

# KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) SIKLIĞI\*

Mu'tazz AL-MUHTASEB, Arif KAYGUSUZ

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

## ÖZET

28 Ocak 2007-6 Ocak 2008 arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin çeşitli kliniklerinden gönderilen kan kültürlerinden üretilen 59 *Escherichia coli* suşunun 20'sinin (% 34), 41 *Klebsiella pneumoniae* suşunun 10'unun (% 24), GSBL oluşturduğu saptanmıştır.

GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına *in-vitro* en etkili antibiyotikler olarak sırasıyla imipemen (% 100 ve % 100), sefoperazon+sulbaktam (% 90 ve % 70) ve piperasilin+tazobaktam (% 65 ve % 50) bulunmuştur. GSBL üreten suş sıklığı genel cerrahi servisinde yatan hastalarda % 53, acil dahiliye servisinde yatan hastalarda % 20 olarak bulunmuştur.

Bu bulgular hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu oranların düşürülmesi için çalışmaların başlatılması gereği ortaya çıkmıştır.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, *Escherichia coli*, GSBL, kan kültürü, *Klebsiella pneumoniae*

## SUMMARY

### The Frequency of Extended-spectrum Beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Blood Cultures

Between January 2007 and January 2008, 20 out of the 59 *E.coli* (34 %), and 10 out of the 40 *K.pneumoniae* strains (24 %) isolated from blood samples sent from different clinics, were found to be ESBL producers.

The most effective antibiotics against ESBL producing *E.coli* and *K.pneumoniae* were imipenem (100 % and 100 %), cefoperazone+sulbactam (90 % and 70 %) and piperacilin+tazobactam (65 % and 50 %), respectively. Incidence of the ESBL producing bacteria were found to be 53 % in surgical ward and 20 % in internal emergency unit.

These findings prove that incidence of ESBL producing *E.coli* and *K.pneumoniae* strains isolated from blood samples is high at our hospital. Studies are needed to decrease the incidence of these bacteria.

**Keywords:** antibiotic resistance, blood culture, ESBL, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

## GİRİŞ

Gram negatif çomaklarla oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenek olan 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere karşı direnç sağlayan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), tüm dünyada yaygındır ve en sık hastanede yatmakta olan hastalardan izole edi-

len *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında saptanmaktadır<sup>(2,4,6,9,15,19,25,27,28,32,39)</sup>. Ülkemizde GSBL sıklığını araştıran çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda hastanede yatan hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarının yaklaşık 1/4'ünde ve *Klebsiella* suşlarının da yaklaşık 1/3'ünde GSBL saptanmaktadır<sup>(15,17,18)</sup>. Bununla birlikte kan kültürlerinden izole edilen bakteriler-

**Yazışma adresi:** Arif Kaygusuz, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL  
Tel.: (0212) 414 30 79

e-posta: kaygusuz@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 21.07.2008, revizyon kabulü: 24.09.2008

\*2008 yılında M.Al-Muhtaseb tarafından yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur (Danışman A. Kaygusuz)

lerdeki GSBL oranları konusundaki çalışmalar yetersizdir.

GSBL yapan suşlar beta-laktam dışı birçok antibiyotige de dirençli bulunabildiklerinden, sebep oldukları infeksiyonların tedavisi zor ve masraflıdır<sup>(22,31,32)</sup>. Bu nedenle hastanelerde GSBL yapan bakteriler ve sıklıklarının düzenli olarak izlenmesi ve bu suşların hastanelerde yatan hastalar arasında yayılmasının önlenmesi gerekmektedir<sup>(32,39)</sup>. Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yatmakta olan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL sıklıkları ile bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışmada kullanılan bakteriler ve identifikasyonları

