



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
PRETERM VE TERM BEBEKLERDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU
BETA-LAKTAMAZ SALGILAYAN GRAM NEGATİF
MİKROORGANİZMA ENFEKSİYONLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür ÖZÇEREZCİ

Ankara, 2014



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
PRETERM VE TERM BEBEKLERDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU
BETA-LAKTAMAZ SALGILAYAN GRAM NEGATİF
MİKROORGANİZMA ENFEKSİYONLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür ÖZÇEREZCİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail Zafer ECEVİT

Ankara, 2014

TEŞEKKÜR

Katıldığım bu eğitim ve çalışma ortamını, bilgisi, tecrübesi, emeği ve disiplini ile enginleştiren, tez çalışmamın hayata geçirilmesinde başından sonuna dek yol gösterici olan değerli hocam **Prof. Dr. İsmail Zafer Ecevit**'e,

Pediatrinin pratik noktalarını ve tecrübelerini bize aktaran bölümümüz Ana Bilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Esra Baskın**'a,

Eğitim ve hayata dair her konuda desteklerini esirgemeyen bölümümüz hocaları ve uzmanlarına,

Destek, dostluk ve nezaketlerinden dolayı tüm asistan arkadaşlarıma ve Dr. Eren Er'e ayrıca,

Her zaman pozitif yaklaşımları, nezaketleri ve yardımları için hemşirelerimize,

Bıkmadan usanmadan destek veren, emek veren, sevgi veren anneme ve kızkardeşime,

Hayatın bana hediye verdiğini düşündüğüm, desteği, ilgisi ve sevgisiyle yanımda olan çok sevgili eşime

Teşekkür ederim...

ÖZET

Dr. Özgür ÖZÇEREZCİ. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde preterm ve term bebeklerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan Gram negatif mikroorganizma enfeksiyonları

AMAÇ; Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde preterm ve term yenidoğanlarda GSBL (+) mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların sıklığı, enfeksiyon lokalizasyonlarının belirlenmesi, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkisinin belirlenmesi, mortalite oranının ve üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık paternlerinin saptanmasıdır.

GEREÇ YÖNTEM: Çalışmaya Haziran 2005-Haziran 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan 75 yenidoğan dahil edildi. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde en az iki gün takip edilmiş olması ve kültürde GSBL (+) mikroorganizma üremiş olması çalışmaya alınma kriterleri olarak belirlendi.

BULGULAR: Bakteriyemi (%33,0), idrar yolu enfeksiyonu (%32,2) ve pnömoni (%27,8) en sık saptanan ilk üç enfeksiyon idi. *K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. oxytoca*'nın cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Kültürde gerçekleşen üremenin %93,ü (n=107) doğumu takiben ilk 7 günden sonra idi. Amoksisilin-klavulonat, ampisilin ve ampisilin-sulbaktam antibiyotiklerine duyarlılığı bakılan bakterilerin tamamının bu antibiyotiklere karşı "dirençli", karbapenem grubu antibiyotiklere karşı ise tamamının "duyarlı" olduğu tespit edildi. GSBL (+) bakteri enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanımı hastaların %76'sında (n=57) vardı. GSBL (+) bakteri enfeksiyonundan önce hastaların % 56'sında (n=32) en az iki antibiyotik kullanılmış olduğu saptandı. Eşlik eden hastalık ve kateter kullanılması ile klinik sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p = 0,001 ve 0,009). 2010 yılı ve öncesinde en sık izole edilen GSBL (+) bakteri *K. pneumoniae* iken, 2010 yılından sonra *E. coli*'nin en sık etken olarak karşımıza çıktığı saptandı.

Sonuç olarak; Geniş spektrumlu antibiyotiklerin dikkatli kullanılmaması nedeni ile tedavisi pahalı ve güç hastane enfeksiyonlarına neden olan GSBL (+) bakteri enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır. Bu enfeksiyonlarda risk faktörlerinin saptanması için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünite'sinde GSBL (+) mikroorganizmalar ile enfekte hastalar izole edilmeli ve ayrıntılı sürveyans çalışmaları yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: GSBL, yenidoğan, risk faktörleri, antibiyogram

ABSTRACT

Dr.Özgür ÖZÇEREZCİ. ESBL producing gram negative bacteria infections among term and preterm newborns in neonatal intensive care unit

OBJECTIVES: To assess the incidence of ESBL-producing microorganism infections, and relationship with localization of infection, birth weight, gestational age, antibiotic susceptibility pattern and mortality among preterm and term neonates in neonatal intensive care unit.

MATERIAL and METHODS: In this retrospective study, patient population was consisted of 75 newborns, hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit at Baskent University Hospital between June 2005 and June 2013. Patients with positive cultures for ESBL producing microorganism were included the study. Other inclusion criteria was at least 2 days monitoring in the Neonatal Intensive Care Unit

RESULTS: The three most frequent types of infection in patients were bacteremia (33.0%), urinary tract infection (32.2%) and pneumonia (27.8%). No statistically significant difference was determined in the distribution of *K. pneumoniae*, *E. coli* and *K. oxytoca* according to gender. The majority of the culture growth (n=107, 93.0%) was positive after first 7 days of life. All isolated microorganisms were resistant to amoxicillin-clavulanate, ampicillin and ampicillin-sulbactam but sensitive to carbapenem group antibiotics. Antibiotic usage history was determined in 76% (n = 57) of patients .

A statistically significant relationship was determined among clinical outcome, concomitant disease and catheter usage (p = 0.001 and 0.009). *K. pneumoniae* was the most frequently isolated pathogens before 2010, *E.coli* was the most frequent infectious agent after 2010.

CONCLUSIONS: There is a relation between widespread, uncontrolled usage of broad spectrum antibiotics and high incidence of life threatening ESBL producing microorganism infection. Larger scale studies are needed to identify the relationship and risk factors for ESBL+ microorganism infections. To prevent nosocomial infections patients in the Neonatal Intensive Care Unit must be isolated and kept under detailed surveillance.

Key words: ESBL, neonate, risk factors, antibiograma

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. TEŞEKKÜR	ii
II. ÖZET	iii
III. ABSTRACT	iv
IV. İÇİNDEKİLER	v
V. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
VI. ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
VII. TABLOLAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Beta-Laktamazlar	3
2.1.1. Beta-laktamazların isimlendirilmesi.....	4
2.1.2. Beta-laktamazların sınıflandırılması	4
2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar	12
2.2.1. GSBL'nin Genel Özellikleri ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Tipleri	12
2.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların Epidemiyolojik Özellikleri.....	14
2.4. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar için Risk Faktörleri.....	16
2.5. Çocuklarda GSBL Enfeksiyonları	19
2.6. GSBL Klinik Önemi ve Tedavi Yaklaşımları	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	43
6. KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
EARSS	: European Antimicrobial Resistance Surveillance System
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
SCOPE	: Surveillance and Control of Pathogen of Epidemiologic Importance
MYSTIC	: Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection
NKE	: Nozokomiyal enfeksiyonlar
BPD	: Bronkopulmoner displazi
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KKH	: Konjestif kalp yetmezliği
PDA	: Patent ductus arteriyozus
CLSI	: Clinical and laboratory standards institute
SRPR	: Sefoperazon
SFPR-SULB	: Sefoperazon sulbaktam
SFL	: Sefalotin
SFZ	: Sefazolin
SFPM	: Sefepim
SFX	: Sefiksim
SFK	: Sefoksitin
SFTK	: Sefotaksim
SFTZ	: Seftazidim
SFTİ:	: Seftizoksim
SFRNa	: Sefuroksim Sodyum
SFRAk	: Sefuroksim Aksetil
SFTR	: Seftriakson
TMP-SMX	: Trimetoprim-Sülfametoksazol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1: Ambler'in moleküler sınıflaması.....	6
Şekil 3.1: Yıllara göre kültürden izole edilen GSBL pozitif bakteriler	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1: Beta-laktamaz grupları ve genel özellikleri	11
Tablo 2.2: GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu başlıca enfeksiyonlar	17
Tablo 2.3: GSBL üreten suşla enfeksiyon için tanımlanmış risk faktörleri	18
Tablo 3.1: Hastaların demografik özellikleri.....	25
Tablo 3.2: Hastalardan alınan kültür tipleri.....	26
Tablo 3.3: Hastalardan izole edilen GSBL pozitif bakterilere göre cinsiyet durumu	27
Tablo 3.4: Hastalarda GSBL pozitif bakteri enfeksiyonlarının lokalizasyonları	27
Tablo 3.5: Hastalardan alınan kültür sonuçlarına göre üremenin gerçekleştiği gün	28
Tablo 3.6: Enfeksiyon tipine göre yatış süreleri.....	29
Tablo 3.7: Hastalardan izole edilen bakterilerin penisilin grubu antibiyotik duyarlılıkları.....	30
Tablo 3.8: Hastalardan izole edilen bakterilerin karbapenem, monobaktam ve kinolon grubu antibiyotik duyarlılıkları	31
Tablo 3.9: Hastalardan izole edilen bakterilerin sefalosporin grubu antibiyotik duyarlılıkları.....	32
Tablo 3.10: Hastalardan izole edilen bakterilerin diğer antibiyotik grubu duyarlılıkları.....	33
Tablo 3.11: Hastalardan izole edilen bakterilerin hastaların gestasyonel haftasına göre üreme yerleri	34
Tablo 3.12: Hastalardan izole edilen bakterilerin hastaların doğum ağırlığına göre üreme yerleri	35
Tablo 3.13: Hastaların prognozuna göre izole edilen mikroorganizmalar	36
Tablo 3.14: GSBL pozitif bakteri enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanımına göre üreyen mikroorganizmalar	36
Tablo 3.15: GSBL pozitif bakteri enfeksiyonundan önce kullanılan antibiyotik sayısına göre üreyen mikroorganizmalar	37
Tablo 3.16: GSBL pozitif bakteri enfeksiyonundan önce kullanılan antibiyotikler	38
Tablo 3.17: Hastaların medikal bilgileri ile klinik sonuçların değerlendirilmesi.....	39

Tablo	Sayfa
Tablo 3.18: Hastaların medikal bilgilerine göre üreyen mikroorganizmalar	40
Tablo 3.19: Yıllara göre hastalardan alınan kültürlerden izole edilen GSBL pozitif bakteriler	41
Tablo 3.20: GSBL pozitif <i>Klebsiella pneumoniae</i> enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri.....	42
Tablo 3.21: Hastaların prognozuna göre izole edilen mikroorganizmalar	42

1. GİRİŞ

Günümüzde antibiyotik tüketiminin artmasına paralel olarak antibiyotiklere direnç de artmaktadır. Gram negatif bakterilerde, özellikle *E.coli* ve *Klebsiella spp.*'de antibiyotiklere direnç oluşmasındaki önemli mekanizmalardan biri genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretiminin olmasıdır (1,2). Ayrıca klinikte en sık karşılaşılan direnç beta-laktamaz enzimleri aracılığıyla olan, beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğinin azalmasına yol açan mekanizmadır (3).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz; sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksimino-sefalosporinleri benzilpenisiline eşit veya %10 daha fazla oranda hidrolize edebilen, aktif bölgelerinde serin bulunan ve genellikle klavulanik asit, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan beta-laktamaz enzimleridir (4,5).

İlk genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz 1983 yılında bir *K. pneumoniae* suşunda bildirilmiş olup ilk hastane kaynaklı salgın ise 1985 yılında Fransa'dan bildirilmiştir (6,7). Bununla birlikte GSBL'ler en çok TEM veya SHV enzimlerinden türetilmişlerdir. Günümüzde beta-laktamazlar içinde TEM tipi, SHV tipi gibi sayısı giderek artan enzimler bulunmaktadır. Bu grup enzimlerin her ikisi de, gen içinden seçilen lokusta birkaç nokta mutasyon ile geniş spektrumlu bir fenotipe yol açmaktadır. TEM ve SHV-tipi GSBL'ler en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de bulunur. Bunun yanı sıra, aynı zamanda *Proteus spp.*, *Providencia spp.* ve *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerinde de bulunur (8).

Ülkemizde 1992 yılından beri GSBL'ler araştırılmakta ve bildirilmektedir. Livermore ve arkadaşları tarafından 1994 yılında Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinde GSBL üreten *Klebsiella spp.* oranları incelenmiş ve Türkiye'de %59, Portekiz'de %49, Belçika'da %31, Fransa'da %24, İtalya'da %17 ve Hollanda'da %16 olarak saptanmıştır (9). 1990-1999 yılları arasında Avrupa yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir başka çalışmada ise antibiyotik direncinin surveyansında *Klebsiella spp.*'de GSBL üretiminin yaygın olduğu gösterilmiş ve en yüksek prevalans Türkiye'de (%73) görülmüştür (10). Bunların yanı sıra ülkemizde GSBL dağılımıyla ilgili yapılan diğer çalışmalarda; GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.* Klinik izolatlarının oranları sırasıyla %0-27 ve %33-86 arasında olduğu bildirilmiştir (11-15).

GSBL oranları ülkeden ülkeye ve hatta hastaneden hastaneye bile değişkenlik göstermektedir. Bu farklılık lokal epidemiyolojik faktörlere, genel enfeksiyon kontrol önlemlerine ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlanmaktadır (16). GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda, populasyon ile vaka-kontrol gruplarındaki seçim farklılıkları nedeniyle saptanan risk faktörleri farklılık göstermektedir.

Bugüne kadar belirlenmiş olan risk faktörleri; uzun süreli hastanede kalma, yoğun bakım ünitesinde yatma, önceden antibiyotik kullanımı, uzun süreli üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı, gastrostomi ya da jejunostomi tüpü, kateter kullanımı (üriner, arteriyel, santral venöz), acil abdominal cerrahi, mekanik ventilasyon, yaş, düşük doğum ağırlığı, evde hemşire bakımı almak olarak sıralanmıştır (18-23). Bu risk faktörlerinin bilinmesi tedavi seçeneğini belirlemede klinisyenlere yardımcı olmaktadır. Dünyada GSBL salgılayan suşlarla enfeksiyon ile ilgili erişkin, pediatri ve yenidoğan ünitelerinde epidemiyolojik ve mikrobiyolojik çalışmalar bulunmakla birlikte Türkiye’de Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde GSBL enfeksiyon prevalansı ve risk faktörleri ile ilgili çalışma yoktur.

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde preterm ve term yenidoğanlarda GSBL salgılayan mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların insidansı, enfeksiyon lokalizasyonlarının belirlenmesi, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkisinin belirlenmesi, mortalite oranının ve üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık paternlerinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beta-Laktamazlar

Antibiyotiğin enzim yoluyla inaktive edilmesi, bakterilerin antibiyotiklerden korunmada en sık kullandığı mekanizmadır. Buna en iyi örnek beta-laktam antibiyotiklerin beta-laktamaz enzimleri ile hidroliz edilmesidir (24,25). Bu enzimler beta-laktam halkasındaki karbonil grubu ile bir ester köprüsü kurup siklik amid bağı parçalayarak bir açil-enzim türevi oluştururlar (8).

Beta-laktamaz enzimi ilk kez 1928 yılında Fleming tarafından fark edilmiştir. Bu araştırmacı, bazı bakterilerin penisilinler tarafından inhibe olmadığını gözlemlemiştir, 1940 yılında Abraham ve Chain, *E. coli*'den elde ettikleri ekstraktın penisilin etkisini ortadan kaldırdığını göstermiş ve elde ettikleri enzime "Penisilinaz" adını vermişlerdir (26). Penisilin tedavide kullanılmaya başlamasından sonra ilk olarak *Staphylococcus aureus*' da, daha sonra da farklı bakterilerde plazmid kökenli penisilinaza bağlı penisilin direnci saptanmıştır (8).

Beta-laktamaz enzimleri; Gram pozitif bakterilerde genellikle indüklenebilir iken, Gram negatif bakterilerde bir kısmı indüklenebilirdir, bazı beta-laktamazlar ise yapısal özelliktedir. Ayrıca bakteri plazmidi, kromozomu, transpozon veya integron gibi taşınabilir genetik elemanlar üzerinde beta-laktamaz genleri bulunabilir (8). İlk plazmid kökenli beta laktamaz olan TEM-1 1965'te *Temoniera* isimli bir hastanın kanında üreyen *E.coli* izolatında tespit edilmiş ve hastanın adının baş harflerinden esinlenerek TEM-1 olarak adlandırılıp bildirilmiştir (27,28).

