

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**DR. LÜTFİ KIRDAR**  
**KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE**  
**KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**  
**Klinik Şefi: Uzm. Dr. Serdar ÖZER**

**GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU**  
**BETA-LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETİMİNE KATKIDA BULUNAN**  
**ÇEŞİTLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Nagihan DEMİR**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Serap GENÇER**

**İstanbul - 2006**

*Uzmanlık eğitim süreci içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda desteğini gördüğüm, hoşgörü ortamı içerisinde geniş tecrübesiyle bizlere yön veren, kendine güvenen bireyler olarak yetiştirmemizde büyük rol oynayan saygıdeğer hocam Dr. Serdar Özer'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım 1. Dahiliye Kliniği Şefi Sayın Uzm Dr. Ali Yayla ve 1.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi Sayın Doç Dr. Ayça Vitrinel'e teşekkür ederim.*

*Bu tezin başlangıcından en son cümlesine kadar ki her aşamasında çok büyük emeği, bilgisi, tecrübesi, fedakarlığı, özverisi olan; her işinde olduğu gibi gerek bu tez gerek asistanlığım döneminde birlikte çalıştığım zamanlardaki her türlü işde en ince ayrıntılarıyla defalarca ilgilenen; çok değerli zamanından ödün veren; her detayla tek tek ilgilenen; sevgisini, zerafetini, hoşgörüsünü, idealistliğini, ufkunun genişliğini, çalışkanlığını, saygınlığını çok takdir ettiğim; bu süreç zarfında kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım çok değerli Dr. Serap Genç'er'e canı gönülden teşekkür ederim.*

*Eğitimim süresince hoşgörü, tecrübesi ve sevgisiyle Klinik şef muavinimiz sayın Dr. İsmihan Kuzu'ya, tez aşamasındaki yardımlarından dolayı müteşekkirdüğüm Dr. Ayşe Batırel'e, Dr ÖznurAk'a, Dr. Fatih Bektaşoğlu'na, Dr. Nur Arditi Benzonana'ya, kalplerinin güzelliği yüzlerine yansıyan asistan arkadaşlarım Dr. Suzan, Dr. Mustafa, Dr Sibel, Dr. Güler, Dr. Yasemin, Dr. Begüm ve Dr.Bülent'e, servisimizdeki hemşirelere, laboratuvardaki teknisyen arkadaşlardan Necla Hanım, Meltem, Hanım, Fatma Hanım ve yardımlarından dolayı Orhan Yüksel'e teşekkür ederim.*

*Hayatımın her döneminde desteklerini, sevgilerini, esirgemeyen; başarı ya da başarısızlığımda hep yanımda olan; kendileriyle gurur ve onur duyduğum çok değerli anne ve babama ve kardeşim Esra'ya çok teşekkür ederim.*

*Yoğun çalışma temposuna rağmen bedenim yanımda olamadığı zamanlarda bile yüreğindeki sevgiyle hep yanıbaşımdaymış gibi hissettiğim, biricik hayat arkadaşıma gösterdiği sabır, hoşgörü ve iyi niyeti için tüm kalbimle teşekkür ederim.*

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>3</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>4</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
<b>MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>22</b>
<b>BULGULAR</b> .....	<b>25</b>
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>31</b>
<b>SONUÇ</b> .....	<b>35</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>36</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>38</b>

.....

## **KISALTMALAR**

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute

CRP: C-reaktif protein

DHP-1: Dehidropeptidaz- 1

DM: Diabetes mellitus

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

GN: Gram-negatif

GSBL (ESBL): Genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz (Extended-spectrum beta-lactamase)

MIC: Minimum Inhibitory Concentration

NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standarts

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance

OMP: Outer Membran Protein

PBP : Penisilin Bağlayan Protein

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

# GİRİŞ

Son yıllarda antibiyotiklere karşı giderek artan direnç sorunu tüm dünyayı tehdit eder hale gelmiştir. Beta laktam antibiyotikleri hidrolize ederek inaktif hale getiren beta-laktamaz enzim üretimi, başta Enterobacteriaceae üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün en önemli direnç mekanizmalarından birisidir. Bugüne kadar 350'ye yakın beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır (1). Bunların yaklaşık 150'si genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL, extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) olup plazmidik özellikleri nedeniyle bakteriler arasında transfer edilebilir (2,3). GSBL'ler gram-negatif (GN) basillerde bulunan, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençten sorumlu olan enzimlerdir (4). Özellikle *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli* başta olmak üzere, GSBL üretimi ve patojen bakteriler arasında hızla yayılması son yıllarda ciddi sorunlar oluşturmaktadır (5). GSBL üreten kökenlerde infeksiyon riski; uzun süre hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde bulunma, idrar, venöz kateter vb. uygulamalar gibi çeşitli girişimler ve geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik kullanımı gibi bazı faktörlerle artmaktadır. Hastane infeksiyonu etkeni olarak görülme sıklığı giderek artmakta ve genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavide güçlükler yol açmaktadır (6).

Çalışmamızda; gram-negatif (GN) bakterilerde GSBL üretimine yol açan risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla, GSBL üreten ve üretmeyen GN bakterilerin izole edildiği olgular çeşitli demografik ve klinik özellikler açısından analitik, eşleştirilmemiş, vaka kontrol yöntemi ile karşılaştırıldı. Böylelikle GSBL üretiminin mümkün olduğunca en aza indirilmesi ve etkili antibiyotik kullanımını sağlayacak verilere ulaşılmaya çalışıldı.

# GENEL BİLGİLER

## BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktam antibiyotikler yan etkilerinin azlığı ve bakterisid olmaları nedeniyle günümüzde en sık kullanılan antibiyotik grubudur. Bakterilerin peptidoglikan tabakasının sentezini bozarak etki ederler. Bakterilerin hücre duvarında yer alan peptidoglikan (mürein) tabakası mikroorganizmanın yapısını ve bütünlüğünü sağlar. Bu tabaka çapraz bağlanan kısa peptid zincirleri ile sağlamlaşır.

Bu çapraz bağlantı N-asetil muramik asitin yapısında yer alan D-alanin D-alanin moleküllerinin transpeptidasyon reaksiyonu ile birleşmeleri sonucu oluşur. Transpeptidaz reaksiyonu oluşturan enzimlere penisilin bağlayan proteinler “PBP” adı verilir. Beta-laktam antibiyotiklerin temel hedefi işte bu penisilin bağlayıcı proteinlerdir. Beta-laktam antibiyotiklerin yapısı ve uzaydaki konfigürasyonları D-alanin D-alanin molekülüne çok benzemektedir. Bu benzerlik beta-laktam antibiyotiklerin PBP ile reaksiyona girmelerini ve D-alanin D-alanin molekülünün yerini alarak transpeptidasyonu engellemelerini sağlar (7). Hücre duvar yapısı bozulan bakteride ozmotik direnç kaybı ve ölüm meydana gelmektedir (8). Beta-laktam antibiyotiklerin hedeflerine bağlanmaları ve etkinlik göstermeleri için GN bakterilerde porin (Outer Membran Protein, OMP) adı verilen içi su dolu protein kanalcıklarından geçmeleri, sitoplazmik membranla dış membran arasındaki periplazmik boşlukta yer alan beta-laktamazlardan etkilenmemeleri gerekmektedir (9). Gram-pozitif bakterilerde dış membran tabakası bulunmayıp, sitoplazmik kalın bir peptidoglikan tabakası uzanmaktadır. Beta-laktamazlar bu tabakaya yapışık veya bakteri hücresi etrafında serbest olarak yer almaktadır (10).

Beta laktam antibiyotikler başlıca 5 grupta toplanırlar:

- 1) Penisilinler
- 2) Sefalosporinler
- 3) Monobaktamlar
- 4) Karbapenemler
- 5) Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulonat, sulbaktam, tazobaktam)

**1-) PENİSİLİNLER:** Penisilinlerin temel yapısı, bir tiazolidin halkası, bir beta-laktam halkası ve bir yan zincirden oluşmaktadır (6 amino penisiloidik asit).

**Doğal penisilinler:** penisilin G, prokain penisilin G, kristalize penisilin G, benzatin penisilin G, penisilin V (Fenoksi metil penisilin)

**Penisilinaza dayanıklı penisilinler:** metisilin, nafsilin, izaksazolil penisilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin, oksasilin

**Aminopenisilinler:** ampisilin, amoksisilin, bakampisilin, siklasilin, episilin, pivampisilin

**Pseudomonaslara etkili penisilinler:** karbenisilin, indanil karbenisilin (korindasilin), tikarsilin

**Geniş spektrumlu pseudomonaslara etkili penisilinler:** azlosilin, mezlosilin, piperasilin

**Amdinopenisilinler:** amdinisilin, pivamdinisilin

**Beta-laktam inhibitörlü kombine penisilinler:** ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulonat, tikarsilin/klavulonat, piperasilin/tazobaktam

Doğal penisilinler ve penisilinaza dayanıklı penisilinler gram-pozitif bakterilere etkilidirler. Aminopenisilinlerin etki spektrumu Penisilin G'ye benzer ve kendi üyeleri arasında da etkinlik açısından farklılık yoktur. Her ne kadar insan florasında yer alan çoğu *E.coli*, aminopenisilinlere duyarlı ise de hastane kökenlerinde plazmidlerle yayılan direnç yaygındır. *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi* dahil çoğu salmonellalar beta-laktamaza bağlı direnç gösterirler. Ayrıca *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* türleri ve *Bacteriodes fragilis*'lerin çoğu penisilinlerin bu sınıfına dirençlidir. Çünkü tüm aminopenisilinler GN ve gram-pozitif bakterilerin beta-laktamaz enzimlerine duyarlıdır. Bugün için GN basil infeksiyonlarında aminopenisilinler ampirik olarak seçilmemelidir (8).

Pseudomonaslara etkili penisilinler, *P.aeruginosa*'yı da içine alan pek çok aerob GN basile etkili olan ilaçlardır. Piperasilin ve azlosilin şu anda Pseudomonaslara en etkili penisilinlerdir. Hepsinin gram-pozitif bakterilere etkinlikleri, penisilin G ve aminopenisilinlerden daha azdır. Bu grup penisilin türevleri beta-laktamazlara dirençli değildir (8).

Son yıllarda klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin gibi penisilin türevlerinin aynı preparat içinde birleştirilmesi ile beta-laktamaz salgılayan bakterileri de etki spektrumu içine alan beta-laktamaz inhibitörlü kombine penisilinler geliştirilmiştir. Ancak bu kombine preparatlardaki beta-laktamaz inhibitörleri, tüm beta-laktamazları inhibe edemezler. Bu ilaçlar genellikle *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Bacteriodes*, *Klebsiella* türleri ve *E.coli*'nin basit beta-laktamazlarını inhibe ederler (11).

**2-)SEFALOSPORİNLER:** Beta-laktam halkası yanında penisilindeki 5 üyeli tiazolidin halkası yerine sefalosporinlerde 6 üyeli bir dihidrotiazin halkası bulunur. Dihidrotiazin halkasında fazladan bulunan karbon atomu 3. pozisyonda da yeni yan dalların ilavesi ile daha değişik ve çok sayıda sefalosporinler elde edilmesine olanak sağlamıştır. Kronolojik esasa dayanan ve bakterilere karşı etki spektrumundaki gelişmeyi de yansıtması yönünden pratik değeri olan bir sınıflandırma şu şekildedir (8).

**1. kuşak sefalosporinler:** sefalotin, sefazolin, sefaloridin, sefaleksim, sefapirin, sefradin, sefadroksil, sefasetril, seftezol.

**2. kuşak sefalosporinler:** sefuroksim, sefoksitin, sefamandol, sefonisid, sefonarid, sefaklor, sefotiam, sefmetazol, sefotetan.

**3. kuşak sefalosporinler:** sefotaksim, seftizoksim, sefoperazon, seftriakson, moksolaktam, seftazidim, sefsulodin, sefmenoksim, sefpiramid

**4. kuşak sefalosporinler:** sefepim, sefpirom

Parenteral uygulanan 1. kuşak sefalosporinlerin etkinlikleri birbirine benzerdir. Yalnızca sefazolinin stafilokoklara etkinliği biraz daha az, GN etkinliği diğer 1. kuşak üyelerine göre biraz daha fazladır. Birinci kuşak sefalosporinlerden herhangi birisi in vitro antibiyotik duyarlılık testinde diğerlerinin yerine kullanılabilir.

