, Amorim J, Baquero F, Bille J, Canton R, Henning S, Gatermann S, Marchese A, Mittermayer H, Nonhoff C, Oakton KJ, Praplan F, Ramos H, Schito GC, Van Eldere J, Verhaegen J, Verhoef J, Visser MR. Multicentre evaluation of the VITEK 2 Advanced Expert System for interpretive reading of antimicrobial resistance tests. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 289-300.

133. Thomson KS, Cornish NE, Hong SG, Hemrick K, Herdt C, Moland ES. Comparison of Phoenix and VITEK 2 extended-spectrum β -lactamase detection tests for analysis of *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates with well-characterized beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2380-2384.

134. Trevino M, Martínez-Lamas L, Romero-Jung P, Varón C, Moldes L, Garcia-Riestra C, Regueiro BJ. Comparative assessment of the Vitek 2 and Phoenix systems for detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 566-570.

135. Thomson KS, Sanders CC. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae: comparison of the double disk and three dimensional tests. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1877-1882.

136. Reglier-Poupet H, Naas T, Carrer A, Cady A, Adam JM, Fortineau N, Poyart C, Nordmann P. Performance of chromID ESBL, a chromogenic medium for detection of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *J Med Microbiol* 2008; 57(Pt 3): 310-315.

137. Ercis S, Sancak B, Kocagöz T, Kocagöz S, Haşçelik G, Bolmström A. Rapid 4 to 6 hour detection of extended-spectrum beta-lactamases in a routine laboratory. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 781-785.

138. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tortola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Pena C, Llanos AC, Canton R, Pascual A. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-1902.

139. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, Pascual A. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J. Clin. Microbiol* 2004; 42: 1089-1094.

140. Rodriguez-Bano J, Lopez-Cerero L, Navarro MD, Diaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1142-1149.
141. Rodriguez-Bano J, Picon E, Gijon P, Hernandez JR, Cisneros JM, Pena C, Almela M, Almirante B, Grill F, Colomina J, Molinos S, Oliver A, Fernandez-Mazarrasa C, Navarro G, Coloma A, Lopez-Cerero L, Pascual A. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1726-1731.
142. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl. 4): 153-163.
143. Rodriguez-Bano J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 5: 671-683.
144. Akova M. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D.(eds) *Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri infeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 85-95.
145. Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, Chang HT, Chou MY, Chen IS, Wang JH, Lin CF, Shyr JM, Ko WC, Wu JJ, Liu YC, Huang WK, Teng LJ, Liu CY. In vitro activities of doripenem and other carbapenems against clinically important bacteria isolated in intensive care units: nationwide data from the SMART Programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 471-475.
146. Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010; 70: 313-333.
147. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. New antibiotics: optimal use in current clinical practice. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34 Suppl 4: 55-62.
148. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 895-904.

149. Pena C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez MA, Calatayud L, Ariza J, Gudiol F. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 279-284.
150. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW. Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004, 25: 860-867.
151. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB, Mao X, Lautenbach E. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1317-1324.
152. Demir N. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2006.
153. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, Fadda G, Cauda R. 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.
154. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, Hernandez JR, Pascual A. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 37-45.
155. Kaçmaz B, Çakır ÖF, Aksoy A. Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz saptanması. *ANKEM Derg* 2005; 19: 125-129.
156. Delialioğlu N, Öcal DN, Emekdaş G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. *ANKEM Derg* 2005; 19: 84-87.

157. Eryılmaz M, Bozkurt EM, Yıldız MM, Akın A. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığının araştırılması. *Marmara Eczacılık Derg* 2010; 14: 10-12.
158. Kuster SP, Hasse B, Huebner V, Bansal V, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R. Risks factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care university hospital in Switzerland. *Infection* 2010; 38: 33-40.
159. Mehrgan H, Rahbar M, Arab-Halvahi Z. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in Tehran, Iran. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4: 132-138.
160. Chaiwarith R, Pasopakdee P, Salee P, Kanjanaratanakorn K, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* acquisition in a tertiary care teaching hospital in Thailand. *J Hosp Infect* 2009; 71: 285-286.
161. Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: a case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control* 2005; 33: 326-332.
162. Ozgunes I, Erben N, Kiremitci A, Kartal ED, Durmaz G, Colak H, Usluer G, Colak E. The prevalence of extended-spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in clinical isolates and risk factors. *Saudi Med J* 27: 608-612.
163. You JH, Mok SS, Chang CC, Lee N, Ip M. Bacteraemia with extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in Hong Kong. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 615-616.
164. Skippen I, Shemko M, Turton J, Kaufmann ME, Palmer C, Shetty N. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.*: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect* 2006; 64: 115-123.
165. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect* 2003; 53: 39-45.

166. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 139-145.
167. Wener KM, Schechner V, Gold HS, Wright SB, Carmeli Y. Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2010-2016.
168. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F, Senger SS. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 147-151.
169. Goyal A, Prasad KN, Prasad A, Gupta S, Ghoshal U, Ayyagari A. Extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumoniae* & associated risk factors. *Indian J Med Res.* 2009; 129: 695-700.
170. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S, Vila J, Garau J. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 780-783.
171. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto M, Galvez J, Perea EJ, Pascual A. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:180-183.
172. Silva N, Oliveira M, Bandeira AC, Brites C. Risk factors for infection by extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Salvador, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 191-193.
173. Pena C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Linares J, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 1997; 35: 9-16.

174. Piroth L, Aube H, Doise JM, Vincent-Martin M. Spread of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae*: are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value? *Clin Infect Dis* 1998; 27: 76-80.
175. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sarkan W, Raz R. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 163-167.
176. 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: 1162-1171.
177. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 26-32.
178. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, Xie X. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1718-1723.
179. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH, Kim EC. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1481-1491.
180. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999; 281: 517-523.
181. DiNubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, Weinstein RA, Quinn JP. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 443-449.