Tüm dünyada penisilin kullanılmaya başlamasında sonra yayılarak dikkatleri üzerine çeken penisilinaz sentezleyen stafilokoklar, yarı sentetik penisilinler ve birinci kuşak sefalosporinlerin piyasaya çıkması ile gözden düşmüş, dikkatler daha çok Gram negatif bakterilerde bulunan beta-laktamazların üzerine çevrilmiştir. Uzun bir süre Gram negatif basillerde bulunan beta-laktamazlar birkaç çeşit ile sınırlı kalmış, ancak 1978 yılından sonra birçok yeni beta-laktam antibiyotiğin kullanıma girmesi ile bu dönemde beta-laktamazların çeşit ve sayısında ani bir artış gözlenmiştir (29).

Bakteriler, üzerinde artan beta-laktam antibiyotiklerin seçici baskısı nedeniyle giderek artan sayıda değişik beta-laktamazlar salgılayarak antibiyotiklerin etkisinden kendilerini korumaya çalışmaktadır. Günümüzde yaklaşık 850'den fazla beta-laktamaz tanımlanmıştır (30).

2.1.1. Beta-laktamazların İsimlendirilmesi

Tarihsel süreçte beta-laktamazların isimlendirilmesinde ortaya çıkan farklı farklı yaklaşımlar, bu enzimleri olduklarından daha karmaşık bir noktaya getirmiştir. Bu yönde çalışan araştırmacılar; bazı enzimleri tercih ettikleri substratlara göre (CARB, FUR, IMP, OXA), bazılarını biyokimyasal özelliklerine göre (SVH, NBC), bazılarını genlerine (Amp, CepA), bazılarını izole edildikleri bakterilere (AER, PSE), suşlara (P99), hasta isimlerine (TEM, ROB), hastaneye (MIR, RHH), eyaletlere (OHIO), bazılarını da bulan kişilere (HMS) göre isimlendirmişlerdir. Buna rağmen, bunlardan bazıları geçerliliğini yitirmiştir. Örneğin; SVH, "sülfidril variabel" dan kısaltılmıştır, ancak SVH-1 enziminin aktif bölgesinin sülfidril değil serin hidroksil olduğu anlaşılmıştır. Yine, ilk kez pseudomonastan izole edilmiş olan PSE enziminin artık enterobakterilerde de bulunabildiği bilinmektedir (26).

Ayrıca sefotaksime karşı dirence yol açtığı için CTX-1 olarak isimlendirilen enzimin, nükleotid dizi analizi sonucu TEM beta-laktamazları kodlayan genlerde nokta mutasyonlarının birikiminden köken aldığı anlaşılmış ve TEM-3 olarak adlandırılmıştır. Benzer şekilde SHV-1 de 1972'de ilk olarak Pitton tarafından PIT-2 olarak isimlendirilmiştir. Bu nedenle artık aynı enzimden köken alanların numaralandırılması (TEM 1-36, SHV 1-12 gibi) yöntemi kullanılmaktadır (31-33).

2.1.2. Beta-laktamazların Sınıflandırılması

Beta-laktamazların sayısının artması sonucunda ortaya çıkan karışıklığı önlemek için farklı zamanlarda birçok sınıflandırma şeması önerilmiştir. Yaygın kabul gören ilk şema 1960'larda Richmond ve Sykes tarafından ortaya konmuştur (34). 1976 yılında Sykes ve Matthew tarafından izoelektrik odaklamayla beta-laktamazların ayrımı vurgulanarak bu şema genişletilmiştir (35). Bu süre zarfında şemada görülen hatalar ve eksiklikler 1989'da Karen Bush tarafından ele alınarak değiştirilmiş ve 1995'te güncelleştirilmiştir. Hem

plazmid hem de kromozomal özellikli enzimlerin olduğu bu sınıflandırmada önceki sınıflandırmalarda kullanılan substrat profili, inhibitör profili, moleküler ağırlığı, hidroliz hızı, bağlanma afinitesi ve izoelektrik nokta gibi özelliklere oksasilin, sefoksitin ve nitrosefinin substrat profiline ve tazobaktamın inhibisyon profiline katılmasıyla enzimler dört grupta toplanmıştır (36).

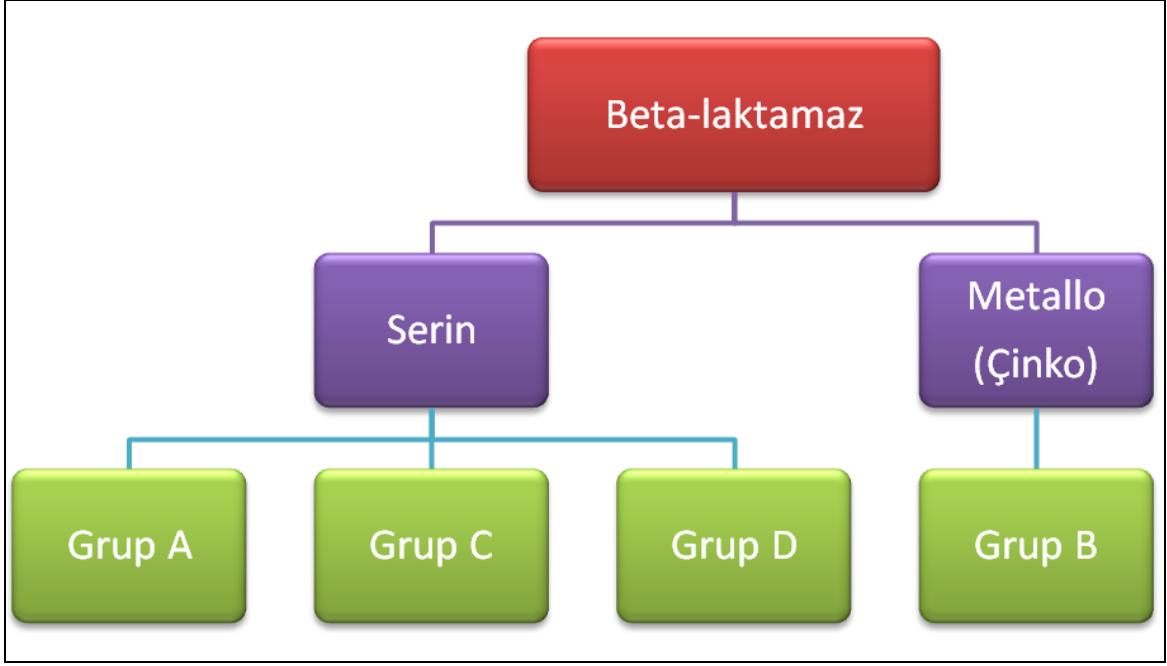
Bunun yanı sıra Ambler tarafından yapılmış olan diğer sınıflandırma ise enzimleri kodlayan nükleotid dizilerine dayanan moleküler sınıflandırmadır. Ambler'in sınıflandırmasında aminoasit ve nükleotid dizileri esas alınarak bugüne dek belirlenebilen beta-laktamazlar A,B,C ve D olmak üzere dört gruba ayrılmıştır (31);

Grup A: Bu grup beta-laktamazların molekül ağırlığı yaklaşık 29000 daltondur. Aktif bölgelerinde serin aminoasidi taşırlar. Öncelikli olarak penisilinleri hidrolize ederlerken yine bu grupta yer alan GSBL'ların bazıları karbapenemlere karşı aktif değildir. Bununla birlikte Gram negatif bakterilerde bulunan TEM-1 enzimi penisilini hidrolize eder.

Grup B: Beta-laktamaz aktivitesi için çinko bağlayıcı tiol grubuna sahip metalloenzimlerdir.

Grup C: Bu enzimler esas olarak sefalosporinaz aktivitesi gösteren, molekül ağırlığı yaklaşık 39000 dalton olan molekülüdür. Aktif bölgelerinde serin aminoasidi bulunur. Kromozomal AmpC geni tarafından kodlanan beta-laktamazları içerirler. Bu grup enzimler 1981'de Jaurin ve Grundstrom tarafından tanımlanmıştır.

Grup D: Aktif bölgelerinde serin vardır. Oksasilini hidrolize eden, aktif bölgelerinde serin bulunan enzimlerdir (31,37).



Şekil 1.1: Ambler'in moleküler sınıflaması

Ambler'in moleküler sınıflamasının yanı sıra, 1995 yılında Bush, Jacoby ve Medeiros beta-laktamazları substrat ve inhibitör profillerine göre dört ana grup ve birkaç alt gruba ayırmıştır (31).

Grup 1: Klavulanik asit ile inhibe olmayan sefalosporinazlardır. Bunların çoğu kromozomal enzimdir ve indüklenebilme özelliğine sahiptir. Moleküler sınıflamada grup C'de yer alırlar. Klavulanik asit veya sulbaktam tarafından inhibisyonları düşük olmasına rağmen aztreonam ve kloksasilin ile inhibe olurlar. Sefaloridin ve sefalotini penisilinlerden daha hızlı hidrolize ederler (38).

Gram negatif bakterilerin bir kısmında kromozomal beta-laktamazlar yaygın olarak bulunmakla birlikte bunların miktarı, sentez yolu ve dirençteki rolleri farklıdır. Bu grup enzimler Ambler grup C'de yer alırlar ve AmpC olarak da bilinirler. Enzim ifadesi "İndüklenebilir", "Yüksek düzeyde yapısal" veya "Düşük düzeyde yapısal" olabilir. Örneğin, *E. coli* ve *shigella*'daki enzim sentezi yapısaldır ve miktarı dar spektrumlu sefalosporinlere direnç oluşturmayacak kadar düşük düzeydedir. *E. coli* izolatlarının yalnızca %2'sinde AmpC enzimlerinin aşırı sentezi sonucu yüksek düzeyde direnç oluşabilmektedir (24,25).

Enterobacter spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia spp.*, *Morgenella morgani*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia stuartii* ve *Providencia retgeri*'nin sentezlediği kromozomal beta-laktamazlar indüklenen enzimlerdir (24,39). Kromozomal AmpC enzimleri yanı sıra plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, BIL-1, CMY enzimleri de bu grupta yer almaktadır (25,40).

Grup 1 enzimler normalde bakteri tarafından baskılayıcı bir mekanizma ile düşük düzeyde sentezlenirken, ortama bir sefalosporin veya penisilin ilave edildiğinde enzim sentezinde birkaç yüz kat artış meydana gelebilmektedir (24). Bununla birlikte indükleyici beta-laktamin ortadan kalkmasıyla bakterinin bazal beta-laktamaz sentezine geri dönmesi nedeniyle bu mekanizma ile klinikte kalıcı bir direnç söz konusu değildir.

Esas problem bu enzimleri doğal olarak fazla miktarda sentezleyen mutant suşlar nedeniyle oluşmaktadır. İndüklenbilir kromozomal beta-laktamaz taşıyan Gram negatif bakterilerde normalde 10^5 - 10^7 sıklığında baskılanmış mutantlar vardır. Bu baskılanmış mutantlarda beta-laktamaz enzimlerinin sentezi devamlı ve yüksek düzeyde olmaktadır (Derepresyon). Böyle bakterilerle oluşan enfeksiyonların indükleyici bir antibiyotik ile tedavi sırasında duyarlı bakterilerin ortadan kalkması, antibiyotik etkisine dirençli doğal mutantların ortamda çoğalması ile tedavi başarısızlıkları olabilmektedir. Bununla beraber dirençli bakterilerin hastane mikroflorasına yerleşmesiyle antibiyotiklere dirençli hastane enfeksiyonları ortaya çıkmaktadır (24,39).

Grup 2: Beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan, moleküler sınıflamada A ve D grubunda yer alan enzimlerdir. Substrat profilindeki farklılıklar nedeniyle birkaç alt gruba ayrılmaktadır (41).

2b, 2be ve 2br alt grubunda yer alan TEM ve SVH enzimleri, mikrobiyoloji laboratuvarlarında sık soyutlanan türlerde yaygın olmaları ve plazmidler tarafından taşınmaları nedeniyle klinik açıdan önem taşımaktadırlar (24, 39, 42).

Grup 2a: Klavulanik asit ile inhibe olan penisilinazları içeren bu gruptaki enzimler, penisilini sefalosporinlerden daha hızlı hidrolize ederler (38). Gram pozitif bakterilerdeki çoğu penisilinaz enzimi bu grupta yer almaktadır. Beta-laktamaz enzimlerinin en sık

bulunduğu Gram-pozitif bakteri olan stafilokoklarda bulunan beta-laktamazlar plazmid kontrolündedir.

Benzilpenisilinler, aminopenisilinler (Ampisilin, amoksisilin) ve karboksipenisilinler (Karbenisilin, tikarsilin) bu enzimlere duyarlı iken isoksazolil penisilinler (Oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin, floksasilin), nafsilin ve metisilin dayanıklıdır (24,25,38). Ayrıca *Bacillus cereus*'un kromozomal beta-laktamazları, *Citrobacter amalonaticus*, *Fusobacterium nucleatum*'da tanımlanan enzimler bu grupta yer alır (38).

Grup 2b: Penisilinleri ve sefalosporinleri hidrolize edip klavulanik asit ile inhibe olan Grup 2b enzimler içerisinde, plazmid kontrolündeki “geniş spektrumlu” TEM-1, TEM-2 ve SVH-1 enzimleri de yer almaktadır (38). *Enterobacteriaceae* ailesinde TEM-1, TEM-2 ve SVH-1 beta-laktamazlarının yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir.

Ayrıca *Haemophilus influenzae*'nın ROB-1 enzimi de bu gruptadır (34). TEM-1 enzimi özellikle *Escherichia coli* suşlarında ampisilin ve amoksisilin direncine neden olan en sık mekanizmadır (42).

Grup 2be: TEM veya SVH beta-laktamazlarından köken alan GSBL içeren gruptur (24,25). Özellikle *E coli* ve *klebsiella* suşlarında bulunan Grup 2be enzimleri sefoksitin, sefotetan ve klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. Ayrıca bu grupta yer alan enzimlerden biri olan PER-1 enzimi ilk kez Türkiye'den izole edilen bakteriyel suşlarda saptanmıştır (43,44).

Grup 2br: TEM ve SVH enzimlerinin inhibitörlere dirençli mutantlarının yer aldığı Grup 2br enzimleri, GSBL'lerden bir-iki aminoasit değişikliği ile ortaya çıkmakta ve beta-laktamaz inhibitörlerine direnç oluşturmaktadır. Ancak bu enzimler GSBL aktivitesi taşımazlar. İnhibitör rezistan TEM beta-laktamaz olarak da adlandırılan bu enzimler ilk olarak amoksisilin-klavulanik asite dirençli *E. coli*'de bildirilmiştir. *E. coli* dışında bu enzimler *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *Enterobacter cloacae*'da saptanmıştır (31, 45, 46).

Grup 2c: Klavulanik asit ile inhibe olan ve karbenisilini hidrolize eden enzimler bu grupta yer almaktadır. PSE-1, PSE-3, PSE-4 enzimleri, *Aeromonas hydrophilia*'nın AER-1 enzimi, *Moraxella catarrhalis*'in BRO-1 ve BRO-2 enzimleri bu gruptadır (38).

Grup 2d: Bu grupta kloksasilini penisilinden daha hızlı hidrolize eden beta-laktamazlar yer alır. Genellikle klavulanik asit ile inhibe olurlar. Grup 2'nin diğer alt gruplarında bulunan tüm enzimler moleküler sınıf A'da yer alırken, 2d alt grubu moleküler sınıf D'de yer almaktadır (38). Türkiye'de seftazidime dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında saptanmış olan OXA-10 (PSE-2) bu enzimler arasındadır (43,44).

Grup 2e: Bu grupta yer alan beta-laktamazlar sefalosporinaz olmasına rağmen, Grup 1'dekilerden farklı olarak klavulanik asit ile inhibe olurlar. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın kromozomal L2 enzimi, *Bacteroides fragilis*'in CepA enzimi, *Bacteroides uniformis*'in Cb1A enzimi, *Bacteroides vulgatus*'un CfxA enzimi, *E. coli*'nin FEC-1 enzimi, *Proteus vulgaris*'in kromozomal enzimleri ve *Yersinia enterocolitica*'nın B1a1 enzimi bu gruptadır (31).