İkinci kuşak sefalosporinler, 1. kuşağa göre stafilokok ve streptokoklara daha az, GN basillere ve anaeroblara daha fazla etkilidir. Sefoksitin, GN basillerin ürettiği bazı beta-laktamazlara dirençlidir ve bazı Enterobacteriaceae'lar tarafından üretilen beta-laktamazların oldukça etkili indükleyicisidir (8).

Üçüncü kuşak sefalosporinler GN basillere karşı yaygın olarak kullanılan sefalosporinlerdir. *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, indol (+) *Proteus*, *Providencia* ve *Serratia*'ya karşı etkilidirler. İkinci kuşaktakilerden klinik yönden en önemli farkları, *P. aeruginosa* kökenlerine de etkili olmaları ve diğer GN basillere ve *Neisseria* türlerine karşı daha güçlü etkinlik göstermeleridir. Gram-pozitif koklara özellikle *S.aureus*'a karşı etkileri 1. kuşağa oranla çok zayıftır. Anaeroblara karşı etkileri değişik derecededir. Beyin omurilik sıvısına geçişleri 1. kuşağa göre iyidir (12).

**3-)MONOBAKTAMLAR:**Aztreonam ilk sentetik monobaktam antibiyotiktir. Beta-laktam halkasına birleşik bir başka halka içermemelerinden dolayı penisilin ve sefalosporinlerden ayrılırlar. Aztreonam, GN bakterilerde PBP3'e bağlanarak duvar sentezini bozar. Gram-pozitif bakterilerin PBP'sine bağlanamaz. Anaerob bakterilerin PBP'sine de düşük affinite gösterir. Bu yüzden etki alanı GN aerob bakteriler ile sınırlıdır.

Aztreonam, parenteral uygulamadan sonra dokulara ve vücut sıvılarına çok iyi dağılır. *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* gibi sık rastlanan GN patojenlere etkilidir (8).

**4-)KARBAPENEMLER:** Sefalosporinlerdeki bir çift bağ içeren 5 üyeli halka yapısında bir metilenin yerine bir sülfürün geçmesiyle diğer beta-laktam ajanlardan ayrılır. Karbapenemler *Streptomyces cattleya* tarafından üretilen bir bileşik olan tienamisin türevleridir. Beta-laktamların en geniş spektrumlu grubudur. Mikobakteriler, hücre duvarından yoksun organizmalar ve nadir nonfermentatifler ve *Aeromonas* dışında hemen her bakteriyel patojene etkilidir. Karbapenemler çok geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye ve klinikte gözlenen bir çok beta-laktamaza karşı stabiliteye sahiptir. GSBL ve AmpC enzimini fazla miktarda üreten GN bakterilere karşı etkinliklerini korurlar (13). Ancak sınıf B metallo-beta-laktamazlar dahil, karbapenemazlar bu antibiyotikleri hidroliz edebilmektedir. Çok geniş etki spektrumu, iyi klinik etkinliği, uygun güvenlik profili ile karbapenemler, ağır infeksiyonların başlangıç tedavisinde ilk tercih edilecek olan antibiyotikler içinde oldukça değerlidir (14). Bu grupta İmipenem ve Meropenem bulunmaktadır. İmipenemin böbrekte enzimatik yıkıma uğraması ve metabolitinin nefrotoksik olmasından dolayı tek başına kullanılamaz. Bir dehidropeptidaz-1 (DHP-1) inhibitörü olan silastatin ile 1/1 oranında birleştirilerek pazarlanmaktadır. Silastatin sodyum, DHP-1'in kompetitif, reversibl ve özgül inhibitörüdür. Silastatinin antibakteriyel etkinliği ya da beta-laktamazlar üzerine etkisi yoktur. İmipenemin etkisini antagonize etmez (15).

Meropenem ise imipenemin aksine insan böbrek dehidropeptidaz I (DHP-1) enzimine karşı çok yüksek stabilite gösteren bir karbapenemdir. Klinik olarak önemli olan hemen tüm aerobik ve anaerobik bakterilere karşı son derece etkilidir. PBP2, hem imipenemin hem de meropenemin başlıca hedefidir. Ancak meropenem, *P.aeruginosa* ve *E.coli*'nin PBP2 ve 3'üne daha büyük bir afinite gösterir (8). Meropenem, stafilokoklara ait enzimler ve GN bakterilerdeki karbapenemazlar hariç diğer tüm beta-laktamazların hidrolizine karşı dayanıklıdır. Karbapenemlerden imipenem, gram-pozitif organizmalara karşı daha etkili gözükürken meropenem, GN'lere özellikle de *P.aeruginosa*'ya daha etkilidir (16, 17).

## BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Beta-laktam antibiyotiklere karşı başlıca 3 yolla direnç gelişir:

1. Hücre içinde  $\beta$ -laktam antibiyotiğin konsantrasyonunun azalması
  - a) girişinin kısıtlanması (porin kaybı)
  - b) dışarı atılması (efflux mekanizması)

Hücre zarının geçirgenliğinin azalması GN bakteriler için özellikle önem taşır. Bu bakterilerin membranları gram-pozitif bakterilerin membranlarına nazaran daha komplike bir yapıya sahiptir. GN bakterilerde beta-laktam antibiyotikler, dış membrandaki ‘outer mebrane protein’(OMP) adı verilen porlar yolu ile hücreye girmektedir. Beta-laktam antibiyotikler dış membrandan porin F ve porin C adı verilen başlıca 2 kanal aracılığı ile geçerler (8). Bu porin sistemlerinden MexA, MexC, MexD, OprJ, MexB ve OprM sistemi imipenem dışındaki birçok beta-laktama direnç oluşturmaktadır. MexC, MexD, OprJ sistemi de sefepim ve sefpiroma direnç oluştururken diğer beta-laktamlara duyarlılığı artırmaktadır (7).

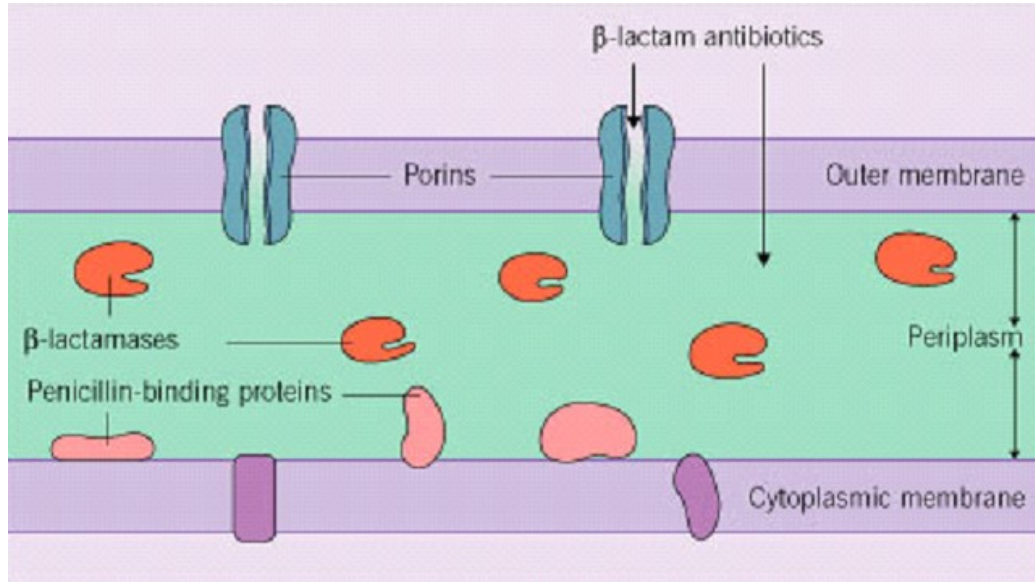
2. Hedef bölgesinde (PBP) değişim
  - a) Mevcut PBP’lerin değiştirilmesi
    - i) Mozaik PBP yaratılması
    - ii) PBP genlerinin mutasyonu
  - b) Yeni PBP’lerin dışardan alınması

*N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae* ve *S.pneumoniae*’da gözlenen penisilin direnci ve metisiline dirençli *S.aureus*’da gözlenen direnç PBP’lerdeki değişiklikler ile oluşmaktadır (18). Bu tür direnç GN bakterilerde nadirdir.

3.  $\beta$ -laktam antibiyotiğin parçalanması ( $\beta$ -laktamaz üretimi)
  - a)  $\beta$ -laktamaz üretiminin artması
    - i) Daha etkili promoter kazanımı
      - a) Mevcut promoterin mutasyonu
      - b) Yeni bir promoter alınması
    - ii) Üretim kontrol mekanizmasının bozulması (mutasyon)
  - b)  $\beta$ -laktamaz yapısının modifikasyonu (mutasyon)
  - c) Farklı spektrumlu yeni  $\beta$ -laktamazların alınması

Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasındaki siklik amid bağlarını parçalayarak beta-laktam ajanların etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerdir. Yapısal olarak PBP’lere benzerler. Beta-laktamazlar; gram-pozitif, GN ve anaerob bakteriler tarafından sentezlenir. Gram-pozitif bakteriler arasında beta laktamaz üreten en önemli patojen stafilokoklardır (8). Anaeroblardan *Clostridium* ve *Fusobacterium*’ların beta-laktamazları esas olarak

penisilini parçalarken *Bacteriodes*'ler tarafından üretilen beta-laktamazlar ise sıklıkla sefalosporinaz etkinliği göstermektedir. GN bakteriler, daha çok sayıda beta-laktamaz üretirler. Başta Enterobacteriaceae üyeleri olmak üzere GN bakterilerin beta-laktam direncindeki en önemli mekanizma beta-laktamaz üretimidir (19).



Şekil 1. Gram negatif bakteri hücre duvar yapısı.

## BETA LAKTAMAZLAR

Bugüne kadar en az 350 ye yakın  $\beta$ -laktamaz enzimi tanımlanmıştır. 1980'de Ambler tarafından moleküler yapılarına göre 4 sınıfa ayrılmışlardır:

Sınıf A, öncelikle penisilinleri hidrolize eder.

Sınıf B, karbapenemazlardan oluşan metallo- $\beta$ -laktamazlardır.

Sınıf C, öncelikle sefalosporinazlardan oluşan, kromozomal AmpC geni tarafından kodlanması nedeniyle AmpC enzimler olarak da adlandırılan enzimlerdir.

Sınıf D, oksasilinazlardan oluşur.

1995 yılında Bush, Jacoby ve Mederios, biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerine göre  $\beta$ -laktamazları 4 gruba ayırmışlardır (Tablo 1). Bugün için en geçerli kabul edilen sınıflama budur (20).

**Grup 1:** Bunların birçoğu kromozomal enzimlerdir ve indüklenebilme özelliğine sahiptirler. Moleküler sınıflamada sınıf C'de yer alırlar. Kromozomal AmpC enzimleri, ayrıca plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, BIL-1 beta-laktamazları da bu grupta yer almaktadır. Sefaloridin ve sefalotini penisilinden daha hızlı hidroliz ederler. Klavulanik asit ve sulbaktamdan etkilenmezler, buna karşın aztreonam ve kloksasilin tarafından inhibe edilirler. Karbapeneme karşı da duyarlıdırlar. Grup 1 enzimlerini kodlayan genler

plazmidlerde de görülebilmekte ve Enterobacteriaceae arasında transmisyon yoluyla aktarılabilmektedir.

Salmonella dışında hemen tüm GN bakterilerde kromozomal grup 1 beta-laktamazlar bulunur. Ancak sentez miktarı açısından farklılıklar göstererek yüksek veya düşük düzeyde üretilir. *E.coli*, *P.mirabilis* ve *Shigella spp.*'de ampisilin ve dar spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç oluşturmayacak kadar düşük düzeyde sentezlenen yapısal enzimler vardır. Buna karşın *E.coli* izolatlarının %2'sinde AmpC enzimlerinin aşırı sentezi sonucu yüksek düzeyde direnç oluşabilmektedir (21). *Enterobacter spp.*, *P.aeruginosa*, *C. freundii*, *Serratia spp.*, *Morgenella morgani*, *Providencia stuartii* ve *Providencia rettgeri*'deki sentezlenen kromozomal beta-laktamazlar indüklenebilen türdür (21,22).