28 Ocak 2007-6 Ocak 2008 arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin çeşitli kliniklerinden gönderilen kan örneklerinin kültürü, BacT/ALERT (bioMerieux) otomatize sistemi ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Bu sistemde üreme saptanan kan örneklerinden, koyun kanlı jeloz, çikolatamsı jeloz ve MacConkey besiyerlerine ekilmiş ve bakterilerin saf kültürleri elde edilmiştir. Üreyen bakterilerin bir kısmı Anabilim Dalı'mızda yapılan rutin testlerle, bir kısmı da Vitek-2 (bioMerieux) ile tanımlanmıştır. Rutin yöntemlerle yapılan tanımlamalar, TSI agar (BBL), LIA agar (BBL), MIO agar (Difco), Simmon's sitrat agar (BBL), Unat'ın D besiyeri, Christensen üre agar (BBL) besiyerleri kullanılarak tekrarlanmıştır<sup>(14,38)</sup>. *E.coli* ve *K.pneumoniae* olarak tanımlanan suşların saf kültürleri -70°C'de saklanmıştır.

Hastanemiz otomasyon sistemindeki verilerden, hastaların bilgilerine ulaşılmış ve her hastanın sadece bir suşu çalışmaya alınmıştır.

### Antibiyotiklere duyarlılığın araştırılması

İzole edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları tablo 3'de bulunan antibiyotik diskleri ile CLSI önerilerine göre araştırılmıştır<sup>(8)</sup>. Sonuçlar CLSI önerilerine göre yorumlanmıştır<sup>(8)</sup>. Sefoperazon+sulbaktam sonucu Barry ve Jones<sup>(1)</sup> tarafından önerilen kriterlere göre yorumlan-

mıştır. Kalite kontrol suşları olarak *E.coli* ATCC 25922 ve *E.coli* ATCC 35218 kullanılmıştır<sup>(8)</sup>.

### GSBL saptanması

GSBL tarama ve doğrulama testleri CLSI önerilerine göre disk difüzyonu ile yapılmıştır<sup>(8)</sup>. CLSI önerilerine göre disk difüzyonu ile yapılan duyarlılık deneylerinde sefotaksim zon çapı <27 mm ve/veya seftazidim zon çapı <22 mm bulunan GSBL şüpheli suşlarla, Vitek-2 ile GSBL pozitif bulunan suşlarda, sefalosporin+klavulanik asit kombinasyon diskleri ile doğrulama testi yapılmıştır. Doğrulama testinde şüpheli suşlar hem sefotaksim hem de seftazidim ile tek başına ve klavulanik asit ile birlikte test edilmiş ve zon çapının klavulanik asitli kombinasyonlar ile ≥5 mm artması GSBL olarak değerlendirilmiştir<sup>(8)</sup>. Pozitif kontrol olarak *K.pneumoniae* ATCC 700603 suşu, negatif kontrol olarak *E.coli* ATCC 25922 suşu kullanılmıştır<sup>(8)</sup>.

### İstatistik hesaplamalar

İstatistik hesaplamalar  $\chi^2$  testi ile ve SPSS programının 15. Windows sürümü kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Kan kültürlerinde *E.coli* veya *K.pneumoniae* üremesi olan toplam 100 hastaya ait sonuçlar topluca tablo 1'de gösterilmiştir. Üretilen 59 *E.coli* suşunun 20'sinin (% 34), 41 *K.pneumoniae* suşunun da 10'unun (% 24) GSBL oluşturduğu saptanmıştır.

GSBL üreten bakterilerin % 47'si acil, % 30'u cerrahi, % 10'u yoğun bakım servislerinde bulunan hastalardan izole edilmiştir (Tablo 2).

Suşların antibiyotiklere dirençleri tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir. GSBL üreten *E.coli* suşlarına in-vitro en etkili antibiyotikler olarak imipenem (% 100), sefoperazon+sulbaktam (% 90), amikasin (% 75) ve piperasilin+tazobaktam (% 65) bulunmuştur. *E.coli* suşlarında, imipenem, sefoperazon+sulbaktam ve amikasin dışında tablo 3'de bulunan antibiyotiklerin tamamında GSBL üreten suşlardaki direnç, GSBL üretmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarına

**Tablo 1.** Suşların izole edildiği hastaların servislere dağılımları ve GSBL oranları.

Servisler	E.coli		K.pneumoniae		Toplam
	GSBL + (%)	GSBL - (%)	GSBL + (%)	GSBL - (%)	
Genel Cerrahi	5/6		4/11 (36)		9/17 (53)
Acil Dahiliye	9/40 (22.5)		2/14 (14)		11/54 (20)
Yenidoğan Yoğun Bakım	-		2/2		2/2
Acil Çocuk Cerrahisi	-		1/1		1/1
Acil Kardiyoloji	1/1		-		1/1
Anesteziyoloji Yoğun Bakım	-		1/1		1/1
Kadın Hastalıkları ve Doğum	2/2		0/1		2/3
Acil Yoğun Bakım	1/2		-		1/2
Nöroloji	1/2		-		1/2
Üroloji	1/1		0/1		1/2
Cerrahi Yoğun Bakım	0/1		-		0/1
Fizik Tedavi	-		0/1		0/1
Göğüs Hastalıkları	0/1		-		0/1
Onkoloji	-		0/1		0/1
Yenidoğan	-		0/1		0/1
Çocuk Hastalıkları	-		0/2		0/2
Çocuk Hastalıkları Acil	-		0/2		0/2
Çocuk Cerrahisi	-		0/3		0/3
Kardiyoloji	0/3		-		0/3
<b>Toplam</b>	<b>20/59 (34)</b>		<b>10/41 (24)</b>		<b>30/100 (30)</b>

**Tablo 2.** GSBL saptanan hastaların servislere dağılımı.

Servisler	n	%
Acil Dahiliye	11	47
Acil Kardiyoloji	1	
Acil Çocuk Cerrahisi	1	
Acil Yoğun Bakım	1	
Genel Cerrahi	9	30
Yenidoğan Yoğun Bakım	2	10
Anesteziyoloji Yoğun Bakım	1	
Kadın-Doğum	2	6.6
Nöroloji	1	3.3
Üroloji	1	3.3

**Tablo 3.** GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* suşlarında antibiyotiklere duyarlılık [n(%)].

Antibiyotikler	GSBL -		GSBL +		p
	39	(66)	20	(34)	
Ampisilin	17	(44)	0		<0.001
Ampisilin+sulbaktam	24	(62)	0		<0.001
Amoksisilin+klavulanik asit	27	(69)	2	(10)	<0.001
Piperasilin+tazobaktam	34	(87)	13	(65)	<0.05
Sefoperazon+sulbaktam	36	(92)	18	(90)	-
İmipenem	39	(100)	20	(100)	-
Siprofloksasin	32	(82)	3	(15)	<0.001
Ko-trimoksazol	24	(62)	5	(25)	<0.05
Gentamisin	35	(90)	7	(35)	0.001
Amikasin	39	(100)	15	(75)	-

in-vitro en etkili antibiyotikler olarak imipenem (% 100), siprofloksasin (% 80), gentamisin ve sefoperazon+sulbaktam (% 70), amikasin ve ko-trimoksazol (% 60) bulunmuştur. *K.pneumoniae* suşlarında GSBL üretenlerde ampisilin+sulbaktam, amoksisilin+klavulanik asit, piperasilin+tazobaktam ve amikasin direnci GSBL üremeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

**Tablo 4.** GSBL üreten ve üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında antibiyotiklere duyarlılık [n(%)].

Antibiyotikler	GSBL -		GSBL +		p
	31	(76)	10	(24)	
Ampisilin+sulbaktam	18	(58)	0		0.001
Amoksisilin+klavulanik asit	23	(74)	5	(50)	<0.02
Piperasilin+tazobaktam	27	(87)	5	(50)	<0.02
Sefoperazon+sulbaktam	27	(87)	7	(70)	-
İmipenem	31	(100)	10	(100)	-
Siprofloksasin	28	(90)	8	(80)	-
Ko-trimoksazol	25	(81)	6	(60)	-
Gentamisin	28	(90)	7	(70)	-
Amikasin	31	(100)	6	(60)	<0.01

GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* suşlarında ampisilin+sulbaktam duyarlılığı diğer inhibitör duyarlılıklarından, amoksisilin+klavulanik asit duyarlılığı da piperasilin+tazobaktam ve sefoperazon+sulbaktam duyarlılığından anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 5). GSBL üreten ve üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında ampisilin+sulbaktam duyarlılığı, piperasilin+tazobaktam ve sefoperazon+sulbaktam duyarlılığından, GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarında ise ampisilin+sulbaktam duyarlılığı, amoksisilin+klavulanik asit duyarlılığından anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 5).