Grup 2f: Karbapenemleri hidrolize eden, klavulanik asit ile inhibe olan enzimlerdir. Metalloenzim olmayan serin beta-laktamazları içerirler. *Enterobacter cloacae*'nin indüklenebilen IMI-1 ve kromozomal NMC-A enzimi ve *Serratia marcescens*'in Sme-1 enzimi bu grupta yer alır (31). Bu gruptaki karbapenemazların üçüncü gruptaki metalloenzimlerden farkları, imipeneme meropenemden daha fazla direnç oluşturmaları, aztreonama direnç oluşturmalarına rağmen sefalosporinlere oluşturmamaları ve klavulanik asit ile inhibe olmalarıdır (47).

Grup 3: EDTA ile inhibe olan metallo beta-laktamazlardır. Aktivite gösterebilmeleri için çift valentli metal iyonuna (Zn^{+2}) ihtiyaç duyarlar. Son yıllarda bu gruptaki metalloenzimlerin sayısındaki büyük artışın nedeni; IMP, VIM ve SPM-1 gibi enzimleri kodlayan genlerin integronlarda bulunuşudur. Bunun yanında grup 3 beta-laktamazlar a,b,c olmak üzere 3 alt gruba ayrılırlar (26,47).

Grup 3a: *Bacillus cereus II*, *Bacteroides fragilis* (CcrA) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (L1 enzimi) kromozomal beta-laktamazlarından oluşur. Bu enzimler penisilinleri, karbapenem ve sefalosporinlerden daha etkili olarak hidrolize edebilirler (48).

Grup 3b: Büyük ölçüde aeromonas cinsinden türeyip *Aeromonas hydrophilia*'da bulunur ve bazen gerçek karbapenemaz olarak adlandırılır, çünkü grup 3a enzimlerinin aksine penisilin ve sefalosporin üzerinde hiç hidrolitik etkileri yoktur. Bu da onların zor belirlenmesine neden olur (48).

Grup 3c: *Legionella gormannii*'deki beta-laktamaz bu grubun tek üyesidir. Bu, genişlemiş spektrumlu MBL enzimi olup 3a ve 3b'deki gruplardan daha geniş etki spektrumuna sahiptir ve çoğu sefalosporinleri hidroliz edebilir (31, 38, 48).

Grup 4: Klavulanik asit ile inhibe olmayan penisilinazları içermektedir. *Alcaligenes faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium butyricum* ve *Pseudomonas cepacia*'nın kromozomal enzimleri bu grupta yer alır (31,38,48).

Sınıflandırılmış bu dört grubun tümü, beta-laktamaz fonksiyonlarındaki çeşitliliği ortaya koymakla birlikte in-vivo koşullarda çeşitliliğin daha da arttığı bildirilmiştir. Bunun yanında genellikle, klinik örnekler hem türe özgü kromozomal beta-laktamaz, hem de iki veya üç farklı plazmidle belirlenen beta-laktamaz üretirler (48).

Tablo 2.1: Beta-laktamaz grupları ve genel özellikleri (31).

Beta-laktamaz grubu	Alt grup	Molekül sınıfı	Özellik
1		C	Çoğunlukla Gram-negatif bakterilerdeki kromozomal enzimler (Ancak plazmidde de kodlanabilir). Karbapenemler dışında tüm beta-laktamlara direnç oluşturur. Klavulanik asit ile inhibe olmaz.
2		A,D	Birçoğu klavulanik asit ile inhibe olur.
	2a	A	Stafilokok ve enterokoklardaki penisilinazlar
	2b	A	Çoğunlukla Gram-negatif bakterilerdeki geniş spektrumlu beta-laktamazlar (TEM-1, SVH-1)
	2be	A	Oksimino-sefalosporin ve monobaktamlara direnç oluşturan GSBL'ler
	2br	A	İnhibitörlere dirençli TEM (IRT) beta-laktamazlar
	2c	A	Karbenisilini hidrolize eden enzimler
	2d	D	Oksasilini hidrolize eden enzimler. Klavulanik asit ile az inhibe olur.
	2e	A	Klavulanik asit ile inhibe olan sefalosporinazlar
	2f	A	Karbapenemleri hidrolize eden, aktif bölgede serin içeren ve klavulanik asit ile inhibe olan enzimler
3	3a,3b,3c	B	Karbapenemler ve monobaktamlar dışındaki beta-laktamlara direnç oluşturan metallobeta-laktamazlar. Klavulanik asit ile inhibe olmazlar.
4		?	Diğer gruplara girmeyen dizileri belirlenmemiş enzimler.

2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar

2.2.1. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların Genel Özellikleri ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Tipleri

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar; sefotaksim, seftriakson, sefuroksim, seftizoksim, sefpirom, seftazidim ve sefepim gibi oksimino-sefalosporinleri benzilpenisiline eşit veya %10 daha fazla oranda hidrolize edebilen, genellikle klavulanik asit, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan ve aktif bölgelerinde serin bulunan beta-laktamaz enzimleridir. Günümüzde kullanılan beta-laktam antibiyotiklerin çoğunu hidrolize etmeleri nedeniyle tedavide ciddi güçlükler yol açmakta ve enfeksiyon hastalıkları alanında hızla büyüyen bir sorun oluşturmaktadır. Bu enzimler, Ambler'in moleküler sınıflamasında grup A'da, Bush-Jacoby-Medeiros sınıflamasında grup 2be'de yer almaktadır (8,24,49). Sefamisinler ve karbapenemler GSBL'lerden etkilenmezler.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar bir-iki aminoasit değişikliği ile TEM, SHV ve OXA enzimlerinden köken almıştır (25). Bugüne kadar tanımlanmış olan TEM, SHV ve OXA enzimleri ve bunların aminoasit değişiklikleri <http://www.lahey.org/studies> adresinde verilmektedir (8,49). Bu üç enzimin türevleri dışında bunlardan köken almayan (CTX-M, PER, VEB vs) GSBL'lar da vardır.

Son zamanlarda sefamisinler'de dahil olmak üzere bütün sefalosporinlere karşı etkili olan, TEM ve SHV kökenli olmayan plazmid kaynaklı, GSBL'ler de tanımlanmıştır. Predominant tipler coğrafik olarak farklılıklar göstermekle birlikte, SHV-2 ve SHV-5 Almanya'da, SHV-3, SHV-4 ve TEM-3 Fransa'da, SHV-5 ise Yunanistan'da en yaygın olan GSBL enzimleridir. Türkiye de dahil olmak üzere uluslararası en yaygın olan GSBL tipi ise SHV-2'dir (51,52).

TEM Grubu

Gram negatif bakterilerde en sık bulunan ve ampisiline dirençli *E. coli*'lerin %90'ında dirençten sorumlu olan TEM-1 ve onun kimyasal benzeri TEM-2 enzimleri, dar spektrumlu enzimlerdir. Bu enzimlerin, oksimino-sefalosporinlere karşı aktiviteleri yoktur ancak penisilin ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize edebildikleri saptanmıştır. Geniş

spektrumlu beta-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilen TEM enzimleri TEM-1 ve TEM-2 enzimlerinden köken almışlardır (8). Günümüzde en son olarak beta-laktamazlar içinde 219 adet TEM tipi tanımlanmıştır (50).

TEM-3, 1987 yılında bildirilen ve GSBL fenotipi gösteren ilk TEM türevidir. TEM grubu GSBL'lerin sayısında ve çeşidinde o tarihten günümüze kadar büyük bir artış gözlenmiştir. TEM enziminde gerçekleşen aminoasit değişiklikleri sonucunda, belirli oksimino-sefalosporinleri hidrolize etme özellikleri veya izoelektrik noktaları gibi fenotipik özelliklerde de önemli değişiklikler olmaktadır (8, 53).

TEM grubu GSBL'ler *E. coli* ve *K. pneumoniae* başta olmak üzere, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Enterobacter aerogenes*, *M. morgani*, ve *Salmonella spp.* gibi *enterobacteriaceae* üyelerinde sık bulunmaktadır ve daha nadir olarak da *P. aeruginosa*'da bildirilmişlerdir (8).

SHV Grubu

En sık *K. pneumoniae*'da bulunan ve SHV grubu enzimlerin öncüsü olan SHV-1 enzimi, bu türde plazmid kökenli ampisilin direncinin %20'sine neden olmaktadır. Geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilen SHV türevi enzimler; SHV-1 enziminden köken almışlardır (8). SHV-2, bu gruptaki enzimlerin geniş spektrumlu ilk türevi olup 1983 yılında bulunmuştur SHV grubu enzimlerin, *K. pneumoniae*'dan başka *Citrobacter diversus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa*'da da buldukları bildirilmiştir (8, 53).

SHV-1'in türevleri, TEM tipi beta-laktamazların aksine daha azdır (189 adet SHV-tipi) (50). GSBL fenotipine sahip olan SHV varyantlarının çoğunda, 238. pozisyonda glisin yerine serin bulunurken, SHV-5 ile ilişkili varyantlar, ayrıca 240. pozisyonda glutamat yerine lizin içermektedirler. 238. pozisyondaki serin rezidüsünün seftazidim, lizin rezidüsünün ise sefotaksim hidrolizi için kritik olduğu bildirilmektedir (8).

OXA Grubu

Ambler grup D'de yer alan OXA grubu çoğunlukla *P. Aeruginosa*'da tanımlanmıştır. OXA-1 ile OXA-10 arasında numaralandırılmış olan enzimler dar spektrumludur. OXA-11 enzimi, geniş spektrumlu OXA enzimlerinden ilki olup, Türkiye'de izole edilen bir *P.*

aeruginosa suşunda bulunmuştur (54). Bu enzimi, yine dünyada ilk kez Türkiye’de izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında tanımlanan OXA-14, OXA-15, OXA-16, OXA-17 beta-laktamazları takip etmişlerdir (55-58). OXA grubunun geniş spektrumlu türleri ülkemizde ve Fransa’da sık bulunmaktadır(59).

OXA enzim genlerinin çoğunluğunun plazmid, transpozon veya integron kontrolünde olduğu saptanmıştır. OXA enzimleri içinde, GSBL olmayan ve karbapenemaz aktivitesi gösterdiği belirlenen, OXA-20, OXA-23, OXA-24 gibi yeni tanımlanan enzimler de bulunmaktadır (8).

CTX-M Grubu

Bu enzimler, substrat olarak sefotaksimi tercih eden plazmid aracılıklı GSBL’ dir. CTX-M grubu GSBL’lerde tazobaktamın inhibitör özelliği diğer beta- laktamaz inhibitörlerine göre daha fazladır (31,38).

İlk CTX-M beta laktamaz Almanya’da 1989 yılında *E. coli*’de bildirilmiş olup, daha sonra *Salmonella spp.*’nin başı çektiği *enterobacteriaceae* türünde saptanmıştır. Bunun yanı sıra 1995 yılından itibaren çok büyük sıçrama yaşanmıştır. Günümüzde 40 enzim bulunan CTX-M enzimleri beş gruba ayrılmıştır (59).

2.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar’ın Epidemiyolojik Özellikleri

İlk GSBL’ ler 1983 yılında bir *K. pneumoniae* suşunda bildirilmiş olup ilk hastane kaynaklı salgın ise 1985 yılında Fransa’dan bildirilmiştir (6,7). Bununla birlikte GSBL’ler en çok TEM veya SHV enzimlerinden türetilmişlerdir. Günümüzde beta-laktamazlar içinde 219 adet TEM tipi, 189 adet SHV-tipi ve sayısı giderek artan diğer enzimler bulunmaktadır (50). Bu grup enzimlerin her ikisi de, gen içinden seçilen lokusta birkaç nokta mutasyon ile geniş spektrumlu bir fenotipe yol açmaktadır. TEM ve SHV-tipi GSBL’ler en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae*’de bulunur. Bunun yanı sıra, aynı zamanda *Proteus spp.*, *Providencia spp.* ve *enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerinde de bulunur (8).

İlk olarak Almanya’da raporlanmış olmasına karşın GSBL üreten mikroorganizmalar bundan kısa bir süre sonra Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Asya’da değişik ülkelerde de görülmüştür. ABD’de *K. pneumoniae*’da seftazidim direnci 1990 yılında %4

iken 1993 yılında %14 düzeyine çıktığı saptanmıştır (60). 1996-1997 yılları arasında ABD'deki yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmaya göre *K. pneumoniae* izolatlarının yalnızca %3.7'sinde üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösterilmiştir. NNIS/ICARE (1999) çalışması ve SENTRY (1997-1999) çalışmasında ise üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç sırasıyla %9 ve %10 olarak bulunmuştur (61,62).

Ülkemizde 1992 yılından beri GSBL'ler araştırılmakta ve bildirilmektedir. Avrupa'da (1994) yoğun bakım ünitelerinde GSBL üreten *Klebsiella spp.* oranları incelenmiş ve Türkiye'de %59, Portekiz'de %49, Belçika'da %31, Fransa'da %24, İtalya'da %17 ve Hollanda'da %16 olarak saptanmıştır (9). Avrupa yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir başka çalışmada (1990-1999) ise antibiyotik direncinin surveyansında *Klebsiella spp.*'de GSBL üretiminin yaygın olduğu gösterilmekle birlikte en yüksek prevalans Türkiye'de (%73) saptanmıştır (10). Ayrıca 2004 yılında gerçekleştirilen başka bir çalışmada nozokomiyal GSBL üreten *E. coli* prevalansı %0.3 (İspanya) ile %7 (İtalya) arasında değişen oranlarda saptanmış, suşların %89'u Güney Avrupa'dan izole edilmiştir (63). Bunların yanı sıra ülkemizde GSBL dağılımıyla ilgili yapılan diğer çalışmalarda; GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.* klinik izolatlarının oranları sırasıyla %0-27 ve %33-86 olduğu bildirilmiştir (11-15).

GSBL oranları ülkeden ülkeye ve hatta hastaneden hastaneye değişkenlik göstermektedir. Bu farklılık lokal epidemiyolojik faktörlere, genel enfeksiyon kontrol önlemlerine ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlanmaktadır (16). 2007 yılında ülkemizde çok merkezli yapılan bir çalışmanın (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection: MYSTIC) verilerine göre, *K. pneumoniae* suşlarının %40,5'inin, *K. oxytoca* suşlarının %23,1'inin ve *E. coli* suşlarının ise %15,3'ünün GSBL ürettiği bildirilmiştir (64).

Surveillance and Control of Pathogen of Epidemiologic Importance (SCOPE) programından elde edilen son verilere göre, hastane enfeksiyonuna yol açan Gram negatif bakteriyemilerden sorumlu olan *K. pneumoniae* ve *E. coli*'nin primer ve sekonder mortalite oranı sırasıyla %24 ve %27'dir (65). Bunun yanında GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli*'ye bağlı bakteriyemilerde sefalosporin kullanıldığında tedavi başarısının düşük olduğu ve en etkili antibiyotiklerin siprofloksasin ve karbapenemler olduğu saptanmıştır. Bu tür enfeksiyonlarda uygun antibiyotik tedavisi mortaliteyi düşürmektedir (26).

2.4. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar için Risk Faktörleri

Günümüzde GSBL üreten mikroorganizmalar hastanelerin ciddi bir problem olmakla birlikte son dönemde bakım evlerinde de önemli bir sorun haline gelmeye başlamıştır. GSBL pozitif bakterilerin toplum kökenli enfeksiyonlardan düşük seviyede de olsa izole edilmeye başlaması ve hayvan kaynaklı Salmonella türlerinde de GSBL'nin saptanması önümüzdeki yıllarda GSBL üreten mikroorganizmaların yol açacağı sorunların daha fazla önem kazanacağını göstermektedir. Bu noktada kontrol önlemlerinin alınabilmesi için GSBL salgılayan genetik materyalin ve türlerin yayılım şeklinin ve risk faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir (66). GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda, populasyon ile vaka-kontrol gruplarındaki seçim farklılıkları nedeniyle saptanan risk faktörleri farklılık göstermektedir.

Kromozomal, plazmid ya da transpozon kökenli olabilen beta-laktamazlar kolaylıkla yayılabilmektedir. Antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı hastaneler bu direnç genlerinin seçilmesinde ve yayılmasında en uygun ortam olduğu saptanmıştır (67). Du ve arkadaşlarının çalışmasında GSBL üretimi açısından tek bağımsız risk faktörünün üçüncü kuşak sefalosporinlerle yapılan tedavi olduğu belirtilmiştir (68). Bunun yanı sıra yapılan başka bir çalışmada üçüncü kuşak sefalosporin ve/veya aminoglikozid kullanımının GSBL üreten suşla kolonizasyon ve enfeksiyon için 18 kat risk taşıdığı belirtilmiştir (66).