Normalde bakteri tarafından bu enzimler bir baskılayıcı mekanizma ile düşük düzeyde sentezlenirken ortama bir penisilin ya da sefalosporin eklendiğinde enzim sentezinde birkaç yüz kat artış olabilmektedir (21). Farklı beta-laktam antibiyotikler değişik oranlarda olmak üzere Grup 1 beta-laktamazları indükleyebilirler. Ancak, indükleyici beta-laktamın ortadan kalkmasıyla bakteri tekrar eski bazal beta-laktamaz sentezine geri döner. Bu yüzden bu mekanizma ile klinikte kalıcı bir direnç söz konusu olmaz. Esas sorun bu enzimleri doğal olarak fazla miktarda sentezleyen mutant suşlar nedeniyle oluşur. İndüklenebilir kromozomal beta-laktamaz taşıyan bu GN bakterilerde normalde  $10^{-5}$ - $10^{-7}$  arasında bir sıklıkla baskılanmış mutantlar bulunur. Bu baskılanmış mutantlarda beta-laktamaz enzimlerinin sentezi devamlı ve yüksek düzeyde olmaktadır. Böyle bakterilerle oluşan infeksiyonların bir indükleyici antibiyotik ile tedavisi sırasında duyarlı bakterilerin ortadan kalkması, antibiyotik etkisine dirençli doğal mutantların ortamda çoğalması ile tedavi başarısızlıkları olabilmektedir. Bunun yanı sıra dirençli bakterilerin hastane mikroflorasına yerleşmesine bağlı olarak da hastane infeksiyonu epidemileri ortaya çıkabilmektedir (21,22).

**Grup 2:** En geniş kategoriye oluşturan bu grup substrat profilindeki farklılık nedeniyle birkaç alt gruba ayrılmaktadır. Tümü moleküller sınıfı olarak A ve D'de yer almaktadır. Bu beta-laktamazlar penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenemleri ve monobaktamları hidroliz etmelerine göre 6 alt gruba ayrılırlar (23). 2b, 2be ve 2br alt grubunda bulunan TEM ve SHV grubu enzimler, sık soyutlanan türlerde yaygın olmaları ve plazmidlerce taşınmaları nedeniyle klinik açıdan önem taşımaktadırlar (21,22, 24).

**2a:** Bu alt grupta penisilini hidrolize eden, klavulanik asite duyarlı enzimler bulunmaktadır. *S. aureus*'un enzimleri bu gruptadır. Ayrıca *B.cereus*'un kromozomal beta-

laktamazları, *Citrobacter amalonaticus*, *Eikenella corrodens* ve *Fusobacterium nucleatum*'da tanımlanan enzimler de bu gruptadır (20).

**2b:** Hem penisilin hem sefalosporinleri hidrolize eden, klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı beta-laktamazları içerirler (22). Plazmid kontrolündeki “geniş spektrumlu” TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri bu gruptadır. Bu enzimlere ampisilin, karbenisilin, tikarsilin, sefalotin gibi beta-laktam antibiyotiklere direnç oluşturmaları nedeniyle geniş spektrumlu denilmiştir. TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta-laktamazları Enterobacteriaceae ailesinde yaygın olarak bulunur. Ayrıca OHİO-1 ve *H.influenzae*'da saptanan ROB-1 enzimini de içermektedir. TEM-1 beta-laktamazı özellikle *E.coli* suşlarında ampisilin ve amoksisilin direncine neden olan mekanizmalar arasında en sık görülenidir. Ayrıca TEM-1 enzimi, diğer Enterobacteriaceae üyelerinde olduğu gibi *Haemophilus*, *Vibrio* ve *Neisseria* gibi diğer cinslerde de bulunur. SHV-1 özellikle *K.pneumoniae* suşlarında bulunur (24, 25).

**2be:** Oksiimino beta-laktamlar ve monobaktamlar gibi antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucunda TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi ana enzimlerden 1-4 aminoasit değişikliği ile genişlemiş spektrumlu beta-laktamlara (seftazidim, seftriakson, sefotaksim veya aztreonam) da etki eden yeni TEM- ve SHV- enzimleri gelişmiştir (24). Bunlar grup 2be'de yer almakta ve genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) olarak adlandırılmaktadır. Sefoksitin, sefotetan ve klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. Özellikle *Klebsiella* ve *E.coli* suşlarında yaygındır. Bu grupta yer alan enzimlerden biri de PER-1 enzimidir. Bu enzim ilk kez Türkiye'den izole edilen bakteriyel suşlarda saptanmıştır (26, 27).

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

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

**2d:** Bu grup, kloksasilini penisilinden daha hızlı hidroliz eden beta-laktamazları içermektedir. OXA enzimleri bu gruptadır. Bunlardan OXA-11 enzimi, Türkiye'de izole edilen bir suşta saptanmıştır (28). Klavulanik asit ve sulbaktama dirençlidirler. Grup 2'nin diğer alt gruplarında bulunan tüm enzimler, moleküler sınıf A'da yer alırken, sadece bu alt grup moleküler sınıf D'de yer alır.

**2e:** Bu grupta yer alan beta-laktamazlar sefalosporinaz olmalarına karşın, grup 1'dekilerden farklı olarak klavulanik asitle inhibe olmaktadır. *B.fragilis*'in CepA enzimi, *B.uniformis* ve *B.vulgatus*'un kromozomal CblA ve CfxA, *E.coli*'den izole edilen FEC-1 ile *S.maltophilia*'nın L2 ve *Y.enterocolitica*'dan izole edilen Blal enzimleri bu grupta yer almaktadır (20).

**2f:** Bu grupta, *E.cloacae*'nin indüklenebilen IMI-1 enzimi, *E.cloacae*'nin kromozomal NMC-A enzimi ve *S.marcescens*'in Sme-1 enzimi yer almaktadır. Karbapenemleri hidroliz etmekte, klavulanik asit ile inhibe olmaktadır (20).

**Grup 3 metallo-β-laktamazlar:** B sınıfı olan bu β-laktamazlar, monobaktamlar hariç tüm β-laktamları ve karbapenemleri hidrolize ederler. Sıklıkla etki spektrumlarını genişletecek bir diğer enzimle birlikte üretilirler. Diğer enzimlerden farklı olarak aktif bölgelerinde serin yerine bir Zn<sup>+2</sup> iyonu bulunur. β-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler fakat EDTA ile inaktive olurlar. 3 alt gruba bölünmüştür. 3a'da genellikle penisilinleri karbapenemlerden daha hızlı hidrolize eden IMP-1-8 ve VIM-1-3 enzimleri yer alır. 3b'de *Aeromonas*'ın gerçek karbapenemazları, 3c'de sadece *Legionella gormanii*'nin yüksek sefalosporinaz aktivitesi olan metalloenzimleri yer alır.

**Grup 4:** Bu grup, klavulanik asit ile pek de iyi inhibe olmayan küçük bir penisilinazlar grubundan oluşur. Biri dışında hepsi kromozomaldır. Yapıları henüz tam olarak saptanamamıştır ve molekül sınıfı henüz belirlenmemiştir. *A.faecalis*, *B.fragilis*, *C.jejuni*'den izole edilen enzimler, *Clostridium butyricum*'un indüklenebilen enzimi, *E.coli*'nin plazmid kontrolündeki SAR-2 beta-laktamazı bu gruba sokulmuştur. *Pseudomonas cepacia*'daki beta-laktamazlar da bu gruba dahildir.

**Tablo 1. Beta-laktamaz grupları ve genel özellikleri.**

Beta-laktamaz grubu	Alt grup	Molekül sınıfı	Özellik
1		C	Çoğunlukla gram-negatif bakterilerdeki kromozomal enzimler (ancak plazmidde de kodlanabilir)
2		A, D	Klavulanik asitle inhibe olmaz. Birçoğu klavulanik asitle inhibe olur. Stafilokok ve enterokoklardaki penisilinazlar
	2a	A	
	2b	A	Çoğunlukla gram-negatif bakterilerdeki geniş spektrumlu beta-laktamazlar (TEM-1, TEM-2, SHV-1)
	2be	A	Oksiiminosefalosporin ve monobaktamlara direnç oluşturan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL, ESBL)
	2br	A	İnhibitörlere dirençli TEM (IRT) beta-laktamazlar
	2c	A	bir tane SHV türevi Karbonisilini hidroliz eden enzimler Oksasilini hidroliz eden enzimler
	2d	D	
	2e	A	Klavulanik asit ile az inhibe olurlar. Klavulanik asit ile inhibe olan sefalosporinazlar
	2f	A	Karbapenemleri hidroliz eden, aktif bölgede serin içeren ve klavulanik asit ile inhibe olan enzimler
3	3a, 3b, 3c	B	Metallo-beta-laktamazlar.
4		?	Klavulanik asit ile inhibe olmazlar. Diğer gruplara girmeyen dizileri belirlenmemiş enzimler

## **GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLAR (GSBL, EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES, ESBL)**

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, sınıf A'da yer alan grup 2be, grup 2e ve sınıf D (grup 2d) beta-laktamazlardan oluşur. Birçok GN bakteride bulunurlar. Geniş spektrumlu penisilinlere, 3.jenerasyon sefalosporinlere ve kısmen sefepime etkili; karbapenemlere, sefamisinlere ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine etkisizdirler.

Klasik olarak tanımlanan GSBL'lerin büyük çoğunluğu TEM, SHV ve OXA enzimlerinden köken almıştır. Günümüzde TEM türü beta-laktamazların sayısı 130'u SHV türü beta-laktamazlarınki 50'yi geçmiştir. Bu üç enzimin türevleri dışında son yıllarda

bunlardan köken almayan CTX-M, PER, VEB vs. genişlemiş spektrumlu enzimlerde büyük bir artış olmuştur (29).

SHV ve TEM türevi enzimler grup A'da yer almaktadır. OXA türevi olan GSBL'ler ise grup D'de yer alan oksasilinazlardır.

**TEM GRUBU GSBL'LER:** GSBL fenotipi gösteren ilk TEM türevi TEM-3'tür ve 1987 yılında bildirilmiştir (2,30). TEM-1 gram-negatif bakterilerde en sık bulunan enzimdir ve ampisiline dirençli *E. coli*'lerin %90'ında dirençten bu enzim sorumludur. TEM-1 ve TEM-2 enzimleri sıklıkla transpozonlar tarafından kodlanan dar spektrumlu enzimlerdir; penisilin ve birinci kuşak sefalosporinleri hidroliz edebilirler. Ancak oksiiimino-sefalosporinlere karşı aktiviteleri yoktur (31). GSBL fenotipi oluşturma yönünden bazı aminoasit değişiklikleri daha önemlidir; 104. pozisyonda glutamat yerine lizin, 164. pozisyonda arjinin yerine serin veya histidin, 238. pozisyonda glisin yerine serin girmesi gibi (29).

TEM grubu beta laktamazlar *E.coli* ve *K.pneumoniae* başta olmak üzere *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* ve *Salmonella spp.* gibi Enterobacteriaceae üyelerinde sık bulunmaktadır. Nadir de olsa *P.aeuruginosa*'da da bildirilmiştir (2,32) Buna karşın TEM-4, TEM-21, TEM-24 ve TEM-42 *Pseudomonas aeuruginosa*'da, TEM-17 *Capnocytophaga ochracea*'da bildirilmiştir (31).

**SHV GRUBU GSBL'LER:** Bu grup enzimlerin öncüsü olan SHV-1 enzimi en sık *K.pneumoniae*'da bulunmaktadır. Genellikle de kromozomal bir enzimdir. Ampisilin, tikarsilin ve piperasiline direnç oluşturmaktadır. Oksiiimino-sefalosporinlere karşı aktivitesi yoktur (30). SHV türü enzimlerin ilk türevi 1983 yılında bulunmuş ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır. TEM grubu GSBL'lere kıyasla SHV-1'den köken alan enzim sayısı ve aminoasit değişikliği olan pozisyonlar daha azdır. Bunlarda karakteristik değişiklik 238. pozisyonda glisin yerine serin girmesidir. SHV grubu enzimler *K.pneumoniae*'dan başka *Citrobacter diversus*, *E.coli* ve *P.aeuroginosa*'da bildirilmiştir (2).