## TARTIŞMA

GSBL üreten bakteriler rutin testlerle duyarlı bulunsalar bile, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerle tedavide sorun çıkartırlar. Bu durum tedavi başarısızlıklarına, morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır<sup>(22,31,32)</sup>. Duyarlılık testlerinde asıl amaç antibiyotiklere direnci saptamaktır<sup>(36)</sup>. Bu nedenle rutin testlerle saptanmaları sorun olabilen GSBL üreten bakterilerin saptanması için bazı ek testler önerilmek-

**Tablo 5.** *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlılık farklarının değerlendirilmesi.

Karşılaştırılan antibiyotikler		E.coli		K.pneumoniae	
		p (GSBL -)	p (GSBL+)	p (GSBL -)	p (GSBL+)
Ampisilin+sulbaktam	Amoksisilin+klavulanik asit	-	-	-	0.01
Ampisilin+sulbaktam	Piperasilin+tazobaktam	0.002	0.001	0.01	0.01
Ampisilin+sulbaktam	Sefoperazon+sulbaktam	0.001	0.001	0.01	0.001
Amoksisilin+klavulanik asit	Piperasilin+tazobaktam	0.03	0.001	-	-
Amoksisilin+klavulanik asit	Sefoperazon+sulbaktam	0.04	0.001	-	-
Piperasilin+tazobaktam	Sefoperazon+sulbaktam	-	-	-	-

tedir<sup>(2,12,15,21,24,27,28,32)</sup>. GSBL üreten suşları saptamak için birçok yöntem bulunsa bile, çalışmamızda kullandığımız CLSI tarama ve doğrulama testleri *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *P.mirabilis* suşları için rutinde kullanılan, yapılması kolay ve en iyi standardize edilen bir testtir<sup>(8,12,27,28)</sup>.

Ülkemizde 2005 ve sonrasını kapsayan çalışmalarda GSBL oranları, kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları için sırasıyla % 22.5-40 ve % 28.4-63.7 bulunmuştur (Tablo 6). Son yıllarda kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL oranları, çalışmamızda da olduğu gibi *K.pneumoniae* suşlarından yüksek bulunabilmektedir. Bu klasik bilgilerimizle çelişir gibi görünmektedir. Ancak GSBL enzimleri 2000 yılına kadar en sık TEM ve SHV türevleri olarak *K.pneumoniae* suşlarında saptanmakta iken, bu yıldan sonra özellikle toplum kaynaklı *E.coli* suşlarında yaygınlaşan CTX-M enzimi, GSBL oranlarını *E.coli* lehine çevirmektedir<sup>(26,27,28,32,34,35)</sup>. Bu enzimler ülkemizdeki *E.coli* suşlarında da bulunmuştur<sup>(16,41)</sup>. İstanbul'da 2002-2004 yılları arasında çeşitli örneklerden izole edilen 1010 *E.coli* suşunun 61'inin GSBL ürettiği ve bunların % 87'sinde CTX-M

enzimi bulunduğu saptanmıştır<sup>(16)</sup>. Bu nedenle GSBL üreten bakteriler içinde *E.coli* suşlarının öne geçmesi, CTX-M enzimlerinin *E.coli* suşlarında yaygınlaşması ile ilişkili olabilir.