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardaki enfeksiyonların daha çok antibiyotiklere dirençli organizmalara bağlı olduğu belirtilmektedir (67). Vahaboğlu ve arkadaşlarının çalışmasında GSBL direnci en çok yoğun bakım ünitesinde gözlenmiştir (69). GSBL üreten bakterilerle enfeksiyon riski başta yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda olmak üzere onkoloji hastaları, transplantasyon hastaları ve yanık hastalarında yüksek olarak bulunmuştur. Bu mikroorganizmalar başlıca sepsis, üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Tablo 2.2) (70).

Tablo 2.2: GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu başlıca enfeksiyonlar

❖ Üriner sistem enfeksiyonu	❖ Kolanjit
❖ Sepsis	❖ Kateter enfeksiyonu
❖ Pnömoni	❖ Sinüzit
❖ Karın içi apse	❖ Menenjit
❖ Peritonit	

Hastanede yatan hastalarda yapılan invaziv girişimlerin yanı sıra hastalarda kullanılan termometre, oksijen problemleri, ultrason jeli, sabunlar GSBL taşınmasında önemli kaynaklıdır. Ayrıca hastane personeli de hastadan hastaya GSBL üreten bakterileri taşımaktadır (71).

Bugüne kadar belirlenmiş olan risk faktörleri; uzun süreli hastanede kalma, yoğun bakım ünitesinde yatma, önceden antibiyotik kullanımı, uzun süreli üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı, gastrotomi ya da jejunostomi tüpü, kateter kullanımı (üriner, arteriyel, santral venöz), acil abdominal cerrahi, mekanik ventilasyon, yaş, düşük doğum ağırlığı, evde hemşire bakımı almak olarak sıralanmıştır (18-23) (Tablo 2.3). Bu risk faktörlerinin bilinmesi tedavi seçeneğini belirlemede klinisyenlere yardımcı olmaktadır.

Tablo 2.3: GSBL salgılayan bakteri enfeksiyonları için risk faktörleri

Risk Faktörleri	
Hastanın yattığı ünite :	Yoğun bakım Cerrahi ünite Pediatrik ve yenidoğan üniteleri Bakım evleri Onkoloji üniteleri
Aldığı tedavi ve süre :	Uzun süreli antibiyotik Üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı Aminoglikozid kullanımı Uzun süreli hastanede kalış Uzun süreli yoğun bakımda kalış
Yabancı materyal ve invaziv girişimler :	Santral venöz kateter İdrar sondası Entübasyon ve mekanik ventilasyon Trakeostomi Gastrostomi, Jejunostomi tüpü Nazogastrik tüp
Hastanın demografik özelliği ve altta yatan hastalık ile ilgili risk faktörleri:	İleri yaş Yaş < 12 hafta olması Düşük doğum ağırlığı Altta yatan ciddi hastalık Malign hastalık Kalp yetmezliği Diabetes mellitus Acil abdominal cerrahi girişim Bağırsak kolonizasyonu Safra yolu hastalığı

2.5. Çocuklarda GSBL Enfeksiyonları

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde, yenidoğanların bakım sürecinde temin edilen tüm olumlu gelişmelere rağmen nozokomiyal enfeksiyonlar (NKE) önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (72). Özellikle, göreceli olarak bağışıklık sistemlerinin az çalıştığı ve maternal kaynaklı immunglobülinlerden yoksun olan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar NKE'ler açısından yüksek risk taşımaktadır. Ayrıca bu bebeklerin maruz kaldığı uzun süreli mekanik ventilasyon, santral kateter uygulamaları, uzun süreli parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid kullanımı gibi diğer faktörler de NKE gelişimini kolaylaştırmaktadır (72,73). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki NKE en sık sırasıyla nozokomiyal sepsis, nozokomiyal pnömoni ve gastrointestinal enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir (74). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde özellikle prematüre yenidoğanlarda sık görülen NKE'lerin en çok Gram negatif bakteriler, candida ve stafilokoklarla meydana geldiği bildirilmektedir. Genellikle bakteriyemi ve sepsis olarak görülen NKE'lerin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerindeki oranı intrensek (gestasyon yaşı, doğum ağırlığı) ve ekstrensek (bakım gören hasta sayısı, invaziv girişim sıklığı, tecrübeli personel sayısı, tıbbi ekipman ve alt yapı, tıbbi tedaviler) risk faktörlerine bağlı olarak %7-24 arasında değiştiği bildirilmiştir (75).

Gram negatif organizmalar tüm dünyada hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda sık görülen enfeksiyon nedenlerindedir. Her yaşta hastada, idrar yolu enfeksiyonunun en sık nedeni Gram negatif mikroorganizmalardır. İkinci sırada ise grup olarak kan dolaşımı enfeksiyonu nedeni olabilen stafilokoklar bulunmaktadır. Son 15 yılda, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan sürveyans çalışmalarında GSBL üreten Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının prevalansında önemli bir artış gösterilmiştir (76). Bunun yanı sıra GSBL üreten, ilaca dirençli Gram negatif bakteri enfeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde artan sıklıkta bildirilmektedir (77).

2.6. GSBL Klinik Önemi ve Tedavi Yaklaşımları

Beta-laktam antibiyotiklerin büyük çoğunluğunu hidrolize eden GSBL üreten bakterilerde, yüksek oranda görülen aminoglikozid, trimetoprim-sulfametoksazol ve kinolon direncinden dolayı bu enfeksiyonların tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır. Buna karşın in-vivo ve in-vitro çalışmalarda beta-laktamaz inhibitörlerinin bu bakteriler üzerinde

etkili olduğu saptanmıştır (78, 79). Ancak bakterilerde yüksek oranda beta-laktamaz yapımının olması veya diğer beta-laktamazların; özellikle de inhibitör dirençli beta-laktamazların (IRT) veya porin defektinin beraber olması gibi durumlarda bu bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotikler de etkisiz olabilmektedir.

Yapılan in-vitro çalışmalarda GSBL üreten bakteriler beta-laktam grubundan bazı antibiyotiklere dirençli olmasına rağmen bazılarına duyarlı gzkebilmektedir. TEM ve SHV grubu GSBL üreten suşlar antibiyotik duyarlılık çalışmalarında sefepim ve piperasilin-tazobaktama duyarlı olarak saptanabilmektedir. Fakat test edilen inokulum 10^5 'ten 10^7 'ye değiştirildiğinde direnç ortaya çıkılmaktadır. Sefepim artan beta-laktamaz yoğunluğu karşısında inokulum etkisine maruz kalarak inaktive edilmektedir. Bu nedenle ciddi sistemik enfeksiyonlarda bakteri yoğunluğunun bu düzeye çıkabilmesi nedeniyle bu antibiyotikle tedavi başarısızlığa neden olabilmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında da bu inokulum etkisinin tedavide başarısızlığa neden olabileceği gösterilmiştir (80, 81).

İn-vitro çalışmalarda GSBL üreten suşların sefamisinlere (sefoksitin, sefmetazol, sefotetan) ve karbapenemlere duyarlı olduğu ve inokulum etkisinden etkilenmedikleri gösterilmiştir (7). Ancak GSBL üreten suşların aynı zamanda sefamisinleri hidrolize eden plazmid ilişkili AmpC tipi beta-laktamazları da sık olarak bulundurdıkları belirlenmiştir. Tedavi esnasında porin defekti olan *K. pneumoniae* mutantlarının gelişimi de tanımlandığından bu antibiyotiklerin tedavide kullanımı oldukça sınırlıdır (81,82).

Karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem) GSBL üreten bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde en etkili ve ilk seçenek olan antibiyotiklerdir (83). Nozokomiyal menenjitte meropenem, bunun dışındaki enfeksiyonlarda ise herhangi bir karbapenem tercih edilebilir. Karbapenemler tedavide tek başına kullanılabilirler (84). Bununla birlikte karbapenemlerin aşırı ve uygunsuz kullanımı tedavi maliyetlerini yükseltmekte ve karbapenemlere dirençli bakterilerin ortaya çıkışına neden olmaktadır (85). Dolayısıyla karbapenemlere alternatif olabilecek daha ucuz ve kolay kullanımlı antibiyotiklere ihtiyaç vardır. Aminoglikozidler, kinolonlar ve trimetoprim sulfametoksazol bu ihtiyaı karşılamak için kullanılabilir (86).

GSBL üreten bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonların tedavisinde kinolonlar kullanılabilir ancak GSBL pozitif suslarda %10-40 oranları arasında değişen kinolon direncinin görülmesi, kinolonların kullanımını kısıtlamaktadır (87). GSBL üreten bakterilerin sıklıkla aminoglikozid direnç genlerini de taşımaları nedeniyle aminoglikozidlerin üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kullanılması kısıtlanmaktadır (84).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta bilgileri ve Tanımlar

Bu retrospektif çalışmada Haziran 2005- Haziran 2013 tarihleri arasındaki sürede, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde preterm ve term bebeklerde GSBL salgılayan Gram negatif mikroorganizma enfeksiyonları, etik kurul onayı alındıktan sonra (KA14/312) dosya kayıtlarına ve Nucleus v9.2.37 ile Avicenna Sürüm 1,5 programlarına bakılarak incelendi.

Çalışmaya;

Preterm (<28 – 36 hafta) ve term (> 37 hafta) yenidoğanlardan

- 1) Başkent Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde en az iki gün takip edilmiş olanlar,
- 2) Kültürde (Kan, idrar, ETU, DTA, solunum sekresyonu gibi vücut sıvıları ve yara yeri kültürü) GSBL (+) mikroorganizma üremiş olanlar dahil edildi.

Yukarıda belirtilen kriterlere uymayan hastalar, GSBL pozitif mikroorganizma ile enfeksiyonun yenidoğan dönemi dışında gerçekleşmiş olması ve Gram negatif, GSBL negatif mikroorganizma ile enfeksiyonu olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda dosya kayıtlarından demografik özellikler (cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum yeri (Başkent Üniversitesi Hastanesi/Dış merkez), doğum ağırlığı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatış tanısı/tanıları, mevcut eşlik eden hastalık ve cerrahi hastalık durumu, GSBL üreten mikroorganizma ile enfeksiyon lokalizasyonu, hastanın hastaneye yatışından sonraki ilk 48 saat içinde ve 48 saat sonraki kültür üremeleri, GSBL üreten mikroorganizmanın ürediği yer (Kan, idrar, derin trakeal aspirat, entübasyon tüp ucu vs.), GSBL üreten mikroorganizma ile enfeksiyon öncesi son 14 gün içinde kullandığı antibiyotikler ve kullanım süresi, hastanemizde ve/veya dış merkezde yatış süresi, GSBL üreten mikroorganizmanın oluşturduğu enfeksiyon öncesinde GSBL üretmeyen mikroorganizma ile enfeksiyon öyküsü, GSBL üreten mikroorganizma ile enfeksiyona eşlik eden diğer üremeler, GSBL üreten mikroorganizma enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve kullanım süresi, daha önce hastaneye yatış öyküsü ve süresi, mekanik ventilatörde kalma ve kateter kullanma (santral/periferik) durumu, hastaların

mortalite ve iyileşme durumları, hastanede yattığı süre içinde ilk kültür pozitifliğinden 14. gün ve sonrasında tekrar kültür pozitifliği durumu, kültürde üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları esas alınarak veriler toplanmıştır.

3.2. Çalışma Tasarımı

GSBL pozitif bakteri suşları ile enfekte olmuş 75 preterm ve term yenidoğan dahil edildiği bu çalışmada; GSBL salgılayan Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların insidansı, enfeksiyon lokalizasyonlarının belirlenmesi, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkisinin belirlenmesi, mortalite oranı ve üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık paternlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Bu amaç doğrultusunda toplanan veriler için Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Laboratuvarlarında uygulanan aşamalar şunlardır:

- 1) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan preterm ve term hastalardan alınan çeşitli örnekler izole edilir, tanımlanır ve saklanır.
- 2) Bakteri izolasyonu ve tanımlanması için Merkez laboratuvarına gelen örnekler, % 6'lık koyun kanlı ve McConkey besiyerlerine ekilir. Burada saf olarak üreyen bakteriler otomatize sistem ile tanımlanır.
- 3) Bakterilerin GSBL varlığını saptamak için Kombine Disk Testi yöntemi kullanılır.
- 4) Tanımlanan mikroorganizmaların (*Klebsella spp.* ve *E. coli*) disk diffüzyon yöntemiyle antibiyotiklere olan duyarlılıkları araştırılır.

Bu çalışmada olguların eşlik eden hastalıkları aşağıda belirtilmiştir;

Bronkopulmoner displazi (BPD), hiperinsülinizm, kronik böbrek yetmezliği (KBY), renal agenezi, kısa bağırsak sendromu, megasistit ,mikrokolon, kolestatik sarılık, pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı (KKH), hidrosefali, anal atrezi, transözofageal fistül, kistik fibrozis, hidronefroz, yarık damak-dudak, adrenal yetmezlik, patent ductus arteriyozus (PDA), metabolik hastalık.

3.3. Antibiyotik Duyarlılık Yöntemleri

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Laboratuvarlarında kültürden alınan enterik bakteriler Mueller-Hinton Agar'da 35⁰ C'de 16-18 saat inkübasyona bırakıldı. Antimikrobiyal direncini belirlemek için antibiyotik disklerini içeren zonların okunması Klinik ve laboratuvar standartları enstitüsü (CLSI)'nin antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartlarına göre yapıldı.

3.5. Kombine Disk Testi

Tüm aşamalarda disk diffüzyon yönteminin standartları sağlanır. Susların yayıldığı Mueller-Hinton agar yüzeyine diskler merkezden merkeze uzaklığı 20 mm olacak şekilde cetvel ile ölçülerek penset ile yerleştirilir. Aynı plak yüzeyine seftazidim ile seftazidim/klavulanik asit ve sefotaksim ile sefotaksim/klavulanik asit diskleri karşılıklı olarak yerleştirilir. 16-18 saat 35⁰ C'de inkübe edilen besiyerleri incelendiğinde ilacın zon çapının klavulanik asit ile test edildiğine göre ≥ 5 mm artması ya da arada hayali zon oluşması durumunda GSBL pozitifliğine veya zon çapı farkının <5 mm olması ile GSBL negatifliğine karar verildi.

3.6. İstatistik Yöntem

Araştırmanın verileri SPSS 15 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (yüzde dağılımı, ortalama, ortanca), gruplu değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata değeri %5'in altında olan durumlar anlamlı kabul edildi. GSBL (+) *K. pneumoniae* enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri tespiti için modelleme yapıp logistik regresyon analizi uygulandı.

3. BULGULAR

Çalışmamıza Haziran 2005- Haziran 2013 tarihleri arasındaki dönemde GSBL salgılayan gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon nedeniyle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 75 preterm ve term yenidoğan alındı. Toplam 115 üreme oldu. Araştırmaya alınan 75 olgunun %52'si erkek (n=39), %48'i kız (n=36) idi. Olguların gestasyonel doğum haftası ortalaması $31,47 \pm 4,842$ iken, doğum ağırlığı ortalaması 1770 ± 940 gr idi. Olguların yoğun bakımda ortalama yatış süresi 48 ± 34 gündür. Bunun yanı sıra 32 hastanın (% 42,7) eşlik eden hastalığı vardı.(Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Hasta Özellikleri

Özellik	n (%)
Cinsiyet	
Kız	36 (48)
Erkek	39 (52)
Eşlik eden hastalık	
Var	32 (42,7)
Yok	43 (57,3)
Gebelik haftası(Ort±SD)	31±4,8
Doğum ağırlığı (gr)	
Ort±SD	1770±940
	Ortanca: 1440 Min: 480 Max:4670
Yatış süresi (gün)	
Ort±SD	48±34
	Ortanca: 42 Min: 3 Max:166

Araştırmaya katılan 75 yenidoğandan, farklı tiplerde toplamda 115 kültür alındı. Bu kültürlerden idrar, kan ve ETU yüzde olarak sırasıyla %32,2 , %26,1 ve %17,4 ile en çok alınan ilk üç kültür tipi olarak gerçekleşti (Tablo 3.2).