**OXA GRUBU GSBL'LER:** OXA grubu enzimler Ambler grup D'de yer alan ve daha çok *P.aeuroginosa*'da bulunan GSBL'lerdir. Bu enzimlerin OXA-1 den OXA-10'a kadar olanları dar spektrumlu olup substrat olarak oksasilin ve kloksasilini tercih ederler (2,30,33). TEM ve SHV'de olduğu gibi aminoasit dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oksiiimino-sefalosporinleri hidroliz edebilen geniş spektrumlu enzimler haline gelmişlerdir (33,34). OXA-11,14,15 ve 16 seftazidim direncine yol açarken, OXA- 17 sefotaksime

direnç oluşturmaktadır (2). OXA-31 ise seftazidime direnç oluştururken seftazidime duyarlıdır (35). OXA-24 ayrıca karbapenemaz aktivitesi göstermektedir. Fakat bu GSBL değildir.

**CTX-M GRUBU GSBL'LER:** Bu grup substrat olarak seftoksimi tercih etmektedir (2,30). Az miktarda da seftazidimi hidroliz etmekle birlikte bu durum klinikte dirence yol açacak miktarda değildir. Bu enzimler büyük olasılıkla *Klyvera ascorbata*'nın kromozomal AmpC beta-laktamazından köken almıştır. Sefalosporinleri hidroliz etme özellikleri de büyük olasılıkla enzimin omega halkasındaki ve beta ucundaki yapısal değişiklikler sonucudur (2,30,31). Bu enzimlerin bir diğer özelliği detazobaktamın CTX-M grubuna karşı inhibitör etkisinin klavulonik asite ve sulbaktama göre daha fazla olmasıdır. İlk CTX-M beta-laktamaz 1989 yılında Almanya'da *E.coli*'de bildirilmiştir. Daha sonra da *Salmonella spp.* başta olmak üzere birçok Enterobacteriaceae türünde saptanmıştır. Günümüzde 40 kadar enzim gösterilmiştir (36). CTX-M-14, CTX-M-3 ve CTX-M-2 en yaygın enzimlerdir. Yayılmaları hem plazmidlere hem de ISEcp1 gibi hareketli genetik elementlere bağlıdır. CTX-M enzimlerini üreten mikroorganizmaların çoğunlukla hastane infeksiyonlarından izole edilmelerine karşın SHV ve TEM enzimlerinden farklı olarak *Vibrio cholerae*, tifo dışı *Salmonella* ve *Shigella spp.* gibi toplumdaki infeksiyon etkenlerinde de bildirilmektedir. Sefotaksim ve seftriaksonun toplumda yaygın kullanımının CTX-M enzimlerinin ortaya çıkışında rol oynadığı düşünülmektedir (36).

**DİĞER GSBL'LER:** PER-1-2, VEB-1-2, GES-1-2, BES-1, TLA-1, TOHO-1-2

## GSBL TANI YÖNTEMLERİ

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

- Laboratuvarda etkilenen antibiyotiklerde azalmış duyarlılık GSBL göstergesi kabul edilir.
- Önerilen inokulumdan ( $5 \times 10^5$  bakteri/ml) daha yüksek bir inokulumda ( $5 \times 10^7$  bakteri/ml) MİK değerleri 100-500 kat yükselirse (inokulum etkisi) GSBL varlığını gösterir.
- Aztreonam ve 3.jenerasyon sefalosporinler için MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$ ; seftazidim inhibisyon zon çapı  $\leq 22$  mm; aztreonam ve seftoksimi zon çaplarının  $\leq 27$  mm;

seftriakson için  $\leq 25$  mm. olduğu durumlarda GSBL doğrulama testi yapılmalıdır.

- Çoklu direnç özelliği (gentamisin ve SXT) GSBL için ipucu olabilir.

Bir izolatın GSBL ürettiği saptandığında;  $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonları ve sefamisinler hariç tüm sefalosporinler, penisilinler ve aztreonam dirençli rapor edilmelidir.

**GSBL TARAMA TESTLERİ:** Amerika'nın klinik laboratuvarlar için Standartları Belirleme Komitesi [National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS)] önerilerine göre; disk difüzyon veya dilüsyon yöntemleriyle sefotaksim, seftriakson, seftazidim, aztreonam veya sefpodoksime karşı duyarlılığın azaldığının saptanması halinde doğrulama testleri uygulanmalıdır.

**Tablo 2: GSBL'ler için tarama testi olarak önerilen inhibisyon zonu ve MİK değerleri (NCCLS)**

Antibiyotik	İnhibisyon zonu(mm)	MİK (mg/L)
Sefotaksim	$\leq 27$	$\geq 2$
Seftriakson	$\leq 25$	$\geq 2$
Seftazidim	$\leq 22$	$\geq 2$
Sefpodoksime	$\leq 17$	$\geq 8$
Aztreonam	$\leq 27$	$\geq 2$

**GSBL DOĞRULAMA TESTLERİ:** Doğrulama testleri klavulonik asit ve indikatör sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. Sık olarak kullanılan yöntemler;

1. Kombine disk yöntemi
2. Çift disk sinerji yöntemi
3. E test yöntemi
4. Mikrodilüsyon yöntemi
5. Üç boyutlu test

**KOMBİNE DİSK YÖNTEMİ:** Sefotaksim (30Mg) veya seftazidim (30Mg) disklerine 10Mg klavulonik asit eklenir. McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mueller-Hinton Agar (MHA) plaklarına klavulonik asit içeren ve içermeyen sefotaksim ve seftazidim diskleri yerleştirilir. Bir gece 35°C'de inkübasyondan sonra klavulonik asit içeren ve içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek karşılaştırılır. Kombinasyon diskleri

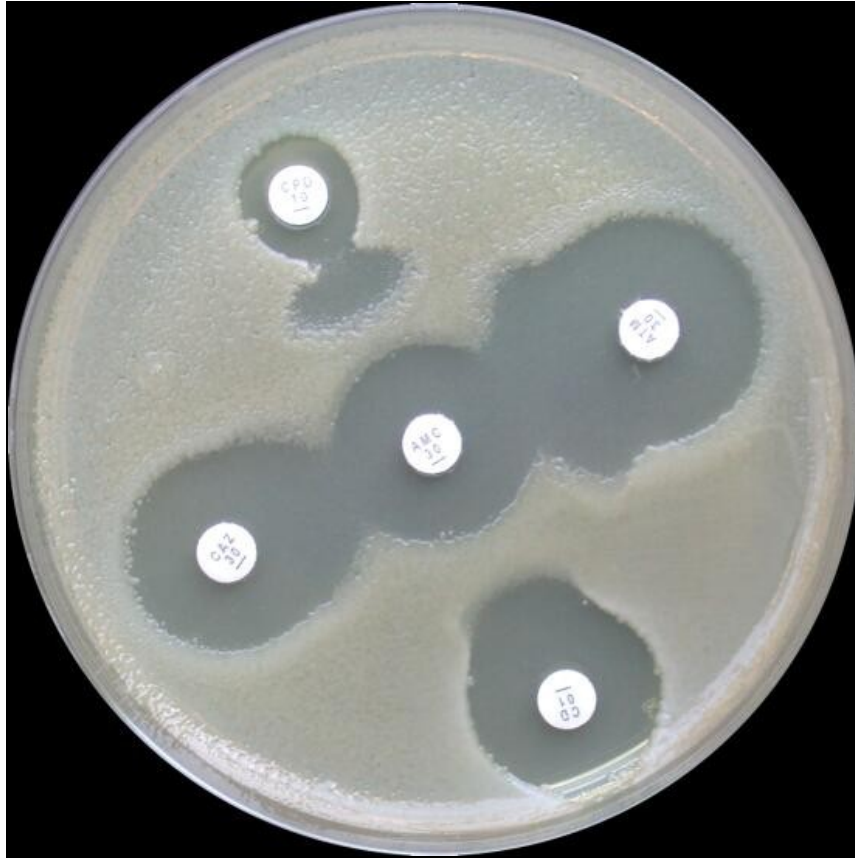
etrafındaki zon, klavulonik asit içermeyen disk etrafındaki zona kıyasla  $\geq 5$  mm daha genişse izolat GSBL üretimi açısından pozitif kabul edilir. Kombinasyon diski olarak 1 Mg klavulonik asit içeren sefpodoksim (10Mg) diskleri de kullanılabilir (37).

**ÇİFT DİSK SİNERJİ YÖNTEMİ:** McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton Agar (MHA) plağına yayılır. Plağın ortasına bir amoksisilin-klavulonik asit diski (AMC 20/10Mg) ile disk merkezleri arasındaki uzaklık 30 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO) veya sefotaksim (CTX), aztreonam (ATM) veya sefpodoksim (POD) diskleri yerleştirilir. Bir gece 35°C’de inkübasyondan sonra sefalosporin veya ATM etrafındaki inhibisyon zonunun AMC diskinde doğru genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL varlığını gösterir (Resim 1) (37).

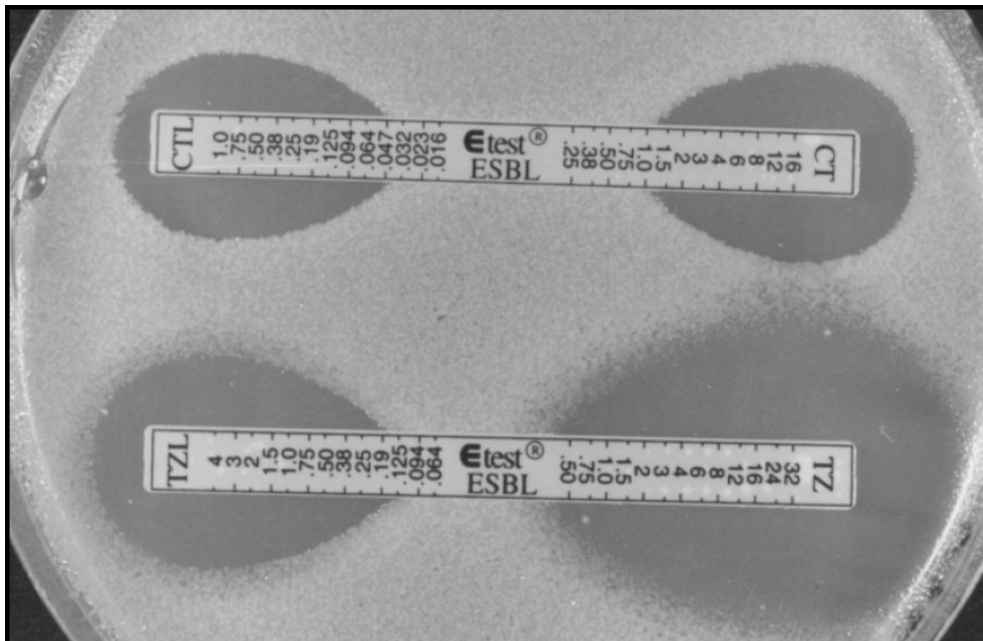
**E TEST YÖNTEMİ:** Test stripleri bir ucunda seftazidim (TZ), diğer ucunda seftazidim ve klavulonik asit (TZL) içerecek şekilde hazırlanmıştır. Disk difüzyon için bildirilen standartlarda hazırlanan plaklarda inkübasyondan sonra, eliptik inhibisyon zonunun stripi kestiği değer MİK değerini vermektedir. TZ ve TZL MİK değerleri birbirine oranlandığında MİK değerinde  $\geq 8$  kat fazla azalma olması GSBL varlığını gösterir. Benzer şekilde sefotaksim ve sefotaksim-klavulonik asit (CT-CTL) içeren E-test stripleri de bulunmaktadır. Özellikle CT-CTL striplerinde klavulonik asitin diğer tarafa da difüze olması nedeniyle stripin ortasında bir “fantom zon” görülebilmektedir. Bu zon GSBL göstergesi olarak kabul edilmektedir (Resim 2).

**MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ:** Sefotaksim ve seftazidim MİK değerleri, hem tek başına hem de klavulonik asit varlığında saptanır. Klavulonik asit varlığında MİK değerlerinde  $\geq 3 \log_2$  (8 kat) azalma GSBL göstergesi olarak kabul edilir (37).

**ÜÇ BOYUTLU TEST:** Test edilecek mikroorganizma agar yüzeyine yayıldıktan sonra agarda bir yarık açılır. Yarığın içi test edilecek mikroorganizmanın üretildiği sıvı besiyeri ile doldurulur. Antibiyotik diskleri bu yarıktan 3 mm uzak olacak şekilde dizilir. Yarığa bakan tarafta, inhibisyon zonunda bozulma, daralma pozitif olarak değerlendirilir (37).



**Resim 1.** Çift disk sinerji yöntemi. GSBL üreten suşlarda amoksisilin/klavulonik asit diskinin etrafına (20-30 mm) yerleştirilen seftazidim, sefepim, sefoksitin, aztreonam inhibisyon zon çaplarının genişlemesi (GSBL enziminin klavulonik asit varlığında inhibe olmasıyla  $\beta$ -laktam antibiyotiğin aktivitesinin artması)



**Resim 2.** E test ile GSBL tayini. (Sol) GSBL üretmeyen bir suş. (Sağ) GSBL üreten bir suşun seftazidim MIC >256  $\mu\text{g/mL}$  iken, seftazidim/klavulonik asit MIC değerinin  $\geq 8$  kat azaldığı görülmekte.

## GSBL'LERİN KLİNİK ÖNEMİ

GSBL sentezleyen bakterilerin klinikte neden olduğu sorunların başında bu enzimleri sentezleyen bakterilerin yol açtığı direnç problemi gelmektedir. Bilindiği üzere bu enzimlerden birini sentezlediği saptanan GN bakteriler tüm geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençli kabul edilmelidir. Diğer taraftan da bu enzimleri kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok beta-laktam dışı antibiyotiğe karşı da genetik materyal taşımaktadır. Dolayısıyla GSBL taşıyan bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim/sülfometaksazol direnci de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir (38).

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

GSBL sentezleyen bir bakterinin sentezlediği enzimin farklı sefalosporinlere karşı afinitesinin değişik olması ve inokulum etkisi gibi nedenlerle üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı gibi gözükabilir. Bu taktirde verilen üçüncü kuşak sefalosporin tedavisi başarısızlıkla sonuçlanacaktır (38).

**İnokulum etkisi:** Bakteri yoğunluğunun arttığı durumlarda GSBL'nin in vitro koşullarda kullanılan yoğunluklarda hidrolize edemediği beta-laktamları inaktive etmesi şeklinde açıklanabilir (38).

GSBL pozitif GN mikroorganizmalar başlıca sepsis, üriner sistem infeksiyonu ve solunum sistemi infeksiyonları başta olmak üzere kateter infeksiyonu, menenjit, kolanjit, batin içi abseye sebep olmaktadır. GSBL'nin gerektiği şekilde rapor edilmemesi nedeniyle klinisyenler konunun önemini farkında olmamaktadırlar. Ayrıca GSBL'nin aynı veya farklı cins bakteriler ile taşınabilmesi hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olabilir. GSBL pozitif suşlarla gelişen infeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir (39). Özellikle uygunsuz antibiyotik tedavisi tedavi başarısızlığına ve mortalitede artışa sebep olmaktadır (40).

## TEDAVİ SEÇENEKLERİ

**Beta-laktam / beta-laktamaz inhibitörleri:** GSBL'ler genellikle klavulonik asit, sulbaktam ve tazobaktam ile inhibe olurlar. Bunların içinde GSBL'ye en etkilisi tazobaktamdır. İn vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin GSBL pozitif mikroorganizmalara karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak mikroorganizmalarda yüksek oranda beta-laktamaz yapımı, özellikle inhibitör dirençli

beta-laktamaz(IRT)'ların varlığı veya porin defekti olması gibi durumlarda etkisiz kalabilirler. AmpC indüklenebilir beta-laktamazlara beta-laktamaz inhibitörleri etkili değildir. Klavulonik asit beta-laktamaz indüksiyonuna neden olabilir. Bu durum Pseudomonas infeksiyonlarında tikarsilin-klavulonik asit ile tedavi sırasında başarısızlığa neden olabilir. Ciddi sistemik infeksiyonlarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin aminoglikozitlerle birlikte kullanımı tedavi başarısını artırabilir (36).

**Aminoglikozidler:** Aminoglikozitler GSBL pozitif mikroorganizmaların tedavisinde kullanılabilirler. Ancak GSBL taşıyan plazmidlerin aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabilmesi olası olduğundan duyarlılık durumuna göre kullanılmalıdır. GSBL pozitif suşlar sıklıkla aminoglikozidlere de dirençlidir (36,41) .

**Kinolonlar:** Beta-laktamazların beta-laktam antibiyotikler dışındaki antibiyotiklere etkisinin olmamasından dolayı, kinolonlar GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılabilirler. Bununla birlikte GSBL direnci ve kinolon direncinin birlikte görülme sıklığı artmaktadır (42). GSBL pozitif suşlarda %10-40 arasında değişen kinolon direncinin görülmesi, kinolonların kullanımını kısıtlamaktadır (36,41).

**Karbapenemler:** Karbapenemler GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiklerdir. Tedavide tek başına kullanılabilirler. GSBL pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kombine tedavinin karbapenem tedavisine üstünlüğü yoktur ( 36).

# MATERYAL ve METOD

## 1) Olguların seçimi

Çalışmamızın yürütüldüğü Şubat 2005-Mart 2006 tarihleri arasındaki 13 aylık süre içerisinde Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarımızda toplam 3125 GN basil izole edildi. GSBL direnci saptanan 137 suş ayrıldı. Bu suşlarla infekte olan olguların ilk atakları dikkate alınarak tekrar izolatlar elimine edildi. Hastanede yatmakta olan olgulardan klinik bilgilerine ulaşılabilen 51 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Aynı süre içerisinde GSBL üretmeyen GN basil izole edilen 47 yatan olgu kontrol grubu olarak seçildi.

## 2) Verilerin toplanması

Hastaların sorgulanması, dosyalarının ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi yolu ile verilere ulaşıldı. Yaş, cinsiyet, izole edilen mikroorganizmanın cinsi, antibiyotik duyarlılıkları, izole edilen klinik, infeksiyon / kolonizasyon odağı, hospitalizasyon süresi, altta yatan hastalık (malignite, DM, HIV infeksiyonu, vb.), nötropeni varlığı, kateterizasyon, tıbbi girişim ve/veya operasyon, önceden immunsupresif ajan kullanımı, steroid kullanımı, hastanede ve/veya yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, geçirilmiş tıbbi girişim ve/veya operasyon öyküsü, antibiyotik (beta-laktam, kinolon, amioglikozid) kullanım öyküsü gibi veriler çalışma için hazırlanan hasta kayıt formlarına işlendi.

GSBL üreten suşların birden fazla izole edildiği hastaların tespit edilen ilk atakları dikkate alındı. Ayaktan hastaların klinik bulgularına ulaşmadaki güçlükler nedeniyle her iki gruba yatan hastalar oluşturdu.

Hastaneye yatış öyküsünde son altı ay içinde hastanede yatma şartı arandı. Operasyon öyküsünde son altı ay içinde geçirilen büyük veya küçük operasyon dikkate alındı. Öyküde son altı ay içinde beta-laktam, safalosporin, kinolon, aminoglikozid vb. gruplardan antibiyotiklerin en az 48 saat kullanımı olup olmadığı sorgulandı. Hastaların çalışmaya dahil edildiği sıradaki APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) skoru (tablo 3), etkenin hastaneye yatışının kaçınıcı gününde izole edildiği, o güne ait laboratuvar değerleri (WBC, C-reaktif protein-CRP-, eritrosit sedimentasyon hızı-ESH-, BUN, kreatinin, ALT, AST, ....), renal ve hepatik disfonksiyon varlığı, üriner kateterizasyon, nefrostomi, santral venöz kateter, mekanik ventilasyon, hemodializ kateteri gibi enstrümantasyonların varlığı kaydedildi. Renal yetmezlik için kreatinin düzeyi >2 mg/dl veya diyaliz gereksinimine ihtiyaç olması, hepatik disfonksiyon için ALT ve AST

düzeylerinin normalin iki katından fazla olması ile bilirubin düzeyinin >2.5 mg/dl olması şartları arandı. Nötropeni için PNL sayısının 500/mm<sup>3</sup>'ün altında olduğu durumlar değerlendirildi. Kortikosteroid kullanımında 20 mg/gün dozunda prednizonun 2 hafta ve daha fazla süre ile kullanımı, immunsupresif ajan kullanımında ise son 30 gün içinde immunsupresif ilaç kullanımı şartı arandı. Nosokomiyal infeksiyon için ise hastaneye yattığı esnada inkübasyon periyodunda olmayan ve yatışın 48 saat sonrasında ortaya çıkan infeksiyon veya hastaneden taburcu olduktan sonra 2 hafta içinde ortaya çıkan infeksiyon ya da başka hastaneden transfer olan hastalarda yatışın ilk 48 saati içinde oluşan infeksiyon olarak kriterler belirlendi. Verilerden herhangi biri eksik kalan olgular çalışma dışı bırakıldı.

### 3) Mikrobiyolojik çalışma

İzole edilen suşlar, konvansiyonel yöntemle rutin biokimyasal testler kullanılarak identifiye edildi. Suşların antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL üretimi NCCLS / CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Suşların duyarlılıkları için ampisilin/sulbaktam, sefazol, sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, sefepim, sefoksitin, sefoperazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, imipenem, meropenem, siprofloksasin, ofloksasin, gentamisin, amikasin diskleri kullanıldı. GSBL üretimi seftazidim ve seftazidim/klavulonat veya sefotaksim ve sefotaksim/klavulonat disklerinin kullanıldığı kombine disk yöntemi ile saptandı.

### 4) İstatistiksel analiz

GSBL üreten GN basil ile kolonizasyon veya infeksiyon için potansiyel risk faktörleri tek değişkenli analiz ile tanımlandı. Kategorik değişkenler için *ki-kare (x<sup>2</sup>) testi* veya *Fisher kesin olasılık testi*; sürekli değişkenler için *Mann-Whitney-U testi* kullanıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere *lojistik regresyon* tekniği ile daha detaylı çok değişkenli analiz yapıldı.  $p \leq 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler için SPSS 11.5 istatistik programı kullanıldı.

Tablo 3: APACHE II Skorlaması

APS (puan)	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Skor
T°C (rektal)	≤ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≥ 29.9	
Ortalama kan basıncı	≤ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≥ 49	
Nabız	≤180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≥ 39	
Solunum sayısı	≤50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≥ 5	
a)FIO2 ≤ 0.5 ise, (A-aDO2) kullan	≤500	350-499	200-349		< 200					
b) FIO2<0.5 ise, (PaO2) kullan					> 70	61-70		55-60	< 55	
pH	≤7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Na	≤180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≥ 110	
K	≤ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Kreatinin (ABY ise puanın 2 katını al)	≤ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit	≤ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
BK	≤ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
TOPLAM										

YAŞ	0	2	3	5	6	Skor
	≥44	45-54	55-64	65-74	≤ 75	

GKS (Glasgow Koma Skoru)	GÖZ YANITI	SÖZEL YANIT 1	MOTOR YANIT	SKOR
	Spontan 4 Sözel uyarı 3 Ağrılı uyarı 2 Yok 1	Oriyente 5 Konfüze 4 Uygunsuz 3 Yetersiz 2 Yok 1	Emirlere uyuyor 6 Ağrıyı lokalize ediyor 5 Çekiyor 4 Anormal fleksiyon 3 Anormal ekstansiyon 2 Yok 1	
15- GKS				

KRONİK HASTALIK PUANI	2	5	5 (Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı)	SKOR
	Elektif Postop	Acil Postop	<p><b>Karaciğer:</b> Biyopsi ile kanıtlanmış siroz Dokümanente portal hipertansiyon Portal hipertansiyona bağlı GİS kanama</p> <p><b>Kardiyak:</b> "New York Heart Association" Sınıf IV Solunum Sistemi: Ciddi egzersiz kısıtlayan kronik restriktif/obstrüktif/vasküler hast. Ev işlerini yapamama veya merdiven çıkamama Kronik hipoksi veya hiperkapni Sekonder polisitemi Ciddi pulmoner hipertansiyon (&gt; 40 mm Hg)</p> <p><b>Böbrek:</b> Kronik diyaliz programında olma</p> <p><b>İmmünyetmezlik:</b> İmmünsüpresif tedavi (Uzun süreli veya yüksek doz steroid,vb) Kemoterapi/radyoterapi İnfeksiyona yatkınlıkla seyreden hastalık .....(Lösemi/lenfoma/AIDS)</p>	

- APACHE II skoru bir hastanın tahmini ölüm oranını hesaplamak için Yoğun Bakım Ünitesi'nde ilaç uygulama öncesindeki son 24 saatindeki hastaya ait en kötü değerler kullanılarak hesaplanır.
- Entübe (konuşamayan) ve sedatize hastalarda GKS hastanın normalde beklenen değerleri göz önüne alınarak hesaplanır.