GSBL üreten bakteriler hastanelerde, özellikle yoğun bakım, hematoloji-onkoloji, üroloji, gastrointestinal cerrahi, transplantasyon ve yenidoğan servislerinde yatan hastalardan izole edilmektedir<sup>(2,21,39)</sup>. Çalışmamızda Genel Cerrahi servislerinde bulunan hastalardan izole edilen bakterilerin % 53'ünde, Acil Dahiliye servisinde bulunan hastalardan izole edilen bakterilerin de % 20'sinde GSBL saptanmıştır. GSBL üreten bakteriler en çok acil (% 47), cerrahi (% 30) ve yoğun bakım (% 10) servislerinde bulunan hastalardan izole edilmiştir. İnönü Üniversitesinde yapılan bir çalışmada<sup>(40)</sup> ise, kan kültürlerinden üretilen GSBL pozitif *E.coli* suşlarının % 37'si yoğun bakım, % 17'si gastroenteroloji servislerinde yatan hastalardan izole edilmiştir. Aynı çalışmada GSBL üreten *E.coli* oranları endokrinoloji, genel cerrahi ve üroloji servislerinin her bir için % 10.5, onkoloji, poliklinik ve acil servislerin her biri için de % 5 bulunmuştur.

GSBL üreten suşlarla sıklıkla hastane

**Tablo 6.** Ülkemizde kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL oranları.

Çalışmalar	Yıllar	Bölgeler	GSBL (%)	
			E.coli	K.pneumoniae
Zarakolu ve ark. <sup>(42)</sup>	2003-2005	Hacettepe Tıp Fakültesi	33	31
Yetkin ve ark. <sup>(40)</sup>	2005-2006	İnönü Üniv. Tıp Fakültesi	34.5	
Işık ve ark. <sup>(20)</sup>	2005-2006	Selçuk Üniv. Meram Tıp Fakültesi		63.7
Demirözü <sup>(11)</sup>	2006	1.Ankara Üniv. Tıp Fakültesi 2.Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	30.6	28.4
Çolakoğlu ve ark. <sup>(10)</sup>	2005-2007	Başkent Üniv. Tıp Fakültesi	36.8	31.2
Küçükbasmacı ve ark. <sup>(23)</sup>	2006-2007	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	37-40*	29-38*
Nazik ve ark. <sup>(29)</sup>	2006-2007	İstanbul Tıp Fakültesi	22.5	54.3
Bu çalışma	2007-2008	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	33.9	24.4

\* Sırasıyla seftazidim ve aztreonam dirençlerinden tahmin edilen oranlardır.

enfeksiyonları salgınları bildirilmektedir<sup>(39)</sup>. Bununla birlikte ülkemizde bu konuda yapılmış yeterli ölçüde ayrıntılı çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda GSBL üreten suşların, bakteriler için "altın standart" olan Pulse Field Gel Electrophoresis (PFGE) ile tipendirilmesi de planlanmıştı. Ancak buna zaman ve olanak bulunamamıştır. Bununla birlikte GSBL üreten suşların antibiyotik dirençlerine göre gruplandırılması sonucunda, hem *E.coli*, hem de *K.pneumoniae* suşlarında benzer direnç paterni olan ve aynı servisten izole edilen suşların bulunduğu görülmüştür. Bu nedenle tüm suşlar PFGE ile tanımlanmak üzere saklanmıştır.

GSBL üreten suşlar, bir ölçüde metisiline dirençli stafilokoklara benzer şekilde birçok antibiyotige dirençli bulunurlar<sup>(2,24,32)</sup>. Bu nedenle çalışmamızda GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında, beta-laktam dışı antibiyotiklere karşı anlamlı şekilde direnç artışı sürpriz değildir. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kandan izole edilen GSBL pozitif *E.coli* (% 34.5) suşlarında amikasin ve imipenem direnç bulunmamış, fakat % 29'u gentamisin, % 53'ü piperasilin+tazobaktam, % 41'i ko-trimoksazole dirençli bulunmuştur<sup>(40)</sup>. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada da kandan izole edilen GSBL pozitif *K.pneumoniae* (% 63.7) suşlarında imipenem direnç bulunmamış fakat % 28'i amikasin, % 49'u ko-trimoksazole ve % 60'ı da piperasilin+tazobaktam dirençli bulunmuştur<sup>(20)</sup>. Aynı çalışmada GSBL oluşturan suşlarda amoksisilin+klavulanik asit, piperasilin+tazobaktam, gentamisin, amikasin, siprofloksasin ve ko-trimoksazole direnç GSBL üretmeyenlere oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılması tartışmasız olan tek beta-laktam antibiyotik sınıfı karbapenemlerdir<sup>(32)</sup>. GSBL enziminden etkilenmeyen sefamisinlerin klinik kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur ve bu antibiyotiklerle tedavi sırasında permeabilite azalmasına neden olan porin kayıplarının sık olduğu bilinmektedir<sup>(32)</sup>.