Tablo 3.2: Hastalardan alınan kültür tipleri

Özellik	n (%)
Kan	30 (26,1)
BOS	2 (1,7)
İdrar	37 (32,2)
Periton sıvısı	3 (2,6)
ETU	20 (17,4)
DTA	7 (6,1)
İdrar katateri	4 (3,5)
Solunum sekresyonları	4 (3,5)
Göğüs tp ucu	1(0,9)
Göbek katateri	3 (2,6)
Yara	2 (1,7)
Vajen sekresyonu	1 (0,9)
Subklavyen katater	1 (0,9)
Toplam	115 (100)

Olgulardan izole edilen kültürde üreyen GSBL üreten bakterilerden *K. pneumoniae* erkeklerde ve kızlarda en fazla oldu. *K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. oxytoca*'nın cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: Hastalardan izole edilen GSBL pozitif bakterilere göre cinsiyet durumu

Özellik	Erkek n (%)	Kız n (%)	P
<i>E. coli</i>	15 (62,5)	9 (37,5)	
<i>K. pneumoniae</i>	22 (45,8)	26 (54,2)	>0,05
<i>K. oxytoca</i>	2 (66,7)	1 (33,3)	
Total	39 (52,0)	36 (48,0)	

Chi-square test kullanıldı. p<0,05 =anlamlı farklılık

Araştırmaya katılan olgulardan alınan 115 kültür sonucuna göre *K. pneumoniae* 68 üreme ile birinci (%59,1), *E. coli* 42 üreme ile ikinci (%36,5) ve *K. oxytoca* 5 üreme ile üçüncü (%4,3) sırada yer aldı. Tanılarda ise bakteriyemi (%33,0), idrar yolu enfeksiyonu (%32,2) ve pnömoni (%27,8) en sık saptanan ilk üç enfeksiyon tipi oldu. En az görülen enfeksiyon tipi ise %0,9 ile vajinit idi. (Tablo 3.4)

Tablo 3.4: Hastalarda GSBL (+) bakteri enfeksiyonlarının lokalizasyonları

Özellik	<i>E. coli</i> n (%)	<i>K.pneumoniae</i> n (%)	<i>K. oxytoca</i> n (%)	Toplam n (%)
İdrar Yolu enfeksiyonu	17 (45,9)	17 (45,9)	3 (8,1)	37 (32,2)
Pnömoni	20 (62,5)	10 (31,3)	2 (6,3)	32 (27,8)
Bakteriyemi	4 (10,5)	34 (89,5)	0	38 (33,0)
Yumuşak Doku enfeksiyonu	1 (50)	1 (50)	0	2 (1,7)
Peritonit		3 (100)		3 (2,6)
Menenjit		2 (100)		2 (1,7)
Vajinit		1 (100)		1 (0,9)
Toplam	42 (36,5)	68 (59,1)	5 (4,3)	115 (100)

Araştırmaya katılanlardan preterm ve term yenidoğanlardan alınan kültürlerde gerçekleşen üremenin %93,0'ı (n=107) doğumu takiben ilk 7 günden sonra oldu. İlk 7 gün içinde ise en sık bakteriyemi (n=3) saptanmış iken, yumuşak doku enfeksiyonu, menenjit ve vajinit tespit edilmedi (Tablo 3.5).

Tablo 3.5: Hastalardan alınan kültür sonuçlarına göre üremenin gerçekleştiği gün

Özellik	İlk 7 gün n (%)	7 günden sonra n (%)
İdrar yolu enfeksiyonu	1 (2,7)	36 (97,0)
Pnömoni	2 (6,3)	30 (93,8)
Bakteriyemi	3 (7,9)	35 (92,1)
Yumuşak doku enfeksiyonu	0	2 (100)
Peritonit	2 (66,7)	1 (33,3)
Menenjit	0	2 (100)
Vajinit	0	1 (100)
Toplam	8 (7,0)	107 (93,0)

Araştırmaya katılan 75 olgunun %64'ü (n=48) hastanede 30 günden fazla yattı. Hastaneye yatışın ilk 7 gününde en sık idrar yolu enfeksiyonu (n=2, %40) saptanmış iken, 8-30 gün arasında en sık bakteriyemi (n=11, %50) ve 30 günden uzun yatışlarda ise en sık pnömoni (n=21, %43,75) tanısı kondu (Tablo 3.6).

Tablo 3.6: Enfeksiyon Tipine Göre Yatış Süreleri

	<7 gün n (%)	8-30 gün arası n (%)	>30 gün n (%)	Toplam n (%)
İdrar yolu enfeksiyonu	2 (9,5)	8 (38,1)	11 (52,4)	21 (100)
Pnömoni	1 (4,2)	2 (8,3)	21 (87,5)	24 (100)
Bakteriyemi	1 (4,0)	11 (44,0)	13 (52,0)	25 (100)
Yumuşak doku enfeksiyonu	0	0	2 (100)	2 (100)
Peritonit	1 (50,0)	0	1 (50,0)	2 (100)
Menenjit	0	1 (100)	0	1 (100)
Toplam	5 (6,7)	22 (29,3)	48 (64,0)	75 (100)

Olgulardan izole edilen GSBL üreten bakterilerin amoksisilin-klavulonat, ampisilin ve ampisilin-sulbaktam duyarlılığı bakılan *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının tamamının bu antibiyotiklere karşı “dirençli” olduğu tespit edildi. Penisilin grubu antibiyotikler içinde her üç etkenin suşlarının da “duyarlı” olduğu tek antibiyotik piperasilin-tazobaktam idi. Piperasilin-tazobaktam orta duyarlı saptanan (*E. coli*: 2, *K.pnömoniae*: 4) mikroorganizmalar duyarlı olarak kabul edildi (Tablo 3.7).

Tablo 3.7: Hastalardan izole edilen bakterilerin penisilin grubu antibiyotik duyarlılıkları

		Amoksisilin- Klavulonat	Ampisilin	Ampisilin Sulbaktam	Piperasilin	Piperasilin Tazobaktam	Tikarsilin Klavulonat
Bakteri		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>E. coli</i>	Dirençli	36 (100)	42 (100)	38 (100)	19 (100)	21 (51,2)	11 (100)
	Duyarlı					20 (48,8)	
	Toplam	36 (100)	42 (100)	38 (100)	19 (100)	41 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	Dirençli	67 (100)	67 (100)	54 (100)	50 (100)	55 (80,9)	33 (97,1)
	Duyarlı					13 (19,1)	1 (2,9)
	Toplam	67 (100)	67 (100)	54 (100)	50 (100)	68 (100)	34 (100)
<i>K. oxytoca</i>	Dirençli	4 (100)	5 (100)	3 (100)	1 (100)	2 (40,0)	
	Duyarlı					3 (60,0)	
	Toplam	4 (100)	5 (100)	3 (100)	1 (100)	5 (100)	

Olgulardan izole edilen GSBL üreten bakterilerin karbapenem grubu antibiyotiklere (İmipenem, ertapenem) duyarlılığı bakılan *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının tamamının bu antibiyotiklere karşı “duyarlı” olduğu tespit edildi. Her üç etken de aztreonama yüksek oranda “dirençli” iken, kinolon grubunun etki spektrumu ve grup farklılığı nedeniyle duyarlı-dirençli olma oranları farklılık gösterdi. Siprofiloksasin ve levofloksasine orta duyarlı saptanan (*K.pnömoniea*: 2) mikroorganizmalar duyarlı kabul edildi (Tablo 3.8).

Tablo 3.8: Hastalardan izole edilen bakterilerin Karbapenem, Monobaktam ve Kinolon grubu antibiyotik duyarlılıkları

Bakteri		İmipenem	Meropenem	Ertapenem	Aztreonam	Siprofloksasin	Norfloksasin	Levofloksasin
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>E. coli</i>	Dirençli				35 (100)	18 (42,9)	2 (12,5)	15 (60,0)
	Duyarlı	42 (100)		23 (100)		24 (57,1)	14 (87,5)	10 (40,0)
	Toplam	42 (100)		23 (100)	35 (100)	42 (100)	16 (100)	25 (100)
<i>K. pneumoniae</i>	Dirençli				45 (97,8)	14 (20,6)	11 (61,1)	4 (7,8)
	Duyarlı	68 (100)		12 (100)	1 (2,2)	54 (79,4)	7 (38,9)	47 (92,2)
	Toplam	68 (100)		12 (100)	46 (100)	68 (100)	18 (100)	51 (100)
<i>K. oxytoca</i>	Dirençli				3 (100)	3 (60,0)	2 (66,7)	1 (50,0)
	Duyarlı	5 (100)		2 (100)		2 (40,0)	1 (33,3)	1 (50,0)
	Toplam	5 (100)		2 (100)	3 (100)	5 (100)	3 (100)	2 (100)

Olgulardan izole edilen GSBL üreten bakterilerin SFPR, SFL, SFPM, SFX, SFTK, SFTZ, SFTİ, SFRNa, SFRAk, SFTR a duyarlılığı bakılan *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının tamamının, bu antibiyotiklere karşı “dirençli” olduğu tespit edildi (Tablo 3.9).

Tablo 3.9: Hastalardan izole edilen bakterilerin sefalosporin grubu antibiyotik duyarlılıkları

Bakteri	SFPR	SFPR-SULB	SFL	SFZ	SFPM	SFX	SFK	SFTK	SFTZ	SFTİ	SFRNa	SFRAk	SFTR	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>E. coli</i>	Dirençli	14 (100)		11 (100)		41 (100)	16 (100)	1 (2,5)	24 (100)	41 (100)	15 (100)	1 (100)	33 (100)	33 (100)
	Duyarlı							39 (97,5)						
	Toplam	14 (100)		11 (100)		41 (100)	16 (100)	40 (100)	24 (100)	41 (100)	15 (100)	1 (100)	33 (100)	33 (100)
<i>K. pneumoniae</i>	Dirençli	38 (97,4)		34 (100)		67 (100)	47 (100)	1 (1,7)	50 (100)	58 (100)	41 (100)	5 (100)	58 (100)	63 (100)
	Duyarlı	1 (2,6)						58 (98,3)						
	Toplam	39 (100)		34 (100)		67 (100)	47 (100)	59 (100)	50 (100)	58 (100)	41 (100)	5 (100)	58 (100)	63 (100)
<i>K. oxytoca</i>	Dirençli	1 (100)		5 (100)			1 (100)		2 (100)	4 (100)	1 (100)		4 (100)	4 (100)
	Duyarlı							4 (100)						
	Toplam	1 (100)		5 (100)			1 (100)	4 (100)	2 (100)	4 (100)	1 (100)		4 (100)	4 (100)

Sefaperazon: SFPR, Sefaperazon Sulbaktam:SFPR-SULB, Sefalotin: SFL, Sefazolin:SFZ, Sefepim: SFPM, Sefiksim:SFX, Sefoksitin:SFK, Sefotaksim: SFTK, Seftazidim:SFTZ Seftizoksım: SFTİ, Sefuroksim Sodyum: SFRNa, Sefuroksim Aksetil: SFRAk, Seftriakson: SFTR

Olgulardan izole edilen kloramfenikol, amikasin, nitrofurantoin, TMP-SMX ve fosfomisine duyarlılığı bakılan *E. coli*'nin bu antibiyotiklere yüksek oranlarda “duyarlı” olduğu saptandı. Benzer şekilde amikasin ve nitrofurantoine duyarlılığı bakılan

K. oxytoca'nın yüksek oranlarda "duyarlı" olduğu, ayrıca *K. pneumoniae*'nin tobramisin ve gentamisine yüksek oranda "dirençli" olduğu da saptandı. Amikasinine karşı orta duyarlı saptanan (*E.coli*: 4, *K. pnömoniae*: 7) mikroorganizmalar duyarlı kabul edilmiştir (Tablo 3.10).

Tablo 3.10: Hastalardan izole edilen bakterilerin diğer antibiyotik grubu duyarlılıkları

Bakteri	Kloramfenikol		Tetrasiklin		Kolistin		Amikasin		Gentamisin		Tobramisin		Nitrofurantoin		Trimetoprim sulfometoksazol		Fosfomisin		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<i>E. coli</i>	Dirençli		11	(61,1)			4	(9,8)	38	(90,5)	12	(100)			16	(39,0)	1	(6,3)	
	Duyarlı	12	(100)	7	(38,9)			37	(91,2)	4	(9,5)			16	(100)	25	(61,0)	15	(93,8)
	Toplam	12	(100)	18	(100)			41	(100)	42	(100)	12	(100)	16	(100)	41	(100)	16	(100)
<i>K. pneumoniae</i>	Dirençli	9	(25,7)	19	(52,8)			32	(47,8)	56	(82,4)	45	(97,8)	9	(52,9)	26	(39,4)		
	Duyarlı	26	(74,3)	17	(47,2)			35	(52,8)	10	(14,7)	1	(2,2)	8	(47,1)	40	(60,6)		
	Toplam	35	(100)	36	(100)			67	(100)	66	(100)	46	(100)	17	(100)	66	(100)		
<i>K. oxytoca</i>	Dirençli							1	(20,0)	3	(60,0)	2	(100)			3	(60,0)		
	Duyarlı							4	(80,0)	2	(40,0)			3	(100)	2	(40,0)		
	Toplam							5	(100)	5	(100)	2	(100)	3	(100)	5	(100)		

Hastalardan izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* sırasıyla en sık ETU (%41,7), kan (%41,7) ve ETU (%66,7)'da üredi. 28 hafta ve altında doğan hastalarda en sık sırasıyla *K. pneumoniae* (n=14, %46) ve *E. coli* (n=10, %40) gözlemlendi. *E.coli* ile enfeksiyonda ETU ve idrar yolu enfeksiyonu ön planda iken, *K.pneumoniae* da kan kültürü ve idrar kültüründe üremenin ön planda gerçekleştiği tespit edildi (Tablo 3.11).

Tablo 3.11: Hastalardan izole edilen bakterilerin hastaların gestasyonel haftasına göre üreme yerleri

Bakteri	Gestasyon haftası	Üreme yeri										
		Kan n (%)	BOS n (%)	İdrar n (%)	Periton Sıvısı n (%)	ETU n (%)	DTA n (%)	Katater n (%)	Solunum Sekresyonu n (%)	Goğüs Tüp Ucu n (%)	Göbek Katateri n (%)	Yara n (%)
<i>E. coli</i>	28 hafta ve altı	0		1(10)		8 (80)	0		1 (10)			0
	29 - 32 hafta	1 (12,5)		4(50)		2 (25)	0		0			1 (12,5)
	33 -36 hafta	0		0		0	1 (100)		0			0
	37 hafta ve üzeri	1 (20,0)		2 (40)		0	0		2 (40)			0
	Toplam	2 (8,3)		7 (29,2)		10 (41,7)	1 (4,2)		3 (12,5)			1 (4,2)
<i>K. pneumoniae</i>	28 hafta ve altı	7 (50,0)	1(7,1)	2(14,3)	0	4 (28,6)	0	0		0	0	0
	29 - 32 hafta	5 (50,0)	0	3(30)	1(10)	0	0	0		0	1 (10)	0
	33 -36 hafta	5 (45,5)	0	3(27,3)	0	0	0	1(9,1)		1 (9,1)	1 (9,1)	0
	37 hafta ve üzeri	3 (23,1)	0	5(38,5)	1(7,7)	1 (7,7)	2(15,4)	0		0	0	1 (7,7)
	Toplam	20(41,7)	1(2,1)	13(27,1)	2(4,2)	5(10,4)	2 (4,2)	1 (2,1)		1 (2,1)	2 (4,2)	1 (2,1)
<i>K. oxytoca</i>	28 hafta ve altı			1 (100)		0						
	29 - 32 hafta			0		2 (100)						
	Toplam			1 (33,3)		2 (66,7)						

Tablo 3.12: Hastalardan izole edilen bakterilerin hastaların doğum ağırlığına göre üreme yerleri

Bakteri	Doğum Ağırlığı	Üreme yeri										
		Kan n (%)	BOS n (%)	İdrar n (%)	Periton Sıvısı n (%)	ETU n (%)	DTA n (%)	Katater n (%)	Solunum Sekresyonu n (%)	Goğüs Tüp Ucu n (%)	Göbek Katateri n (%)	Yara n (%)
<i>E. coli</i>	1000 gr ve altı	0		1 (14,3)		5 (71,4)	0	0	1 (14,3)			0
	1001-1500 gr	1(12,5)		3(37,5)		4 (50)	0	0	0			0
	1501-2500 gr	1 (20)		1(20)		1 (20)	0	0	1 (20)			1 (20)
	2500 gr ve üzeri	0		2 (50)		0	1 (25)	0	1 (25)			0
	Toplam	2 (8,3)		7 (29,2)		10 (41,7)	1 (4,2)	0	3 (12,5)			1 (4,2)
<i>K. pneumonia</i>	1000 gr ve altı	5(41,7)	1(8,3)	2(16,7)	0	4(33,3)	0	0		0	0	0
	1001-1500 gr	6(54,5)	0	2(18,2)	1(9,1)	0	0	1(9,1)		0	1(9,1)	0
	1501-2500 gr	4(44,4)	0	4(44,4)	0	0	0	0		0	1(11,1)	0
	2500 gr ve üzeri	5(31,3)	0	5(31,3)	1(6,3)	1(6,3)	2(12,5)	0		1(6,3)	0	1(6,3)
	Toplam	20(41,7)	1(2,1)	13(27,1)	2(4,2)	5(10,4)	2(4,2)	1(2,1)		1(2,1)	2(4,2)	1(2,1)
<i>K. oxytoca</i>	1000 gr ve altı			1(100)		0						
	1001-1500 gr			0		1 (100)						
	1501-2500 gr			0		1 (100)						
	Toplam			1(33,3)		2 (66,7)						

Araştırmaya dahil edilen olguların %77,3'ünde (n=58) tedavi sonrası iyileşme gerçekleşmiş iken, %22,7'si ölmüştür. Bunun yanı sıra 21 günden önce ölen hastaların kültürlerinin %100'ünde, 21 günden sonra ölenlerin %88,9'unda *K. pneumoniae* üredi. *E. coli* ile enfekte 24 hastadan sadece 1 tanesi (%4,17) 21 günden sonra öldü (Tablo 3.13).