## BULGULAR

GSBL üretiminin ortaya çıkmasına katkıda bulunan hastaya ait risk faktörlerine ilişkin analitik çalışma bulguları tablo 4’de özetlenmiştir.

Çalışma grubunda yer alan 51 olgunun ortalama yaşı 42 olup 25’i erkek 26’sı kadındı. Kontrol grubunda yer alan 47 hastanın ortalama yaşı 41 idi ve 13 erkek, 34 kadın olgudan oluşmuştu. Çalışma grubunda olguların % 49’u, kontrol grubunda ise % 27.7’si erkekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (OR=0.398, p=0.030). İki grup arasında yaş ortalamalarında anlamlı bir fark yoktu (p=0.980).

Her iki grup komorbidite açısından karşılaştırıldığında; malignite (%10.6’ya karşılık %29.4, OR=3.50, p=0.021) ve renal yetmezlik (%8.5’a karşılık %25.5 OR=3.67, p=0.027) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu. Çalışmada değerlendirdiğimiz diğer komorbiditeler; nötropeni (%8.5’e karşılık %15.7), hepatik disfonksiyon (%4.3’e karşılık %11.8), DM (%21.3’e karşılık %11.8), nörolojik disfonksiyon (%4.3’e karşılık %9.8), travma (%5.8), steroid kullanımı (0’a karşılık %3.9), immunsupresif ajan kullanımı (%6.4’e karşılık %19.6), yenidoğan (%9.8) ve ürolojik patoloji varlığı (%12.8’e karşılık %19.6) GSBL üretimi için anlamlı farklılık yaratmadı (p>0.05).

Son altı ay içinde hastaneye yatış öyküsü (%10.6’ya karşılık %39.2, OR=5.14, p=0.001), cerrahi operasyon geçirmiş olma (%4.3’e karşılık %23.5, OR=6.92, p=0.006) ve antibiyotik kullanımı (%25.5’e karşılık %52.1, OR=3.28, p=0.006) çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, yapılan operasyon dışındaki cerrahi/tıbbi girişim (%23.1’e karşılık %41) anlamlı fark oluşturmadı (p>0.05).

Her iki grubun infeksiyon / kolonizasyon dağılımına baktığımızda; çalışma grubunda % 90.2’si infeksiyon, % 9.8’i kolonizasyon olarak değerlendirilirken kontrol grubunda kolonizasyon hiç tespit edilmedi ve her iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu (OR=0.498, p=0.027).

Her iki grup arasında nosokomiyal infeksiyon varlığı (0’a karşılık %35.3, OR=2.424, p<0.001) ve cerrahi / tıbbi girişim uygulaması (%8.5’e karşılık %29.4, OR=4.47, p=0.009) GSBL üretimi açısından anlamlı olarak farklı iken, cerrahi operasyon (%2.1’e karşılık %11.7, OR=6.13, p=0.114) gruplar arasında farklılık yaratmadı. Hastalara uygulanan enstrümantasyon varlığı değerlendirildiğinde; üriner kateterizasyon (%19.1’e karşılık %45.1, OR=3.46, p=0.006), santral venöz kateterizasyon (0’a karşılık %16,

OR=2.11, p=0.006) ve mekanik ventilasyon (0'a karşılık %17.6, OR=2.11, p=0.003) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Tablo 4 . GSBL üreten (çalışma gurubu) ve üretmeyen (kontrol gurubu) GN basil izole edilen hastalara ait bazı özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması.**

	Çalışma n=51	Kontrol n=47	OR (%95 CI)	p*
Yaş (ortalama yıl ± SD)	42 ± 27	41 ± 27		.980 <sup>§</sup>
Kadın / Erkek	26 / 25	34 / 13	0.398 (0.171-0.923)	.030
Komorbidite (altta yatan hastalık)				
Malignite	15	5	3.500 (1.158-10.575)	.021
Nötropeni	8	4	2.000 (0.560-7.139)	.279
DM	6	10	0.493 (0.164-1.484)	.203
Hepatik disfonksiyon	6	2	3.000 (0.575-15.665)	.272 <sup>#</sup>
Renal yetmezlik	13	4	3.678 (1.105-12.242)	.027
Nörolojik disfonksiyon	5	2	2.446 (0.451-13.261)	.439 <sup>#</sup>
Travma	3	4	0.672 (0.142-3.173)	.707 <sup>#</sup>
Steroid kullanımı	2	0	1.959 (1.611-2.383)	.496 <sup>#</sup>
İmmünespresif ajan kullanımı	10	3	3.577 (0.919-13.917)	.054
Yenidoğan	5	1	0.200 (0.022-1.779)	.207
Ürolojik patoloji	10	6	1.667 (0.554-5.011)	.360
Son 6 ay içinde				
hastaneye yatış	20	5	5.419 (1.832-16.027)	.001
cerrahi / tıbbi girişim	21	11	2.291 (0.954-5.500)	.061
cerrahi operasyon	12	2	6.923 (1.459-32.852)	.006
antibiyotik kullanımı	27	12	3.281 (1.394-7.721)	.006
Cerrahi / tıbbi girişim	15	4	4.479 (1.365-14.701)	.009
Cerrahi operasyon	6	1	6.133 (0.710-52.998)	.114 <sup>#</sup>
Üriner katater	23	9	3.468 (1.393-8.635)	.006
Santral venöz katater	8	0	2.119 (1.701-2.640)	.006 <sup>#</sup>
Mekanik ventilasyon	9	0	2.119 (1.701-2.640)	.003 <sup>#</sup>
APACHE-II skoru (medyan)	8	6		.037 <sup>§</sup>
Nozokomiyal infeksiyon	18	0	2.424 (1.866-3.149)	< .001
Yatış günü (medyan)	2	2		.142
Yattığı klinik				
YBÜ	6	0	2.044 (1.659-2.519)	.027 <sup>#</sup>
Dahili klinikler	16	22	0.519 (0.228-1.184)	.117
Cerrahi klinikler	9	17	0.378 (0.149-0.962)	.038
İnfeksiyon kliniği	20	8	3.145 (1.221-8.099)	.015

\*Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için)

§Mann-Whitney U testi (ortalama değerler için)

#Fisher kesin olasılık testi

APACHE II skoru karşılaştırıldığında, çalışma grubunda daha yüksek olduğu görüldü (6'ya karşılık 8, p=0.037). Her iki grupta da etkenler izole edildiğinde medyan yatış günü 2 idi.

Hastaların yattığı klinikler karşılaştırıldığında; yoğun bakım ünitesi (0'a karşılık % 11.8, OR=2.044, p=0.027), cerrahi klinikler (%36,2'ye karşılık %17.6, OR=0.378, p=0.038) ve infeksiyon hastalıkları kliniği (%17'ye karşılık %39.2, OR=3.14, p=0.015) GSBL üretimi için anlamlı farklılık gösterirken infeksiyon hastalıkları dışındaki dahili klinikler anlamlı fark göstermedi (p>0.05).

**Tablo 5. GSBL üreten (çalışma gurubu) ve üretmeyen (kontrol gurubu) GN basil izole edilen hastalarda infeksiyon odağı, mikroorganizma ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.**

	Çalışma n=51	Kontrol n=47	OR (%95 CI)	p*
Klinik değerlendirme				
İnfeksiyon / kolonizasyon	45 / 6	47 / 0	0.498 (0.397-0.603)	.027 <sup>#</sup>
İnfeksiyon odağı				
Üriner sistem	34	37		
Alt solunum yolları	6	0		
Yara / yumuşak doku	7	6		
Kan	8	5		
Diğer	0	1		
Mikroorganizma				
<i>E.coli</i>	41	39		
<i>Klebsiella spp.</i>	2	1		
Diğer	8	7		
Laboratuvar				
WBC (/mm <sup>3</sup> ) (medyan)	10 600	10 600		.904 <sup>&amp;</sup>
CRP (mg/dl) (medyan)	101	62		.006 <sup>&amp;</sup>
ESH (mm/saat) (medyan)	76	38		.002 <sup>&amp;</sup>

\*Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için)

<sup>&</sup>Mann-Whitney U testi (ortalama değerler için)

<sup>#</sup>Fisher kesin olasılık testi

Çalışma grubunda *Escherichia coli* % 80.3, *Klebsiella spp.* % 3.9 ve diğer GN basiller % 15.6 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise dağılım; *E.coli* % 82.9, *Klebsiella spp.* % 2.1 ve diğer GN basiller % 14.8 şeklinde idi. Her iki grupta tespit edilen infeksiyon / kolonizasyon odağının dağılımı ve infeksiyon parametreleri tablo 5’de görüldüğü gibiydi. En sık odak her iki grupta da üriner sistem idi. Hastaların infeksiyon parametrelerini değerlendirdiğimizde çalışma grubunda CRP (62’ye karşılık 101, p<0.05) ve ESR (38’e karşılık 76, p<0.05) değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

Hastaların klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması tablo 6’da görüldüğü gibidir. Klinik yanıtın çalışma grubumuzda daha geç olduğu ve bunun anlamlı bir fark oluşturduğu görüldü (p=0.001). Ateş yanıtı ve mikrobiyolojik yanıt her iki grupta da aynı idi. Her iki grubun mortalitesi karşılaştırıldığında da GSBL üreten GN basil ile infekte grubun daha mortal seyrettiği görüldü (p=0.027).

**Tablo 6. GSBL üreten (çalışma gurubu) ve üretmeyen (kontrol gurubu) GN basil izole edilen hastaların klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması.**

	Çalışma n=51	Kontrol n=47	OR (%95 CI)	P*
Klinik sonuç:				
tam yanıt	36	46		
kısmi yanıt	10	1		
yanıt yok	1	0		
belirsiz	4	0		
Ateş yanıtı (gün, medyan)	2	2		.485 <sup>§</sup>
Klinik yanıt (gün, medyan)	3	2		.001 <sup>§</sup>
Mikrobiyolojik sonuç:				
kesin yanıt	43	47		
olası yanıt	3	0		
yanıt yok	0	0		
belirsiz	5	0		
Mikrobiyolojik yanıt (gün, medyan)	3	3		.587 <sup>§</sup>
Mortalite	6	0	2.044 (1.659-2.519)	.027 <sup>#</sup>
Tekrar hospitalizasyon	1	0	1.940 (1.600-2.353)	1.000 <sup>#</sup>
Tedavi süresi (gün, medyan)	14	10		.002 <sup>§</sup>

\*Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için)

<sup>§</sup>Mann-Whitney U testi (ortalama değerler için)

<sup>#</sup>Fisher kesin olasılık testi

Hastaların antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması tablo 7’de görülmektedir. Önceden antibiyotik kullanım öyküsü (OR=3.281, p=0.006) çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yarattı. Bu farklılık, kinolon kullanım öyküsünden kaynaklanmaktaydı (p=0.04). Ancak kinolon dışındaki antibiyotik gruplarının kullanımı, özellikle beta-laktam antibiyotik kullanımı çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak GSBL üretimi açısından farklılık yaratmadı (p > 0.05).