GSBL üreten bakterilerin karbapenem dışı beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıklarının ve şekilde bildirileceği konusu tartışmalıdır. CLSI,

GSBL üreten bakterilerin duyarlı bulunsalar bile 3. ve 4. kuşak sefalosporinler ve aztreonama dirençli bildirilmesini önermektedir<sup>(8)</sup>. EUCAST, GSBL üreten bir bakterinin 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere veya aztreonama duyarlı bulunan sonucunun orta, orta bulunan sonucunun da dirençli olarak verilmesini önermektedir<sup>(13)</sup>.

GSBL üreten bakteriler için de CLSI, inhibitörlü beta-laktam antibiyotiklerin duyarlılık sonucunun bildirilmesini önermektedir<sup>(8)</sup>. EUCAST ise GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonların, inhibitörlü beta-laktam antibiyotiklerle tedavisi konusunun tartışmalı olduğuna dikkat çekmektedir<sup>(13)</sup>.

CLSI, ampisilin+sulbaktam, amoksisilin+klavulanik asit, tikarsilin+klavulanik asit ve piperasilin+tazobaktam ile *Enterobacteriaceae* için elde edilen sonuçların ve klinik etkinliklerinin benzer olması nedeniyle, sadece birinin duyarlılık deneyinin yapılarak sonucunun bildirilmesini önermektedir<sup>(8)</sup>. Çalışmamızda, başka çalışmalarda da olduğu gibi<sup>(24,30,33)</sup>, *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının inhibitörlere duyarlılıklarının anlamlı şekilde farklı olabileceği görülmüş ve in-vitro etkinlik klasik bilgilerle<sup>(24,33)</sup> uyumlu olarak, sefoperazon+sulbaktam > piperasilin+tazobaktam > amoksisilin+klavulanik asit > ampisilin+sulbaktam şeklinde bulunmuştur. Bununla birlikte sefoperazon+sulbaktam duyarlılığı ticari olarak bulunan 75/30 µg'lık diskle yapıldığından sonuçlarımızın yorumunda dikkatli olunmalıdır. Çünkü sefoperazon+sulbaktamın 75/30 µg'lık diskinde bulunan antibiyotik ve inhibitör miktarının bakterilerdeki antibiyotik direncini saptama için uygun olmadığı, bu diskle yüksek oranda yanlış duyarlılık (çok büyük hata) olduğu ve bu nedenle 30/20 µg'lık diskin kullanılması gerektiği gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. Sefoperazon+sulbaktamın son CLSI önerilerinde yer almaması nedeniyle<sup>(8)</sup>, sefoperazon+sulbaktam diski seçiminde ve sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

Beta-laktamaz inhibitörlerine sonradan direnç en sık *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında oluşmaktadır. Bunun en sık nedenleri küçük ve çok kopyalı plazmidler ya da güçlü promotörler nedeniyle oluşan aşırı penisilinaz yapımı, inhibitörlere dirençli TEM türevi enzimler ve/veya

permeabilite azalmasıdır. Bununla birlikte tüm inhibitörler sayılan bu direnç mekanizmalarından az ya da çok etkilenirler. Özellikle aşırı beta-laktamaz yapımı ve inhibitörlere dirençli enzimler tüm inhibitörlere direnç sağlayabilmektedir<sup>(5,7,24,30,33,37)</sup>. Tüm bu nedenlerle inhibitörlü kombinasyonlarla oluşacak çapraz direnç konularında daha ayrıntılı çalışmalara gerek olduğu açıktır. Bu çalışmalar:

1. Duyarlılık deneylerinde birden fazla inhibitörlü kombinasyonu denemek gerekir mi?
2. Birden fazla kombinasyon denendiğinde, kombinasyonlardan birine duyarlı ama diğerine dirençli bulunan bir sonuç nasıl yorumlanacaktır? sorularına yanıt bulabileceği gibi,
3. Beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonların, in-vitro duyarlı bulunsalar bile, GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde neden etkisiz kalabildiklerini de açıklayabilir.

Sonuç olarak bir yıllık süreyi kapsayan çalışmamızda, GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının hastanemizin acil, cerrahi ve yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda önemli bakteriyemi etkenleri oldukları görülmüştür. Tüm bu bulgular hastanemizde infeksiyon kontrol önlemleri, antibiyotik kullanımının kontrolü ve izolasyon önlemleri konularında daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Barry AL, Jones RN: Criteria for disk susceptibility tests and quality control guidelines for the cefoperazone-sulbactam combination, *J Clin Microbiol* 1988;26(1):13-7.
2. Bradford PA: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat, *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):933-51.
3. Bradford PA, Sanders CC: Use of a predictor panel for development of a new disk for diffusion tests with cefoperazone-sulbactam, *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(6):394-400.
4. Bush K: Extended-spectrum beta-lactamases in North America, 1987-2006, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):134-43.
5. Cantón R, Morosini MI, de la Maza OM, de la Pedrosa EG: IRT and CMT beta-lactamases and inhibitor resistance, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):53-62.
6. Cantón R, Novais A, Valverde A et al: Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):144-53.
7. Chaibi E, Sirot D, Paul G, Labia R: Inhibitor resistant TEM beta-lactamases: Phenotypic, genetic and biochemical characteristics, *J Antimicrob Chemother* 1999;43(4):447-58.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri editörü D Gür): Antibiyotik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları; 18. Bilgi Eki, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2008).
9. Cornaglia G, Garau J, Livermore DM: Living with ESBLs, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):1-2.
10. Çolakoğlu Ş, Turunç T, Alışkan H, Demiroğlu YZ, Timurkaynak F, Arslan H: Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılığı, "Gür D (ed): 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri" Program ve Özet Kitabı s. 220-1, Türk Mikrobiyol Cem yayını No: 57, İstanbul (2008).
11. Demiröz Z: Kan kültürlerinden izole edilen *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* ve *E.coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimi varlığının araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara (2007). [http://www.acikarsiv.gazi.edu.tr/dosya/zerrin\\_demirozu\\_tez.pdf](http://www.acikarsiv.gazi.edu.tr/dosya/zerrin_demirozu_tez.pdf)
12. Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V: Phenotypic detection of extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):90-103.
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Expert rules in antimicrobial susceptibility testing (2008). [http://www.srga.org/eucastwt/EUCAST%20Expert%20rules%20final%20April\\_20080407.pdf](http://www.srga.org/eucastwt/EUCAST%20Expert%20rules%20final%20April_20080407.pdf)
14. Farmer III JJ, Boatwright KD, Janda JM: Enterobacteriaceae: Introduction and identification, "Murray PR (ed): Manual of Clinical Microbiology, 9. baskı" kitabında s. 646-9, ASM Press, Washington (2007).
15. Göker G: Poliklinik hastaların çeşitli klinik örneklerinden etken olarak izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* cinsi bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi,

- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul (2007).
16. Gönüllü N, Aktaş Z, Kayacan ÇB et al: Dissemination of CTX-M-15 beta-lactamase genes carried on Inc FI and FII plasmids among clinical isolates of *Escherichia coli* in a university hospital in Istanbul, Turkey, *J Clin Microbiol* 2008;46(3):1110-2.
  17. Gülay Z: Gram negatif basillerde antibiyotik direnci: 2003-2005 yılında ülkemizdeki durum, "Gür D, Köksal İ, Başustaoğlu AC (eds): 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri" Program ve Özet Kitabı s. 161-76, Türk Mikrobiol Cem yayını No: 54, İstanbul (2006).
  18. Gülay Z: Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası, *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 2):66-77.
  19. Hawkey PM: Prevalence and clonality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl):159-65.
  20. Işık F, Arslan U, Tuncer İ: Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 2008;42(1):131-6.
  21. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A: Extended broad-spectrum beta-lactamase conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: Hospital prevalence and susceptibility patterns, *Rev Infect Dis* 1988;10(4):867-78.
  22. Kim YK, Pai H, Lee HJ et al: Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1481-91.
  23. Küçükbasmacı Ö, Algingil RÇ, Hamaçça Ö ve ark.: Kan örneklerinden üretilen Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37(4):201-3.
  24. Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):557-84.
  25. Livermore DM: Defining an extended-spectrum beta-lactamase, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):3-10.
  26. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M et al: CTX-M: Changing the face of ESBLs in Europe, *J Antimicrob Chemother* 2007;59(2):165-74.
  27. Moland ES, Kim SY, Hong SG, Thomson KS: Newer  $\beta$ -lactamases: Clinical and laboratory implications, Part I, *Clin Microbiol Newslett* 2008;30(10):71-7.
  28. Moland ES, Kim SY, Hong SG, Thomson KS: Newer  $\beta$ -lactamases: Clinical and laboratory implications, Part II, *Clin Microbiol Newslett* 2008;30(11):79-85.
  29. Nazik H, Öksüz L, Aktaş Gökalp A, Karayay S, Bal Kayacan Ç, Gürler N: İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, "Gür D (ed): 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri" Program ve Özet Kitabı s. 224-5, Türk Mikrobiol Cem yayını No: 57, İstanbul (2008).
  30. O'Shaughnessy EM, Fahle GA, Witebsky FG: Correlation of in vitro susceptibility results for amoxicillin-clavulanate and ampicillin-sulbactam tested against *Escherichia coli*, *J Clin Microbiol* 1997;35(7):1902-3.
  31. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A et al: Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, *J Clin Microbiol* 2001;39(6):2206-12.
  32. Pitout JD, Laupland KB: Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern, *Lancet Infect Dis* 2008;8(3):159-66.
  33. Reguera JA, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Martínez JL: Factors determining resistance to beta-lactam combined with beta-lactamase inhibitors in *Escherichia coli*, *J Antimicrob Chemother* 1991;27(5):569-75.
  34. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L et al: Bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge, *Clin Infect Dis* 2006;43(11):1407-14.
  35. Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C: The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):33-41.
  36. Sanders CC: ARTs versus ASTs: where are we going? *J Antimicrob Chemother* 1991;28(5):621-3.
  37. Sirot D, Chanal C, Henquell C, Labia R, Sirot J, Cluzel R: Clinical isolates of *Escherichia coli* producing multiple TEM mutants resistant to beta-lactamase inhibitors, *J Antimicrob Chemother* 1994;33(6):1117-26.
  38. Unat EK: Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi, Dergah Yayınları, İstanbul (1982).
  39. Warren RE, Harvey G, Carr R, Ward D, Doroshenko

- A: Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):124-33.
40. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S: Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı, *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2006;13(3):147-50.
41. Yumuk Z, Afacan G, Nicolas-Chanoine MH, Sotto A, Lavigne JP: Turkey: a further country concerned by community-acquired *Escherichia coli* clone O25-ST131 producing CTX-M-15, *J Antimicrob Chemother* 2008 (baskıda: doi:10.1093/jac/dkn181).
42. Zarakolu P, Metan G, Haşçelik G, Akova M: Hastane enfeksiyonu etkeni olarak kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz prevalansı, *Mikrobiyol Bült* 2007;41(4):579-84.