Tablo 3.13: Hastaların prognozuna göre izole edilen bakteriler

Klinik Sonuç	Bakteri			
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	Toplam
	n (%)*	n (%)*	n (%)*	n (%)
Ölüm	1 (5,88)	16 (94,12)	0	17 (22,7)
İyileşme	23 (39,7)	32 (55,2)	3 (5,2)	58 (77,3)
Toplam	24 (32)	48 (64)	3 (4)	75 (100)

Çalışmaya katılan olgulardan 57'si (%76) GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanmış ve en sık etken olarak *K. pneumoniae* n=34 (%59,6) saptanmıştır. GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanımı ile GSBL pozitif mikroorganizmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3.14).

Tablo 3.14: GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanımına göre üreyen mikroorganizmalar

Antibiyotik Kullanımı	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	Toplam	*p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Evet	21 (36,8)	34 (59,6)	2 (3,5)	57 (76)	
Hayır	3 (16,7)	14 (77,8)	1 (5,6)	18 (24)	0,274
Toplam	24 (32)	48 (64)	3 (4)	75 (100)	

*Chi-square test kullanıldı. p<0,05 =anlamlı farklılık

GSBL pozitif enfeksiyondan önce antibiyotik kullanan hastalar içinde ikili antibiyotik kullanımı %56,14 (n=32) ile en yüksek olan grup oldu. Bu grup içerisinde ise kültür sonucunda en sık enfeksiyon etkeni olarak 18 hastada (%56,25) *K. pneumoniae* üremesi oldu (Tablo 3.15).

Tablo 3.15: GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce kullanılan antibiyotik sayısına göre üreyen mikroorganizmalar

Antibiyotik Kullanımı	<i>E. coli</i> n (%)	<i>K. pneumoniae</i> n (%)	<i>K. oxytoca</i> n (%)	Toplam n (%)
Antibiyotik kullanmayan	3(16,6)	14(77,7)	1(5,5)	18(24)
Tek antibiyotik kullanımı	3 (33,3)	6 (66,6)	0	9 (12)
İkili antibiyotik kullanımı	12 (37,5)	18 (56,25)	2 (6,25)	32 (42,6)
Üçlü antibiyotik kullanımı	5 (72,5)	3 (27,5)	0	8(10,6)
Dörtlü antibiyotik kullanımı	1 (14,3)	6 (85,7)	0	7(9,3)
Dış Merkezde Çoklu Antibiyotik Kullanımı	0	1 (100)	0	1(1,3)

GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce hastaların %48,0'i ampisilin (n=36), %34,67'si gentamisin (n=26), %20,0'si amikasin (n=15) ve %17,33'ü sefotaksim (n=13) kullanmış olduğu görüldü. (Tablo 3.16).

Tablo 3.16: GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik	N (%)
Ampisilin	36 (48,0)
Gentamisin	26 (34,67)
Sefotaksim	13 (17,33)
Vankomisin	5 (6,67)
Meropenem	3 (4,0)
İmipenem	3 (4,0)
Amikasin	15 (20,0)
Teikoplanin	3 (4,0)
Siprofloksasin	2 (2,67)
Netilmisin	5 (6,67)
Metronidazol	8 (14,03)
Seftriakson	3 (4,0)
Ampisilin sulbaktam	3 (4,0)
Seftazidim	1 (1,76)
Dış Merkezde Çoklu Antibiyotik Kullanımı	1 (1,76)

Araştırmaya dahil edilen olgularda mekanik ventilatör kullanımı ile iyileşme/ölüm durumu (klinik sonuç) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde cerrahi girişim durumu ile iyileşme/ölüm durumu ve GSBL (+) enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanma durumu ile iyileşme/ölüm durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte eşlik eden hastalık ile klinik sonuç ve kateter kullanma ile klinik sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 3.17).

Tablo 3.17: Hastaların medikal bilgileri ile klinik sonuçların değerlendirilmesi

Özellik	Klinik Sonuç		*P
	Ölüm	İyileşme	
Mekanik ventilatör kullanma	n (%)	n (%)	
Var	17 (29,8)	40 (70,2)	0,08
Yok	0 (0)	18 (100)	
Eşlik eden hastalık			
Var	13 (40,6)	19 (59,4)	0,001
Yok	4 (9,3)	39 (90,7)	
Kateter kullanma durumu			
Var	16 (31,4)	35 (68,6)	0,009
Yok	1 (4,2)	23 (95,8)	
Cerrahi girişim			
Var	10 (23,8)	32 (76,2)	0,790
Yok	7 (21,2)	26 (78,8)	
GSBL (+) enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımı			
Var	15 (26,3)	42 (73,7)	0,179
Yok	2 (11,1)	16 (88,9)	

*Chi-square test kullanıldı. $p<0,05$ =anlamlı farklılık

Araştırmaya dahil edilen olgularda mekanik ventilatör kullananlar arasında kullanmayanlara göre *E. coli* (%34,5), *K. pneumoniae* (%62,1) ve *K. oxytoca* (%3,4) enfeksiyon sıklığı daha fazla olmakla birlikte cerrahi girişim durumu, kateter kullanma durumu ve eşlik eden hastalık durumu gibi özelliklerin olup olmaması açısından mikroorganizmalar arasında herhangi bir belirgin farklılık gözlemlenmedi (Tablo 3.18).

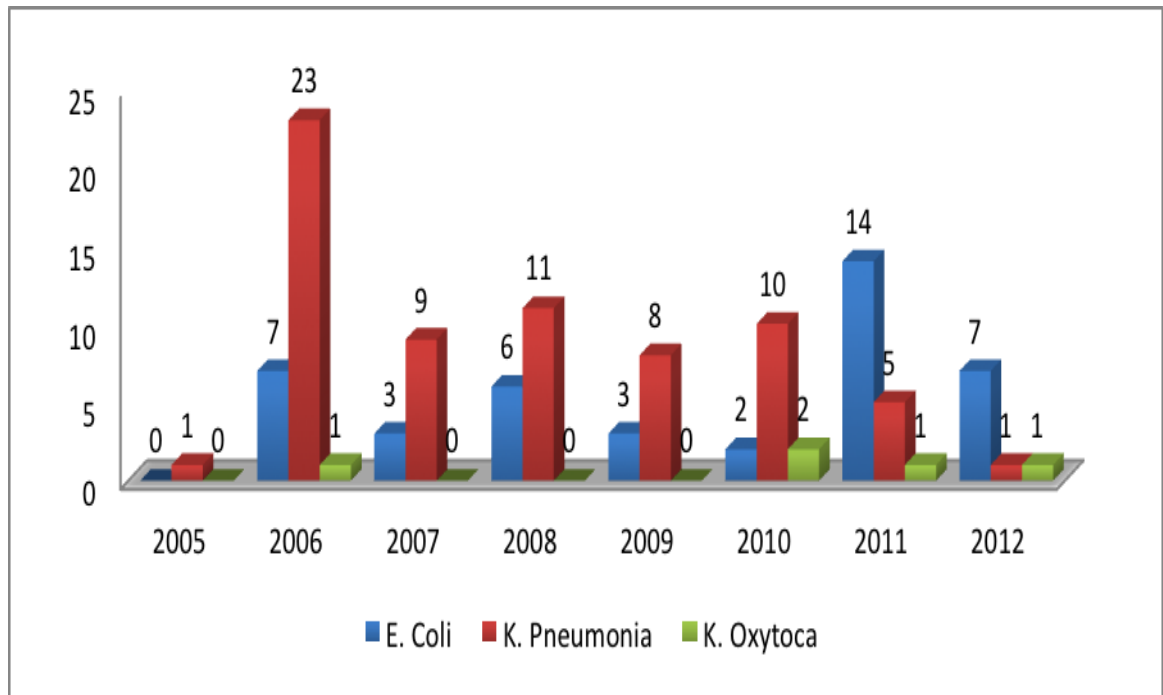
Tablo 3.18: Hastaların medikal bilgilerine göre üreyen mikroorganizmalar

Özellik	Mikroorganizma					
	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>K. oxytoca</i>	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Mekanik ventilatör kullanma						
Var	20	(34,5)	36	(62,1)	2	(3,4)
Yok	4	(23,5)	12	(70,6)	1	(5,9)
Eşlik eden hastalık						
Var	11	(34,4)	20	(62,5)	1	(3,1)
Yok	13	(30,2)	28	(65,1)	2	(4,7)
Kateter kullanma durumu						
Var	16	(31,4)	33	(64,7)	2	(3,9)
Yok	8	(33,3)	15	(62,5)	1	(4,2)
Cerrahi girişim						
Var	15	(27,3)	24	(72,7)	0	
Yok	9	(35,7)	24	(57,1)	3	(7,1)

2010 yılı ve öncesinde hastalardan izole edilen GSBL (+) en sık mikroorganizma *K. pneumoniae* iken, 2010 yılından sonra *E. coli*'nin en sık konuma gelmiş olduğu görüldü (Tablo 3.19), (Şekil 3.1).

Tablo 3.19: Yıllara göre hastalardan alınan kültürlerden izole edilen GSBL pozitif mikroorganizmalar

Yıllar	<i>E. coli</i> n (%)	<i>K. pneumoniae</i> n (%)	<i>K. oxytoca</i> n (%)	Toplam n (%)
2005	0	1(100)	0	1 (0,87)
2006	7 (22,6)	23 (74,2)	1(3,2)	31 (26,96)
2007	3 (25)	9 (75)	0	12 (10,43)
2008	6 (35,3)	11 (64,7)	0	17 (14,78)
2009	3 (27,3)	8 (72,7)	0	11(9,57)
2010	2 (14,3)	10 (71,4)	2 (14,3)	14 (12,17)
2011	14 (70)	5 (25)	1 (5)	20 (17,39)
2012	7 (77,8)	1 (11,1)	1 (11,1)	9 (7,83)
Toplam	42 (36,5)	68 (59,1)	5 (4,3)	115 (100)



Şekil 3.1: Yıllara göre kültürden izole edilen GSBL pozitif bakteriler

GSBLpozitif *K. pneumoniae* enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri tespiti için yapılan modellemede, Mekanik ventilatör kullanımı 0,569 kat, Doğum ağırlığının ≤ 1500 gr olması 1,59 kat, Yatış süresinin ≥ 8 gün olması 1,913 kat, GSBL pozitif enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımı 2,594 kat enfeksiyon riskini artırdığı görüldü. Ancak bu değerlerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. (Tablo 3.20).

Tablo 3.20: GSBL (+) *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri

Değişkenler	Düzeltilmiş OR (%95 GA)	*p
Mekanik ventilatör	0,569 (0,140-2,314)	0,431
Doğum Ağırlığı ≤ 1500	1,590 (0,578-4,378)	0,369
Yatış süresi ≥ 8 gün	1,913 (0,193-18,944)	0,579
GSBL (+) enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımı	2,594(0,586-11,478)	0,209

Logistic regression test kullanıldı.

*p<0,05 =anamlı farklılık, OR: odds ratio, GA: Güven Aralığı

Olgularda GSBL pozitif *K. pneumoniae* enfeksiyonu olup olmaması ile ölüm-iyileşme arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo3.21).

Tablo 3.21: Hastaların prognozuna göre izole edilen mikroorganizmalar

Klinik Sonuç	<i>K. pneumoniae</i> enfeksiyonu		**p
	*Yok n (%)	Var n (%)	
Ölüm	1 (5,88)	16 (94,12)	0,03
İyileşme	26 (44,8)	32 (55,2)	
Toplam	27 (32)	48 (64)	

E. coli ve K. oxycota olgularının toplamını içermektedir. Chi-square test kullanıldı. *p<0,05 =anamlı farklılık.

4. TARTIŞMA

Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi, enfeksiyonların tedavi edilmesinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir. Özellikle *E.coli* ve *Klebsiella* spp. gibi Gram negatif bakterilerde, antibiyotiklere karşı direnç oluşmasındaki en önemli mekanizmalardan biri bakterilerin GSBL yapmasıdır (1,2).

İlk GSBL 1983 yılında bir *K. pneumoniae* suşunda bildirilmiş olup ilk hastane kaynaklı salgın ise 1985 yılında Fransa'dan bildirilmiştir (6,7). Bununla birlikte GSBL'ler en çok TEM veya SHV enzimlerinden türetilmişlerdir. Günümüzde beta-laktamazlar içinde 219 adet TEM tipi, 189 adet SHV-tipi ve sayısı giderek artan diğer enzimler bulunmaktadır (50).

Dünya genelinde, GSBL salgılayan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların prevalansındaki artış önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. GSBL pozitif bakterilerin oranının bilinmesi ampirik tedavide antibiyotik seçimi için çok önemli bir yol göstericidir. GSBL oranının Latin Amerika'da %45, Batı Pasifik bölgesinde %25, Avrupa'da %25 olduğu ve yıllar içerisinde dramatik olarak yükseldiği bildirilmiştir (88).

GSBL oranlarının artışında özellikle *E. coli* ve *klebsiella* spp. etkin bir rol almakla birlikte, TEM ve SHV-tipi GSBL'ler en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de bulunmaktadır (8,89,90). Ülkemizde GSBL dağılımıyla ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda; GSBL üreten *E. coli* ve *klebsiella* spp. klinik izolatlarının oranları sırasıyla %0-27 ve %33-86 arasında olduğu bildirilmiştir (11-15).

2007 yılında ülkemizde çok merkezli yapılan MYSTIC çalışmasının verilerine göre, *K. pneumoniae* suşlarının %40,5'inin, *K. oxytoca* suşlarının %23,1'inin ve *E. coli* suşlarının ise % 15,3'ünün GSBL ürettiği bildirilmiştir (64). 2012 yılı EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) verilerine göre ise 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *E. coli* izolatlarında tespit edilen GSBL oranları en düşük %70,5 (Fransa) ve en yüksek %100 (Macaristan)'dür. 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında ise en düşük %62 (Slovakya) ve en yüksek %100 (Hollanda, Macaristan ve Lüksemburg) olarak saptanmıştır (92).

1980-1990 yılları arasında *K. pneumoniae*'de GSBL üretimi daha fazla görülürken, 2000'li yıllarda giderek artan GSBL üretimi ile *E. coli* öne geçmeye başlamıştır. GSBL üreten bakteriler birden çok ilaca direnç gösterebildiğinden ampirik tedaviler başarısız olabilmekte ve tedavide güçlüklerle karşılaşılabilir (89).