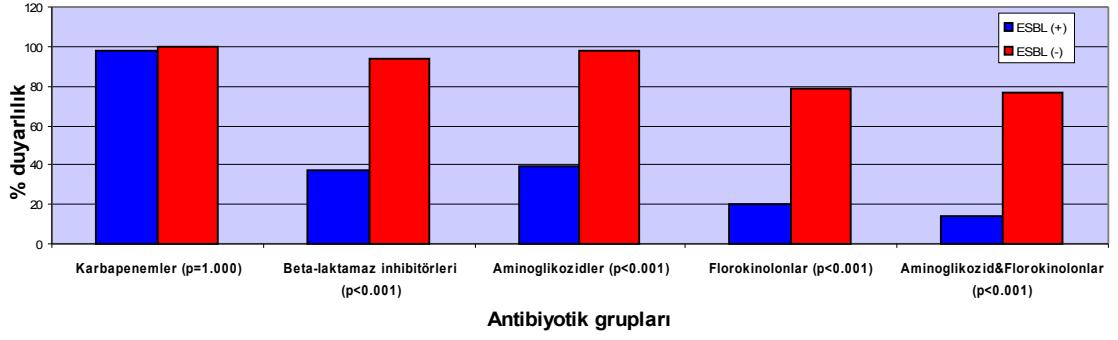
**Tablo 7. GSBL üreten (çalışma gurubu) ve üretmeyen (kontrol gurubu) GN basil izole edilen hastaların antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması.**

	Çalışma n=51	Kontrol n=47	OR (%95 CI)	p*
Antibiyotik kullanımı	27	12	3.281 (1.394-7.721)	.006
β-laktam kullanımı	13	7	1.955 (0.705-5.424)	.193
Kinolon kullanımı	12	4	3.308 (0.985-11.112)	.044
Aminoglikozid kullanımı	1	0		1.000 <sup>#</sup>

\*Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için)

<sup>#</sup>Fisher kesin olasılık testi

GSBL üreten izolatların GN etkinlik için kullanılan diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının anlamlı düzeyde azaldığı direncin genelde çoklu direnç şeklinde ortaya çıktığı saptandı (p<0.05). Karbapenemler her iki grupta saptanan benzer duyarlılıkları ile bu genellemenin dışında kaldı (Şekil 3).



**Şekil 3. GSBL üreten (çalışma gurubu) ve üretmeyen (kontrol gurubu) GN basil izolatlarının test edilen diğer antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıkları (%).**

GSBL üretiminde rolü olduğu düşünülen ve tek değişkenli istatistiksel analizimizde anlamlı bulunan bazı risk faktörleri ve parametreler çok değişkenli ileri analize alınarak karşılaştırıldı (Tablo 8). Bu ileri analiz sonucunda; üriner kateter varlığı (p=0.02) ve APACHE II skoru yüksekliğinin (p=0.025) GSBL üretimi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu ortaya kondu.

**Tablo 8. GSBL üreten (çalışma gurubu) ve üretmeyen (kontrol gurubu) GN basil izole edilen hastalara ait anlamlı risk faktörlerinin çok değişkenli ileri analizi .**

	Çalışma n=51	Kontrol n=47	OR (%95 CI)	p*
Erkek cinsiyet	25	13	0.753 (0.193-2.943)	.683
Malignite	15	5	0.155 (0.023-1.054)	.057
Renal yetmezlik	13	4	0.268 (0.034-2.094)	.210
Son 6 ay içinde				
hastanede yatış	20	5	0.169 (0.025-1.140)	.068
cerrahi operasyon	12	2	0.403 (0.044-3.666)	.420
antibiyotik kullanımı	27	12	0.408 (0.098-1.705)	.219
Cerrahi / tıbbi girişim	15	4	0.337 (0.053-2.152)	.250
Üriner katater	23	9	0.141 (0.027-0.732)	.020
Santral venöz katater	8	0	0.872 (0.000- )	1.000
Mekanik ventilasyon	9	0	0.000 (0.000- )	.999
APACHE-II skoru (medyan)	8	6	0.809 (0.673-0.974)	.025
Nozokomiyal infeksiyon	18	0	0.000 (0.000- )	.998
YBÜ'nde yatış	6	0	218.252 (0.000- )	1.000

\*Lojistik regresyon analizi

## TARTIŞMA

Günümüzde antibiyotik kullanımının artışı ile birlikte her geçen gün geliştirilen molekül sayısı da artmaktadır. Bunun doğal bir sonucu olarak mikroorganizmalar da yeni direnç mekanizmaları geliştirmektedir. Özellikle 1981’de oksiminino-beta-laktam ajanların kullanıma girmesinden sonra ilk defa 1983’de Almanya’da bir *Klebsiella pneumoniae* suşunun ürettiği SHV-2 enziminin saptanması ile ortaya çıkan ve daha sonra dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı GN basillerin ürettiği, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere direnç göstermeleri sebebiyle GSBL olarak tanımlanan enzimler tedavide oluşturdukları sorunlar nedeniyle günümüzde halen önemini korumaktadır (43,44,45,46,47). Yıllar içinde hem sayıları hem de merkezlerdeki görülme oranlarında dikkati çeken direnç artışı üzerine, bu artışın önüne geçecek tedbirleri belirlemek amacıyla hazırlayıcı risk faktörlerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan biri olan bizim çalışmamızda; erkek olma, malignite, önceden hastaneye yatış, YBÜ’nde yatış, geçirilmiş cerrahi operasyon, önceden antibiyotik kullanımı (özellikle kinolon), hastaya yapılan enstrümantasyonlar (üriner kateter, santral venöz kateter, mekanik ventilasyon), yüksek APACHE II skoru GSBL üretiminde bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

En çok üzerinde durulan ve önemi gösterilen risk faktörü önceden antibiyotik kullanımı olmuş ve ilk çalışmalar özellikle artan genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler başta olmak üzere florokinolon, trimetoprim/sülfometaksazol ya da aminoglikozid gibi farklı gruptan antibiyotik kullanımı ile direnç arasında ilişki olduğunu göstermiştir (48). Çalışmamızda GSBL üretiminde önceden antibiyotik kullanımının ( $p=0.006$ ) önemli bir rol oynadığı tespit edildi, ancak beta-laktam antibiyotikler değil de, florokinolon kullanımının anlamlı farklılık yarattığı sonucuna varıldı. GSBL üretimi ile florokinolon direnci arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Lautenbach ve arkadaşlarının florokinolon direnci gelişmesinde rolü olan risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada, GSBL üretimi çalışma grubunda % 25.2, kontrol grubunda ise % 4.3 oranında saptanmıştır (49). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada florokinolon dirençli *E.coli* suşları arasında GSBL üretiminin duyarlı suşlara göre belirgin olarak daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (50). Peterson ve arkadaşlarının Türkiye’den de bir üniversite hastanesini içine alan çok merkezli çalışmasında, siprofloksasin dirençli 25 *K.pneumoniae* izolatının 15 (%60)’inde GSBL üretimi saptanırken 427 florokinolon duyarlı *K.pneumoniae* izolatından sadece 68 (%16)’i GSBL pozitif olarak saptanmıştır (51). 2004

yılında hastanemizde yapılan florokinolon direncinin gelişimine katkıda bulunan risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada da, GSBL üretimi florokinolon dirençli suşlarda % 36 iken florokinolon duyarlı suşlarda ise % 6 olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Tüm bu çalışmaların ortaya koyduğu GSBL ve florokinolon direnç birlikteliği, hem florokinolonların beta-laktam ajanlar kadar sık kullanılması hem de GSBL kodlayan genleri taşıyan plazmidlerde çoklu direnç genlerinin de birlikte bulunarak hastadan hastaya aktarılması ile açıklanabilmektedir (48).

Philadelphia Çocuk Hastanesinde yapılan kan akımı infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında GSBL üretimi açısından risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı anlamlı bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (52). Çocuklarda beta-laktam grubu antibiyotik kullanımının daha fazla olması, kinolon grubu antibiyotiklerin kullanılmaması gibi nedenlerle GSBL üretiminde sefalosporin kullanımı daha önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da çocuk yaş grubundan elde edilen izolatların florokinolonlara hassas olduğu tespit edildi.

Çeşitli çalışmalar altta yatan hastalık varlığının GSBL üretimine katkıda bulunduğunu göstermektedir (48,52,53,54). Lautenbach'ın ve Kanafani'nin çalışmalarında altta yatan hastalıklardan sadece malignite GSBL üretimine katkıda bulunan bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (48,54). Bunlara benzer şekilde bizim çalışmamızda da alta yatan hastalıklardan sadece malignite, GSBL üretimi açısından anlamlı bir farklılık yaratmıştır. Bu grup hastaların sık sık hastaneye yatışı, sık antibiyotik kullanımı, tekrarlayan infeksiyonlara ve kateterizasyonlar gibi invaziv işlemlere maruz kalmaları GSBL üreten etkenlerle karşılaşma riskini arttırmaktadır.

Diğer benzer çalışmaların ortaya koyduğu gibi çalışmamızda üriner kateterizasyon, santral venöz kateterizasyon, mekanik ventilasyon gibi enstrümantasyonlar anlamlı risk faktörleri olarak tespit edildi (52,53). Önceden hastaneye yatış, geçirilmiş cerrahi operasyon, YBÜ'nde yatış öyküsü de anlamlı bulundu. İlginç olarak çalışmamızda infeksiyon hastalıkları kliniğinde yatış GSBL üretiminde bir risk faktörü olarak görülmekle birlikte bunun gerçek sebebi; hastaların diğer kliniklerde yatmış, opere olmuş veya yukarıdaki risk faktörlerinden herhangi birine maruz kalıp bunun sonucunda ortaya çıkan infeksiyöz komplikasyonların tedavisi için bu kliniğe yatmış olmalarıdır. Bir başka deyişle, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği dışında gelişmiş nozokomiyal infeksiyonların idame tedavisi için bu klinikte izlenirken çalışmaya alınan hastalar bu grubu oluşturmaktadır. İnfeksiyon Hastalıkları servisinde yatan ve başka bir risk faktörü bulunmayan hiçbir hasta yoktur. Tüm bu anlamlı risk faktörlerini (enstrümantasyon, önceden hastaneye yatış,

cerrahi operasyon gibi) bir araya getirdiğimizde nozokomiyal infeksiyon gelişimine zemin hazırlayan faktörleri görmek mümkündür. Bu durum, hastane ortamının ve bu ortamda yapılan girişimlerin GSBL yayılımı için ne büyük bir tehlike oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Antibiyotik kullanımının GSBL oluşumu için anlamlılığı da göz önünde bulundurulursa hastanede yatan hastalara endikasyonsuz veya uygun olmayan antibiyotik kullanımının da sınırlandırılması gerekmektedir.

İzole edilen suşların çoğunun idrar olması, üriner kateterizasyonun anlamlı bir risk faktörü olması, hastalara çoğu kez florokinolon reçete edilmiş olması, ürolojik patolojisi olan hastaların uzun süreli hastane takibinde olmaları bu hastaların önemli bir risk grubu olduğunu göstermektedir. Yine bu hastaların nosokomiyal infeksiyon açısından da riskleri daha fazla olmaktadır.

Özellikle üriner infeksiyonlardan ve kolonizasyonlardan izole edilen GN basillerde saptanan GSBL direnci sıklığı yanıltıcı olmamalıdır. Çünkü kültür alınan olgular genelde ya diğer ajanlara dirençli ya da rekürren olgulardır. Toplum kökenli olgularda direncin bu boyutta olduğunu düşünmek yanıltıcı olacaktır (42). Bununla birlikte bizim çalışmamızda toplum kökenli bir olguda GSBL pozitif *E.coli* izole edildi. Bu vakamızda daha önceden antibiyotik kullanımı, hastanede yatış, cerrahi girişim gibi hiçbir komorbid durum söz konusu değildi. Bu durum da bize yakın gelecekte toplumdan kazanılmış GSBL pozitif GN basil izolasyonunun artabileceği yönünde sinyal vermektedir.

Bizim çalışmamızda GSBL üreten ve üretmeyen suşlarla infeksiyonlara bağlı mortalite oranları karşılaştırıldığında da iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Daha önceden yapılan çalışmalarda da GSBL üreten GN basil ile infekte hastalarda tablonun daha mortal seyrettiği, uygun antibiyotik tedavisine en kısa sürede başlamanın mortalite ve morbiditeyi azalttığı tespit edilmiştir (39, 48,55).

GSBL direnci ve diğer antibiyotiklere karşı direnç karşılaştırıldığında GSBL üreten suşların diğer antibiyotiklere karşı belirgin olarak daha fazla direnç gösterme eğiliminde olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da GSBL üreten suşların karbapenemler dışındaki çalışılan diğer antibiyotik gruplarına karşı da dirençli olduğu tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Bu durum GSBL üretiminden sorumlu genlerle diğer dirençlerden sorumlu genlerin aynı plazmidlerle aktarıldığının bir göstergesi olabilir.

Florokinolonlar GSBL üreten GN basiller ile gelişen infeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin ardından kullanılabilen en ideal ikinci seçenek antibiyotik olarak değerlendirilmektedir (56). Ancak çalışmamızda kinolon direncinin anlamlı düzeyde yüksek olması nedeniyle kinolonların GSBL pozitif GN basillerde alternatif tedavi olma

gücünü kaybetmesine yol açmakta, uygunsuz kinolon kullanımının durdurulmasına yönelik çalışmalar için uyarıcı olmaktadır (42).

## SONUÇ

Hastalara ait bazı klinik özelliklerin ve çeşitli risk faktörlerinin GN bakterilerde GSBL üretimine zemin hazırladığı bir gerçektir. Çalışmamızda malignite varlığı, önceden hastanede yatış, geçirilmiş cerrahi operasyon, yapılan enstrümantasyonlar, YBÜ'nde yatış, yüksek APACHE II skoru, önceden antibiyotik kullanımı (özellikle kinolon) GSBL üretimine katkı sağlayan önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Görülmektedir ki; hastane ortamının kendisi ve bu ortamda yapılan girişimler GSBL üreten suşların yayılımı için kaynak oluşturmaktadır. Bu yayılımı önlemek için hastane infeksiyon kontrol tedbirlerine titizlikle uyulması, dirençli suşların daha sık izole edildiği ve kronik hastaların takip edildiği kliniklerde ve YBÜ'lerinde, ameliyathane ve pansuman odaları gibi invaziv girişimlerin yapıldığı birimlerde sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması, hasta ile temas eden hastane personelinin el yıkayarak direnci yaymaktan kaçınması gerekmektedir. GSBL üretimini önlemek için de her şeyden önce hastanede yatan hastalara doğru endikasyonda antibiyotik kullanılması için büyük bir titizlik gösterilmesi; özellikle uzun süreli takip edilen kronik hastalarda infeksiyon ve kolonizasyon ayrımı iyi yapılarak antibiyoterapiye karar verilmesi; uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir.

## ÖZET

Gram-negatif (GN) basillerin son yıllarda giderek artan GSBL üretimi nedeniyle GSBL üretimine yol açan risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla, GSBL üreten ve üretmeyen GN bakterilerin izole edildiği olgular çeşitli demografik ve klinik özellikler açısından analitik, eşleştirilmemiş, vaka kontrol yöntemi ile karşılaştırıldı. Böylelikle GSBL üretiminin mümkün olduğunca en aza indirilmesi ve etkili antibiyotik kullanımını sağlayacak verilere ulaşılmaya çalışıldı.

Şubat 2005 - Mart 2006 tarihleri arasındaki 13 aylık süre içerisinde Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen klinik materyallerden tekrar izolat olmamak kaydıyla GSBL üreten GN basil izole edilen ve klinik bilgilerine ulaşılabilen 51 olgu çalışma grubumuzu, aynı süre içinde GSBL üretmeyen GN basil izole edilen 47 olgu kontrol grubumuzu oluşturdu. Gruplar yaş, cinsiyet, izole edilen mikroorganizmanın cinsi, antibiyotik duyarlılıkları, izole edilen klinik, infeksiyon/kolonizasyon odağı, altta yatan hastalık, malignite, immunsupresif ajan kullanımı, nötropeni, steroid kullanımı, hospitalizasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, geçirilmiş operasyon, kateterizasyon, beta-laktam, kinolon, aminoglikozid ve diğer antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldı. Olgulara ait komorbid durumlardan malignite (%2,4, p=0.021), renal yetmezlik (%25.4, p=0.027), son altı ay içinde hastaneye yatış öyküsü (%39.2, p=0.001), cerrahi operasyon (%23.5, p=0.006) ve antibiyotik kullanım öyküsü (%52.1, p=0.006), kinolon kullanım öyküsü (p=0.04), nosokomial infeksiyon (p<0.001), yatış esnasında yapılan cerrahi/tıbbi girişim (%29.4, p=0.009), üriner kateterizasyon (%45, p=0.006), santral venöz kateterizasyon (%15.6, p=0.006), mekanik ventilasyon (%17.6, p=0.003), yüksek APACHE II skoru (p=0.037), yoğun bakım ünitesinde yatış (%11.7, p=0.027), cerrahi klinikler (%17.6, p=0.038), infeksiyon kliniği (%39.2, p=0.015)'nde yatış öyküsü anlamlı olarak bulundu.

Hastalara ait bazı klinik özelliklerin ve çeşitli risk faktörlerinin GSBL üretimine zemin hazırladığı bir gerçektir. Bu tür bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarla mücadelede, direncin önüne geçebilmek için antibiyotiklerin doğru endikasyonlarda kullanımı ve direnç yayılımını engellemek için de infeksiyon kontrol tedbirlerine uyulması konularında titizlik gösterilmesi büyük önem taşımaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. KLİMİK Derg 2004; 17(1): 47-9.
2. Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Micr Rev 2001;14:933-51.
3. Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria. Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clin Inf Dis 2001;32:1085-9.
4. Steward CD, Rasheed JK, Hubetr SK, et al. Characterization of clinical isolates of Klebsiella pneumoniae from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended spectrum beta-lactamase detection methods. J Clin Microbial 2001;39(8):2864-72.
5. Sanders CC, Sanders WE Jr. Beta-lactam resistance in gram negative bacteria: global trends and clinical impact. Clin Inf Dis 1992;15:829-39.
6. Procop GW, Tuohy MJ, Wilson DA, Williams D, Hadziyannis E, Hall GS, Cross-class resistance to on beta-laktam antimicrobials in extended spektrum beta-lactamase producing Klebsiella pneumoniae. Am J Clin Pathol 2003;120(2):265-7.
7. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2002: 182-93.
8. Sarı H. Karbapenemlere dirençli gram-negatif basil izolatlarında imipenem-EDTA / meropenem-EDTA disk yöntemi ve modifiye hodge testi ile metallo-beta- laktamaz varlığının araştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul 2005.
9. Kfoury JNS, Araj GF. Recent development in B-lactamases and extended spektrum B-lactamases. British Journal Medicine 2003;327:1209-13
10. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2005:253-70.
11. Chambers HF. Penicillins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2005:281-93.
12. Harold C, Neu MD. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. Am J Med 1985;(Suppl 2A):2-13.

13. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 489-95.
14. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002; 11(4): 529-44.
15. Endtz HP, Dijk WC, Verbrugh HA and Mustin Study Group. Comparative in vitro activity of meropenem against selected pathogens from hospitalized patients in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 149-56.
16. Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(Suppl A): 1-17.
17. Friedrich WL, Burgess D, Warkentin D, Bosso J. Comparative in vitro pharmacodynamics of imipenem and meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(4): 904-8.
18. Livermore DM. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1991; (Suppl 78): 7-16.
19. Pool K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2200-23.
20. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33.
21. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-84.
22. Gür D. Hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfek Derg* 1997;1: 38-45.
23. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 19-45.
24. Yuluğ N. Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi. *ANKEM Derg* 1997; 11: 205-7.
25. Livermore DM. Beta-lactamase mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl D): 24-41.
26. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 281-94.

27. Vahapođlu H, Hall LM, Mülazımođlu L, et al. Resistance to extended spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. *J Med Microbiol* 1995; 43: 294-9.
28. Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalın HE. OXA-11, an extended spectrum variant of OXA-10 (PSE-) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1637-44.
29. Gür D. Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar. In: Ulusoy S.(ed) Beta laktamazlar ve klinik önemi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005, 70-84.
30. Stürenburg E, Mack D. Extended spektrum beta lactamases: İmplications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control. *J Infect* 2003; 47: 279-95.
31. Gür D. ESBL'lerin genel özellikleri ve ESBL tipleri. In: Ünal S, Vahabođlu H, Leblebiciođlu H, Öztürk R, Köksal İ.(eds). Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar; Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 5-13
32. Welthagen GF, Poirel L, Nordman P. Ambler class A extended-spektrum B-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: Novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;45:183-9
33. Livermore DM. Beta lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 39: 1211-33.
34. Nordman P, Guibert M. Extended spektrum beta lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology* 1998; 42 :128-31.
35. Aubert D, Poirel L, Chevalier J, Leotard S, Pages JM. Oxacillinase-mediated resistance to cefepime and susceptibility to ceftazidime in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents Chemother* 2001; 45: 2615-20.
36. Bonnet R. Growing group of extended spektrum beta lactamases: The CTX-M enzymes. *Antimicrobial Agents Chemother* 2004; 48: 1-14.
37. Gülay Z. ESBL'lerin tanı yöntemleri. In: Ünal S, Vahabođlu H, Leblebiciođlu H, Öztürk R, Köksal İ.(eds). Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 13-26.
38. Akova M. Genişletilmiş spektrumlu Beta-laktamazlar ve klinik önemi. In: Ulusoy S, Leblebiciođlu H, Arman D.(eds) Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 85-95.
39. Ramphal R, Ambrose PG. Extended spektrum beta-lactamases and clinical outcomes: Current data. *Clin Inf Dis* 2006; 42: 164-72.

40. Kang C, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim C. Bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamases producing *E.coli* and *K.pneumoniae*: Risk factors for treatment outcome with special emphasis on antimicrobial. *Antimicrobial Agents Chemother* 2004; 48(12): 4574-81.
41. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended spectrum beta-lactamases producing *E.coli* and *K.pneumoniae*. *Clin Inf Dis* 2001; 33: 1288-94.
42. Balkan İİ, Gençer S, Batirel A, Özer S. Florokinolonlara karşı direnç gelişimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin analizi. *Flora Derg* 2005; 10(2): 65-73.
43. Knothe E, Shah P, Kremery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transfereble resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefomandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11: 315-7.
44. Sirot D, Sirot J, Labia R, et al. Transfereble resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 :323-34.
45. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, et al. Transfereble enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987; 2: 302-6.
46. Quinn JP, Miyashiro D, Sahm D, Flamm R, Bush K. Novel plazmid-mediated beta-lactamase (TEM-10) conferring selective resistance to ceftazidime and aztreonam in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1451-6.
47. Jacoby GA, Medeiros AA, O'Brien TF, Pinto ME, Jiang J. Broad-spectrum transmissible beta-lactamases. *N Engl J Med* 1989; 33: 1451-6.
48. Lautenbach E, Patel BJ, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1162-71.
49. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, et al. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *E.coli* and *K. pneumoniae* infections. *Arch Intern Med* 2002; 2469-77.
50. Tolun V, Küçükbasmacı Ö, Törümküney D, Çatal C, Anđ M. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended spectrum beta-lactamase-production in *E.coli* and *Klebsiella* strains. *Clin Microb Infect* 2004; 10(1): 72-5.

51. Peterson DL, Mülazımođlu L, Casellas LM, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum beta-lactamase-production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing pneumoniae. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 473-8.
52. Zaoutis ET, Goyal M, Chu JH, et al. Risk factors for outcomes of bloodstream infection caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *E.coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005; 115: 942-49.
53. Pena C, Gudiol C, Tubau F, et al. Risk factors for acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing *E.coli* among hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 279-84.
54. Kanafani ZA, Sibai AM, Araj GF, Kanan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing organisms: A case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Association for professionals in infection control and epidemiology* 2005: 326-32.
55. Kim KY, Pai H, Lee HJ, et al. Bloodstream infections by extended spectrum beta-lactamase-producing *E.coli* and *K.pneumoniae* in children: Epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002: 1481-91.
56. Çetin BD, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E. Hastane infeksiyonu etkeni gram (-) çomaklarda GSBL üretimi ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfek Derg* 2002; 16(4): 463-70.