GSBL üreten bakteriler, hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde daha sık görülmektedir. Yılmaz ve arkadaşlarının hastanelerindeki tüm yoğun bakımları kapsayan (dahili, cerrahi, anestezi ve reanimasyon) çalışmalarında GSBL oranı *E.coli* için %56, *K. pneumoniae* için %63, Sağlam ve arkadaşlarının dahili, cerrahi ve çocuk yoğun bakımı kapsayan çalışmalarında ise GSBL salgılayan mikroorganizma oranı %64 olarak bulunmuştur. Bunların yanı sıra Villegas ve ark. 3. basamak 8 hastaneden veri toplayarak yaptığı çalışmada %11.8, diğer ünitelerde %8.4 GSBL pozitifliği bildirmişlerdir (93-95).

Dünyada GSBL salgılayan suşlarla enfeksiyon ile ilgili erişkin, pediatri ve yenidoğan ünitelerinde epidemiyolojik ve mikrobiyolojik çalışmalar bulunmakla birlikte Türkiye'de bu konuda çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde GSBL enfeksiyon lokalizasyonlarının belirlenmesini, üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık paternlerinin saptanmasını ve risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilen bu araştırmaya toplamda 115 kültürde GSBL pozitif üremesi olan 75 olgu alınmıştır. Bu kültürlerden idrar, kan ve ETU kültürleri sırasıyla %32,2, %26,1 ve %17,4 ile en çok alınan ilk üç kültür tipidir. Kültür sonuçlarına göre hastalarda en sık enfeksiyonlar sırasıyla bakteriyemi (%33,0), idrar yolu enfeksiyonu (%32,2) ve pnömoni (%27,8) olarak saptanmıştır. Hastaneye yatışın ilk 7 gününde en sık idrar yolu enfeksiyonu (%40) saptanmış iken, 8-30 gün arasında en sık bakteriyemi (%50) ve 30 günden uzun yatışlarda ise en sık pnömoni (%43,75) görülmektedir.

Ciddi ekonomik kayıplara da neden oldukları bilinen GSBL üreten bakterilerden özellikle *E.coli*; yenidoğan bebeklerde, nötrojenik kanser hastalarında ve altta yatan hastalığı olan çocuklarda ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (96). Rodriguez ve arkadaşlarının 2001 - 2005 yılları arasında yaptığı bir kohort çalışmasında saptanan *E.coli* (n= 43) bakteriyemilerinde GSBL üreten suşların neden olduğu enfeksiyonlarda ölüm oranlarının

dört kat arttığı gösterilmiştir (97). Bizim çalışmamızda ise GSBL üreten *E. coli* ile enfekte olduğu saptanan ve tedavi gören 24 hastadan sadece 1 tanesi (%4,17) ölmüştür. Buna ek olarak araştırmada cinsiyet ile klinik sonuç arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p<0,05$). Araştırmaya sadece GSBL üreten bakterileri aldığımız için GSBL üretiminin mortalite üzerine etkisini belirleyememek bir eksikliklerdir.

Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde, yenidoğanların bakım sürecinde temin edilen tüm olumlu gelişmelere rağmen NKE'ler önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (72). Özellikle, göreceli olarak bağışıklık sistemlerinin az çalıştığı ve cilt matürasyonu tam olmayan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar NKE'ler açısından yüksek risk taşımaktadır. Ayrıca bu bebeklerin maruz kaldığı uzun süreli mekanik ventilasyon, santral kateter uygulamaları, uzun süreli parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid kullanımı gibi diğer faktörler de NKE gelişimini kolaylaştırmaktadır (72,73).

Risk faktörleri açısından bakıldığında araştırmamıza dahil olan yenidoğanların gestasyonel hafta ortalaması $31,47 \pm 4,842$, doğum ağırlığı ortalaması $1773,4 \pm 946,791$ gr, yoğun bakımda yatış süresi ortalaması $48,47 \pm 34,81$ gün, GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanımı %76, kateter kullanımı %68 ve mekanik ventilasyon kullanımı %75'dir. Bunların yanı sıra olguların % 42,7'sinin eşlik eden hastalığı bulunmaktadır.

Olgulardan izole edilen GSBL pozitif enfeksiyon etkenlerinin *K. pneumoniae* (%59,1), *E. coli* (%36,5) ve *K. oxytoca* (%4,3) olduğu saptanmıştır. 2010 yılı ve öncesinde hastalardan izole edilen GSBL pozitif en sık etken *K. pneumoniae* iken, 2010 yılından sonra *E. coli* en sık konuma gelmiştir. Hem erkeklerde hem de kızlarda *K. pneumoniae* en fazla saptanan mikroorganizma olmakla birlikte, *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *K. oxytoca*'nın cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Hastanemizde 2005-2013 yılları arasında 15 hastada 29 adet Gram negatif mikroorganizmalarla GSBL negatif üreme olmuştur (*K. pneumoniae*:15 adet, *E. coli*: 2 adet, *Serratia marcescens*: 6 adet, *Pseudomonas*: 4 adet, *Acinetobacter baumannii*:1 adet , *Stenotrophomonas maltophilia*: 1 adet). Mevcut üreme sayısının azlığı klinik karşılaştırma imkanı sağlamadı.

Bu bakterilerden amoksisilin-klavulonat, ampisilin ve ampisilin-sulbaktam antibiyotiklerine duyarlılığı bakılanların %100 “dirençli” olduğu tespit edilmiştir. Penisilin grubu antibiyotikler içinde her üç etkenin suşlarının da “duyarlı” olduğu tek antibiyotik piperasilin-tazobaktam’dır. Bunun yanı sıra karbapenem grubu antibiyotiklere (İmipenem, ertapenem) duyarlılığı bakılanların tamamının “duyarlı” olduğu tespit edilmiştir. Her üç mikroorganizma da aztreonama yüksek oranda “dirençli” iken, kinolonlara duyarlı-dirençli olma oranları farklılık göstermektedir.

Uyanık ve arkadaşlarının bir üniversite hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen 88 *E. coli* ve 34 *K. pneumoniae* ile yaptıkları çalışmada, GSBL üreten 39 *E. coli* ve 15 *K. pneumoniae*’nin SFZ, SFRNa, SFTR ve SFPM’e karşı %100 “dirençli” olduğu saptanmıştır (98). Benzer şekilde bizim olgularımızda da GSBL üreten bakterilerin SFPR, SFL, SFPM, SFX, SFTK, SFTZ, SFTİ, SFRNa, SFRAk, SFTR antibiyotiklerine duyarlılığı bakılan *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının tamamı, bu antibiyotiklere karşı %100 “dirençli” bulunmuştur.

Olgulardan izole edilen, antibiyotik duyarlılığı bakılan *E. coli* bakterilerinin yüksek oranda kloramfenikol (%100,0), amikasin (%80,5), nitrofurantoin (%100,0), TMP-SMX (%61,0) ve fosfomisin (%93,8)’e karşı “duyarlı” olduğu saptanmıştır. Uyanık ve arkadaşlarının çalışmasında ise 88 adet *E. coli* suşundan GSBL üreten 39 suş amikasine (%95) yüksek oranda “duyarlı” iken TMP-SMX’e (%23) karşı düşük oranda “duyarlı” olduğu tespit edilmiştir (98).

GSBL üreten bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde etkili olabilen antibiyotik gruplarından biri de kinolonlardır. Ancak kinolonlara karşı direnç GSBL üreten bakterilerde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda siprofloksasin direnci *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşları için sırasıyla %42,9, %20,6 ve %60,0’dır. Bunun yanı sıra yeni kuşak kinolonlardan norfloksasine *E. coli* %87,5 “duyarlı” iken, levofloksasine *K. pneumoniae* %88,2 “duyarlı” tespit edildi.

Tayvan’da Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada *E. coli* suşlarında siprofloksasin direnci GSBL negatiflerde %26,7 iken GSBL pozitif suşlarda bu oran üç katından daha fazla (%84,6) bulunmuştur (99). GSBL pozitif *E. coli* suşlarında saptanan siprofloksasin direnci bizim çalışmamızda daha yüksektir. Aynı çalışmada *klebsiella*

suşlarında siprofloksasin direnci GSBL negatifler de %0 iken, GSBL pozitif grupta %50 olarak bulunan bu oran bizim çalışmamıza göre daha yüksektir. İtalya merkezli bir başka çalışmada ise *E.coli* suşlarının kinolon direnci GSBL pozitiflerde %92,3 iken, GSBL negatiflerde ise % 41,7'dir (100).

Antibiyotik duyarlılığı bakılan *K. oxytoca* izolatlarının yüksek oranda amikasin (%80,0) ve nitrofurantoine (%100,0) karşı “duyarlı” olduğu saptanmıştır. Bunun yanında *K.pneumoniae*'nin tobramisin (%82,4) ve gentamisine (%97,8) yüksek oranda “dirençli” iken amikaseine karşı % 41,8 “duyarlı” olduğu saptanmıştır. Uyanık ve arkadaşlarının çalışmasında ise, GSBL üreten 15 *K.pneumoniae* suşunun %87'sinin gentamisin ve amikaseine karşı “duyarlı” olduğu saptanmıştır (98). Bizim çalışmamızda *K. pneumoniae* suşlarının gentamisin ve amikaseine karşı direnç oranları daha fazla bulunmuştur.

GSBL pozitif bakteri enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanan hastaların [%76, (n=57)] %48,0'ı ampisilin (n=36), %34,67'si gentamisin (n=26), %20,0'ı amikasin (n=15) ve %17,33'ü sefotaksim (n=13) kullanmıştır. Antibiyotik kullanan hastalar içinde ise %56,14 (n=32) ile en yüksek orana sahip olan ikili antibiyotik kullanan gruptur. Bununla birlikte GSBL pozitif enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanma durumu ile iyileşme/ölüm durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p =0,179). Araştırmaya dahil edilen olguların %77,3'ünde (n=58) tedavi sonrası iyileşme gerçekleşir iken, %10,7'si 21 günden önce, %12'si 21 günden sonra ölmüştür. 21 günden önce ölen hastaların (%10,7) kültürlerinin %100'ünde, 21 günden sonra ölen hastaların (%12,0) ise %88,9'unda *K. pneumoniae* üremiştir.

Pena ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde GSBL pozitif *K. pneumoniae* enfeksiyonu için risk faktörlerini araştırdığı bir çalışmada, fekal kolonizasyonda GSBL üreten (n=72) ve üretmeyen (n=116) *K. pneumoniae* suşları arasında mekanik ventilasyonda kalma süresi, üriner kateter kullanım süresi, parenteral nutrisyon süresi, antibiyotik kullanım süresi ve arteriyel kateter kullanım süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır (sırasıyla p değerleri; <0,001 , 0,01 , 0,04 , 0,04 ve 0,002) (100). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu olmadığı için bazı faktörlerin prognoza etkisi araştırılmış ve kronik hastalık ile klinik sonuç ve kateter kullanma ile klinik sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla p değerleri; 0,001 ve 0,009'dur).

Bunun yanında olgularda mekanik ventilatör kullanımı ile klinik sonuç ve cerrahi girişim durumu ile klinik sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Abdel-Hady ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *K. pneumoniae*'nin bağımsız risk faktörlerini saptamak için yapılan modelleme sonrasında mekanik ventilasyon kullanımının 4,2 kat (GA:1,6-11,0), doğum ağırlığının ≤ 1500 olmasının 3,2 kat (GA:1,2-8,3), total parenteral nutrisyon kullanımının 4,9 kat (GA: 1,1 – 21,7), hastanede yatış süresinin >15 gün olmasının 4,1 (GA: 1,2 – 14,4), oksimino-antibiyotik kullanımının 4,9 kat (GA: 1,1 – 21,5) enfeksiyon riskini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda ise mekanik ventilatör kullanımı 0,569 kat, doğum ağırlığının ≤ 1500 olması 1,59 kat, yatış süresinin ≥ 8 gün olması 1,913 kat, GSBL pozitif enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımı 2,594 kat enfeksiyon riskini arttırdığı, ancak bu değerlerin hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkarmadığı saptandı.

Sonuç olarak; geniş spektrumlu antibiyotiklerin dikkatli kullanılmaması nedeni ile tedavisi pahalı ve güç hastane enfeksiyonlarına neden olan GSBL üreten bakterilerin sıklığı artmaktadır. Bu durum mortalite oranlarında artışı da beraberinde getirmektedir. Bu enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların yayılımının önüne geçilmesi ve yayılımın risk faktörlerinin saptanması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde GSBL üreten bakteriler ile enfekte hastalar izole edilmeli, risk altındaki hastane bölümlerinde dikkatli ve ayrıntılı sürveyans çalışmaları yapılmalıdır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Haziran 2005- Haziran 2013 tarihleri arasındaki dönemde GSBL salgılayan Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon nedeniyle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen 75 preterm ve term yenidoğan alındı. Toplam 115 üreme oldu.
2. Araştırmaya alınan 75 olgunun %52'si erkek (n=39), %48'i kız (n=36) idi. Olguların gestasyonel doğum haftası ortalaması $31,47 \pm 4,842$ iken, doğum ağırlığı ortalaması $1773,4 \pm 946,791$ gr idi. Olguların yoğun bakımda ortalama yatış süresi $48,47 \pm 34,81$ olarak gerçekleşti. Bunun yanı sıra 32 hastanın (% 42,7) eşlik eden hastalığı mevcuttu.
3. Araştırmaya katılan 75 yenidoğandan, farklı tiplerde toplamda 115 kültür alındı. Bu kültürlerden idrar, kan ve ETU yüzde olarak sırasıyla %32,2 , %26,1 ve %17,4 ile en çok alınan ilk üç kültür tipi olarak gerçekleşti.
4. Olgulardan izole edilen kültürde üreyen GSBL üreten bakterilerden *K. pneumoniae* erkeklerde kızlardan fazla oldu. *K. pneumoniae*, *E. coli*, *K. oxytoca*'nın cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
5. Araştırmaya katılan olgulardan alınan 115 kültür sonucuna göre *K. pneumoniae* 68 üreme ile birinci (%59,1), *E. coli* 42 üreme ile ikinci (%36,5) ve *K. oxytoca* 5 üreme ile üçüncü (%4,3) sırada gerçekleşti. Tanılarda ise bakteriyemi (%33,0), idrar yolu enfeksiyonu (%32,2) ve pnömoni (%27,8) en sık saptanan ilk üç enfeksiyon tipi oldu. En az görülen enfeksiyon tipi ise %0,9 ile vajinit idi.
6. Araştırmaya katılanlardan preterm ve term yenidoğanlardan alınan kültürlerde gerçekleşen üremenin %93,0'ı (n=107) doğumdan takiben ilk 7 günden sonra oldu. İlk 7 gün içinde en sık bakteriyemi saptanmış iken, yumuşak doku enfeksiyonu, menenjit ve vajinit tespit edilmedi.
7. Araştırmaya katılan 75 olgunun %64'ü (n=48) hastanede 30 günden fazla yattı. Hastaneye yatışın ilk 7 gününde en sık idrar yolu enfeksiyonu (n=2, %40) saptanmış

iken, 8-30 gün arasında en sık bakteriyemi (n=11, %50) ve 30 günden uzun yatışlarda ise en sık pnömoni (n=21, %43,75) tanısı kondu.

8. Olgulardan izole edilen GSBL üreten bakterilerin amoksisilin-klavulonat, ampisilin ve ampisilin-sulbaktam duyarlılığı bakılan *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının tamamının bu antibiyotiklere karşı “dirençli” olduğu tespit edildi. Penisilin grubu antibiyotikler içinde her üç etkenin suşlarının da “duyarlı” olduğu tek antibiyotik piperasilin-tazobaktam idi. Piperasilin-tazobaktam orta duyarlı saptanan (*E. coli*: 2, *K.pnömoniae*: 4) mikroorganizmalar duyarlı olarak kabul edildi.
9. Olgulardan izole edilen GSBL üreten bakterilerin karbapenem grubu antibiyotiklere (İmipenem, ertapenem) duyarlılığı bakılan *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının tamamının bu antibiyotiklere karşı “duyarlı” olduğu tespit edildi. Her üç etken de aztreonama yüksek oranda “dirençli” iken, kinolon grubunun etki spektrumu ve grup farklılığı nedeniyle duyarlı-dirençli olma oranları farklılık gösterdi.
10. Olgulardan izole edilen GSBL üreten bakterilerin SFPR, SFL, SFPM, SFX, SFTK, SFTZ, SFTİ, SFRNa, SFRAK, SFTR’a duyarlılığı bakılan *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının tamamının, bu antibiyotiklere karşı “dirençli” olduğu tespit edildi.
11. Olgulardan izole edilen kloramfenikol, amikasin, nitrofurantoin, TMP-SMX ve fosfomisine duyarlılığı bakılan *E. coli*’nin yüksek oranlarda bu antibiyotiklere “duyarlı” olduğu saptandı. Benzer şekilde amikasin ve nitrofurantoin duyarlılığı bakılan *K. oxytoca*’nın yüksek oranlarda “duyarlı” olduğu, ayrıca *K. pneumoniae*’nin tobramisin ve gentamisine yüksek oranda “dirençli” olduğu da saptandı.
12. Hastalardan izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* sırasıyla en sık ETU (%41,7), kan (%41,7) ve ETU (%66,7)’da üredi. 28 hafta ve altında doğan hastalarda en sık sırasıyla *K. pneumoniae* (n=14, %46) ve *E. Coli* (n=10, %40) gözlemlendi. *E.coli* ile enfeksiyonda ETU ve idrar yolu enfeksiyonu ön planda iken, *K.pneumoniae* da kan kültürü ve idrar kültüründe üremenin ön planda gerçekleştiği tespit edildi .

13. Araştırmaya dahil edilen olguların %77,3'ünde (n=58) tedavi sonrası iyileşme gerçekleşmiş iken, %22,7'si ölmüştür. Bunun yanı sıra 21 günden önce ölen hastaların kültürlerinin %100'ünde, 21 günden sonra ölenlerin %88,9'unda *K. pneumoniae* üredi. *E. coli* ile enfekte 24 hastadan sadece 1 tanesi (%4,17) 21 günden sonra öldü.
14. Çalışmaya katılan olgulardan 57'si (%76) GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanmış ve en sık etken olarak *K. pneumoniae* (%59,6) saptanmıştır. GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanımı ile GSBL pozitif mikroorganizmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
15. GSBL pozitif enfeksiyondan önce antibiyotik kullanan hastalar içinde ikili antibiyotik kullanımı % 56,14 (n=32) ile en yüksek olan grup oldu. Bu grup içerisinde ise kültür sonucunda en sık enfeksiyon etkeni olarak 18 hastada (%56,25) *K. pneumoniae* üremesi oldu.
16. GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce hastaların %48,0'i ampisilin (n=36), %34,67'si gentamisin (n=26), %20,0'si amikasin (n=15) ve %17,33'ü sefotaksim (n=13) kullanmış olduğu görüldü.
17. Araştırmaya dahil edilen olgularda mekanik ventilatör kullanımı ile iyileşme/ölüm durumu (klinik sonuç) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde cerrahi girişim durumu ile iyileşme/ölüm durumu ve GSBL pozitif enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanma durumu ile iyileşme/ölüm durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte eşlik eden hastalık ile klinik sonuç ve kateter kullanma ile klinik sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.
18. Araştırmaya dahil edilen olgularda mekanik ventilatör kullananlar arasında kullanmayanlara göre *E. coli* (%34,5), *K. Pneumoniae* (%62,1) ve *K. oxytoca* (%3,4) enfeksiyon sıklığı daha fazla olmakla birlikte cerrahi girişim durumu, kateter

kullanma durumu ve eşlik eden hastalık durumu gibi özelliklerin olup olmaması açısından etkenler arasında herhangi bir belirgin farklılık gözlemlenmedi.

- 19.** 2010 yılı ve öncesinde hastalardan izole edilen GSBL pozitif en sık etken *K. pneumoniae* iken, 2010 yılından sonra *E. coli* en sık konuma gelmiş olduğu görüldü.
- 20.** GSBL pozitif *K. pneumoniae* enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri tespiti için yapılan modellemede, mekanik ventilatör kullanımı 0,569 kat, doğum ağırlığının \leq 1500 gr olması 1,59 kat, yatış süresinin \geq 8 gün olması 1,913 kat, GSBL pozitif enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımı 2,594 kat enfeksiyon riskini artırdığı görüldü. Ancak bu değerlerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.
- 21.** Olgularda GSBL pozitif *K. pneumoniae* enfeksiyonu olup olmaması ile ölüm-iyileşme oranları arasında anlamlı ilişki saptandı.

KAYNAKLAR

1. Gür D. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Epidemiyolojisi ve tanı. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen Enfeksiyonlar. 1'inci baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009.
2. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis 42(Suppl 4): S153-163, 2006.
3. Scott-Thomas AJ, Syhre M, Pettemore PK, Epton M, Laing R, Pearson J. 2-Aminoacetophenone as a potential breath biomarker for *Pseudomonas aeruginosa* in the cystic fibrosis lung. BMC Pulmonary Medicine 10: 56-66, 2010.
4. Rice L. Evolution and clinical importance of extended-spectrum beta-lactamases. Chest 119: 391-396, 2001.
5. Pechere JC, Köhler T. Patterns and modes of β -lactam resistance in *P. aeruginosa*. Clinical Microbiology Infection 5: (suppl 1) 15-18, 1999.
6. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob. Agents Chemother 28: 302–307, 1985.
7. Bonnet R, Sampaio JL, Chanal C, Sirot, D, Champs De C, Viallard JL, Labia R, Sirot J. A novel class A extended-spectrum beta-lactamase (BES-1) in *Serratia marcescens* isolated in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 44: 3061–3068, 2000.
8. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 14: 933-951, 2001.
9. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases among *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. J Antimicrob Chemother 38: 409-424, 1996.
10. Hanberger H, Diekema D, Fluit A. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. J Hosp Infect 48: 161-176, 2001.
11. Gür D, Gültekin M, Ögüncü D, Gülay Z, Yuluğ N, Sümerkan B, Korten V, Mulazımoğlu L, Günaydın M, Leblebicioğlu H. Comparative invitro activity of piperacillin-tazobactam against gram-negative nosocomial pathogens. The 21 International Congress of Chemotherapy, 4-7 July, Birmingham, UK, 1999.
12. Garcia-Rodriguez JA, Jones RN, MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC). J Chemother 14: 25-32, 2002.

13. Kocazeybek BS. Antimicrobial resistance surveillance of gram-negative bacteria isolated from intensive care unit of four different hospital in Turkey. Evaluation of prevalence of extended-spectrum and inducible beta-lactamases using different E-test strips and direct induction methods. *Chemotherapy* 47: 396-408, 2001.
14. Leblebicioglu H, Günaydın M, Esen S, Tuncer L, Fındık D, Ünal O, Saltosu N, Yaman A, Taşova Y ve Study Groups. Surveillance of antimicrobial in gram-negative bacteria isolated from intensive care unit in Turkey. *J Chemother* 14: 140-146, 2002.
15. Gülay Z, Thomson J, Yulug N, Amyes SG. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamases producing *Klebsiella pneumoniae* strains isolates at a university hospital in Turkey. *J Chemother* 12: 145-152, 2000.
16. Sirot DC, Goldstein FW, Soussy CJ. Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family Enterobacteriaceae isolated in a French hospital. *Antimicrob Chemother* 27: 441-457, 1992.
17. Giamarellou H. Multidrug resistance in gram negative bacteriae that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 11: 1-16, 2005.
18. Lucet JC, Chevret S, Decre D. Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis* 22: 430–436, 1996.
19. De Champs C, Rouby D, Guelon. A case–control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1 (TEM-3) beta-lactamase. *J Hosp Infect* 18: 5–13,1991.
20. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case–control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 174: 529–536, 1996.
21. Paterson DL, Ko WC, Mohapatra S. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: impact of extended spectrum b-lactamase (ESBL) produced in a global study of 216 patients. (abstract no J-210). In: Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Washington DC: American Society of Microbiology, 1997.
22. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, Ariza J, Gudiol F. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 53–58, 1998.
23. Hibberd PL, Jacoby GA. Multiply drug resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDRDP) strains: predictors of acquisition and mortality (abstract no C46). In: Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Orlando, USA: American Society of Microbiology, 1994.

24. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 8: 557-584, 1995.
25. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended-spectrum beta lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 17-29, 1994.
26. Gür D. Beta-laktamazlar. Beta-laktamazlar ve Klinik Önemi. 1'inci baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005.
27. Medeiros AA. β -Lactamases. *Br Med Bull* 40: 18-27, 1984.
28. Mugnier P, Dubrous P, Casin I, Arlet G, Collatz E. A TEM-derived extended-spectrum β - lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother* 40: 2488-2493 1996.
29. Gür D. Beta-laktamazlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 33: 102-109, 2002.
30. Drawz SM, Bonomo RA. Three Decades of β -Lactamase Inhibitors. *Clin Microbiol Rev* 23: 160-201, 2010.
31. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure [mini review]. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1211-1233, 1995.
32. Heritage J, M'Zali FH, Binzi DG, Hawkey PM. Evolution and spread of SHV extended-spectrum β -lactamases in gram-negatif bacteria [review]. *J Anitimicrob Chemother* 44: 309-318, 1999.
33. Tanır G, Göl N. Antibiyotik direnci. *Klinik Derg* 12: 47-54, 1999.
34. Livermore DM. β -Lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 41 Suppl D: 25-41, 1998.
35. Sykes RB, Matthew M. The β -lactamases of gram-negative bacetria and their role in resistance to β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2: 115-157, 1976.
36. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Scl* 289: 321-331, 1980.
37. Jaurin B, Grundstrom T. AmpC cephalosporinase of *Escherichia coli* K-12 has a different evolutionary origin from that of beta-lactamasesof the penicillinase type. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78: 4897-4901, 1981.
38. Bush K. Characterization of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 259-263, 1989.
39. Gür D. Hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfek Derg* 1 :38-45, 1997.

40. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type B-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1-11, 2002.
41. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 24: 19-45, 1997.
42. Yuluğ N. Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi. *ANKEM Derg* 11: 205-207, 1997.
43. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 35: 281-294, 1995.
44. Vahaboğlu H, Hall LM, Mulazimoğlu L, Dodanlı S, Yıldırım İ, Livermore DM. Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase, in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. *J Med Microbiol* 43: 294-299, 1995.
45. Nicolas-Chanoine MH. (1997). Inhibitor-resistant β -lactamases. *J of Antimicrob Chemother* 40: 1-3, 1997.
46. Arpin C, Labia R, Dubois V, Noury P, Souquet M, Quentin C. TEM-80, a novel inhibitor-resistant β -lactamase in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1183-1189, 2002.
47. Livermore DM. Acquired carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 39: 673-676, 1997.
48. Yorgancıgil B. Beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç mekanizmaları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 6: 176-182, 1999.
49. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum β -lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 47: 273-295, 2003.
50. Lahey Clinic. β -lactamase classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes. Erişim: (<http://www.lahey.org/studies/>). Erişim Tarihi: 03.08.2014.
51. Bush K. New beta-lactamases in Gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 32: 1085-1089, 2001.
52. Nordmann P. Trends in beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 27 (suppl1): S100-106, 1998.
53. Akova M. Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var!. *ANKEM Derg* 18 (Ek 2): 98-103, 2004.

54. 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* 37: 1637-1644, 1993.
55. Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM. OXA-14, another extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1881–1884, 1995.
56. Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM. OXA-15, an extended-spectrum variant of OXA-2 β -lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 785–790, 1997.
57. Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM. OXA-16, a further extended-spectrum variant of OXA-10 β -lactamase, from two *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 3117–3122, 1998.
58. 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* 43: 1362–1366, 1999.
59. Gür D: ESBL'lerin genel özellikleri ve ESBL tipleri. *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar, Geniş Spektrumlu Beta-Laktamazlar*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004.
60. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rates among Gram negative bacilli recovered from patients in intensive care unit: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 23: 779-784, 1996.
61. Fridkin SK, Steward CD, Edward JR. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals. Project ICARE: Phase 2. *Clin Infect Dis* 29: 245-252, 1999.
62. Mathai D, Jones JN, Stilwell M, Pfaller MA. Three-years analysis of pathogen occurrence and antimicrobial resistance in 315 intensive care unit within 71 participating medical centers (32 nations). Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-99). Presented in part at the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstract Poster 1027, 2000.
63. Nijssen S, Florijn A, Bonten MJM, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more 5000 European Enterobacteriaceae isolates. *J Antimicrob Agent* 24: 585-591, 2004.
64. Eraksoy H, Basustaoğlu A, Korten V, Kurt H, Öztürk R, Ulusoy S, Yaman A, Yüce A, Zarakolu P; Turkish MYSTIC Study Group. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *J Chemother* 19: 650-657, 2007.

65. Stürenberg E, Mack D. Extended- spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 47: 273-295, 2003.
66. Esen Ş. ESBL'lerin Epidemiyolojik Özellikleri. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar, Geniş Spektrumlu Beta-Laktamazlar. 1'inci baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004.
67. Gür D, Ünal S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 3: 153-159, 1996.
68. 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* 28: 1718-1723, 2002.
69. Vahaboğlu HM, Mülazımoğlu L, Erdem İ, Yıldırım İ, Tafler B, Avkan V. Taksim Hastanesi'nde beta -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin sürveyansı. *Klinik Derg* 6: 79-82, 1993.
70. Leblebicioğlu H. ESBL'lerin klinik önemi ve tedavi yaklaşımları. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar, Geniş Spektrumlu Beta-Laktamazlar. 1'inci baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004.
71. Şaban E. GSBL ve İBL yapan enterik bakteriler: klinik önemi, tedavi. *ANKEM Derg* 22: 28-35, 2008.
72. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 98 :357-361, 1996.
73. Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DS, Chien LY, Lee SK. Survival, morbidity and resource use of infants of 25 weeks gestational age or less. *Am J Obstet Gynecol* 185: 220-226, 2001.
74. Ünal S, Çelik FÇ, Tezer H. Bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonlar ve klebsiella sorunu. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 4: 133-139, 2010.
75. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK. Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. *J Perinatol* 24: 446-453, 2004.
76. Blaschke AJ, Korgenski EK, Daly JA, LaFleur B, Pavia AT, Byington CL. Extended-spectrum b-lactamase- producing pathogens in a children's hospital: A 5-year experience. *Am J Infect Control* 37: 435-441, 2009.
77. Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R. Extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *J of Perinatology* 28: 685-690, 2008.
78. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevetion and drug treatment.

Drugs 63: 353-365, 2003.

79. Amys SG, Miles RS. Extended spectrum beta-lactamases: the role of inhibitors in therapy. *J Antimicrob Chemother* 42: 415-417, 1998.
80. Endimiani A, Paterson DL. Optimizing therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Semin Respir Crit Care Med* 28: 646-655, 2007.
81. Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 34: 908-911, 1996.
82. Pangon B, Bizet C, Bure A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, Gutmann L. In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3 beta-lactamase. *J Infect Dis* 159: 1005-1006, 1989.
83. Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Şenol FF, Toraman Aşçı Z. Kan kültürü örneklerinde genişlemiş, spektrumlu beta-laktamaz üreten enterik basillerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 19: 111-114, 2005.
84. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 18: 657-686, 2005.
85. Rahal JJ. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 280: 1233-1237, 1998.
86. Gültekin M, Öğünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbas I, Mamıkoğlu L. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* susşlarının genişlemiş, spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfek Derg* 13: 515-520, 1999.
87. Leblebicioğlu H. ESBL'lerin klinik önemi ve tedavi yaklaşımları. 1'inci baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004.
88. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 32: 94-103, 2001.
89. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern. *Lancet Infect Dis* 8: 159-166, 2008.
90. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 14 (Suppl. 1): 144-153, 2008.

91. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Erişim: (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>). Erişim Tarihi: 20.08.2014.
92. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. ANKEM Derg 24: 12-19, 2010.
93. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, Atalay MA, Erçal BD, Şarlı Ş, Perçin D. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. ANKEM Derg 25: 250-255, 2011.
94. Villegas MV, Correa A, Perez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 49: 217-222, 2004.
95. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) sıklığı. ANKEM Derg 22: 175- 182, 2008.
96. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Rios MJ, Hernandez JR, Pascual A.. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 43: 1407-1414, 2006.
97. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karamiş M. Kan Kültürlerinden soyutlanan *Escherichia Coli* ve *Klebsiella Pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 24: 86-91, 2010.
98. Chen WY, Jang TN, Huang CH, Hsueh PR. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections at a medical center in Taiwan: results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) 2002-2006. *J Microbiol Immunol Infect* 42: 317-323, 2009.
99. Treccarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caria M, Fianchi L, Chiusolo P, Fadda G, Leone G, Cauda R, Pagano L. Incidence and clinical impact of extended- spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* 58: 299-307, 2009.
100. 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 β -lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 35: 9-16, 1997.