

BEŞ YILDA İZOLE EDİLEN 15434 *ESCHERICHIA COLI* VE 3178 *KLEBSIELLA* SPP. SUŞUNDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETİMİNİN YILLARA, KLİNİKLERE VE ÖRNEK TÜRLERİNE DAĞILIMI

Işın AKYAR¹, Sesin KOCAGÖZ¹, Tanıl KOCAGÖZ¹, Nevin SARIGÜZEL SAR²,
Meral GÜLTEKİN³, Serpil ERCİS⁴, Özlem ÖZEN¹, Nurten ÖZTÜRK⁵, Hilal ONAÇ⁶,
Z. Mine KABAŞ⁷

¹ Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

² Acıbadem Kadıköy Hastanesi, İSTANBUL

³ Acıbadem Labmed Antalya Laboratuvarı, ANTALYA

⁴ Acıbadem Labmed International Hospital Laboratuvarı, İSTANBUL

⁵ Acıbadem Labmed Kozyatağı Hastanesi Laboratuvarı İSTANBUL

⁶ Acıbadem Labmed Adana Hastanesi Laboratuvarı, ADANA

⁷ Acıbadem Labmed Bursa Hastanesi Laboratuvarı, BURSA

ÖZET

Son yıllarda infeksiyonlarda antimikrobiyal ajanlara direnç oranlarının arttığı gözlenmekte, bunlar arasında enterobakterilerin beta-laktam antibiyotiklere karşı geliştirdiği genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) direnci önemli bir yer tutmaktadır. GSBL varlığı sıklıkla *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında saptanmaktadır. GSBL direnci plazmidler aracılığıyla türler arasında aktarılabilen, hastanelerde salgınlar oluşturabilmekte, tedavilerin yetersiz kalmasına ve hastaların hastanede yatış sürelerinin uzamasına ve mortalite oranlarının yükselmesine yol açabilmektedir. Bu çalışmada 2004-2008 yıllarında Acıbadem Hastaneleri ve Tıp Merkezlerinden gönderilen klinik örneklerde saptanan 15434 *E.coli* ve 3178 *Klebsiella spp.* suşunun GSBL oluşturma oranlarının yıllara, kliniklere ve örnek türlerine göre dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır. *E.coli* suşlarının GSBL oluşturma oranları her yıl artış göstermiş ($p<0.01-0.001$), 2004'deki % 3.8'den 2008'de % 17.2'ye çıkmıştır. *Klebsiella* suşlarında ise 2004 ve 2005'de yakın olan oranlar 2006'da anlamlı derecede artmış (% 7.7'den % 15.7'ye, $p<0.001$), 2007 ve 2008'de yüksek düzeyde (% 16.3) devam etmiştir.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, GSBL, *Klebsiella spp.*

SUMMARY

Extended-spectrum Beta-lactamase Production in 15434 *Escherichia coli* and 3178 *Klebsiella spp.* Strains Isolated in Five Years According to Years, Departments and Clinical Samples

In recent years, extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) resistance to beta-lactam antibiotics in Enterobacteriaceae strains gained more importance in the resistance to antimicrobial agents. ESBL presence is detected often in *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* and can be transferred by plasmids among species and causes outbreaks in hospitals, therapy failure, extended hospitalization and high mortality. In this study, the aim was to investigate ESBL production rates in 15434 *E.coli* and 3178 *Klebsiella spp.* strains isolated from clinical samples in Acıbadem Hospitals and Medical Centers in regards with the years, departments and sample types during 2004-2008 years. The rates of ESBL producing *E.coli* strains have increased significantly each year ($p<0.01-0.001$), and from 3.8 % in 2004 reached to 17.2 % in 2008. For *Klebsiella spp.* strains these rates were similar in 2004 and 2005, but a significant elevation was observed in 2006 (from 7.7 % to 15.7 %, $p<0.001$) and stayed high (16.3 %) in 2007 and 2008.

Keywords: ESBL, *Escherichia coli*, extended spectrum beta-lactamase, *Klebsiella spp.*

Yazışma adresi: Işın Akyar, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Altunizade, İSTANBUL
Tel.: (0216) 544 37 27, GSM: (0532) 365 39 57
e-posta: iakyar@acibademplabmed.com.tr
Alındığı tarih: 26.11.2009, revizyon kabulü: 02.02.2010

GİRİŞ

Geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanımına girmesinden sonra SHV-1'i kodlayan genlerde tek mutasyonla oluşan, geniş spektrumlu sefalosporinleri ve penisilinleri parçalayan bir beta-laktamaz ve bunu takiben kısa sürede TEM-1 ve TEM-2 türevi olan diğer beta-laktamazlar bulunmuştur. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) veya "extended spectrum beta-lactamases (ESBL)" olarak tanımlanan beta-laktamazların temel özelliği dar ve geniş spektrumlu sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları (aztreonam) hidrolize ederek inaktive etmeleri ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) ile karbapenemleri inaktive etmeleridir. Oluşan mutasyonlar sonucunda gelişen aminoasit modifikasyonları ile yeni GSBL'ler oluşmaktadır. Bir klinik izolatta aynı anda birden çok GSBL enzimi bulunabilmektedir. GSBL'ler klonal yayılım veya konjugatif plazmid transferi ile diğer mikroorganizmalara direnci aktarabilmektedirler^(13,18). Dirençli suşlarla salgınların en önemli nedeni bu direnç aktarımıdır⁽²⁾.

GSBL üreten mikroorganizmalarla infekte olan hastaların çoğunun durumu ciddidir. Bu hastaların hastanede veya yoğun bakımda uzun süreli yatmış, invazif ya da intravasküler girişimlerde bulunmuş, altta yatan hastalığı (malignite, kalp yetmezliği) olan, mekanik ventilasyon uygulanmış, idrar kateteri, gastrotomi, jejunostomi ya da nazogastrik sondası olan, hemodiyalize giren, dekübit ülseri gelişmiş hastalar olduğu, geçirilmiş operasyon ve önceden antibiyotik kullanım öyküleri bulunduğu dikkati çekmektedir. GSBL üreten mikroorganizmalarla infeksiyon riski en fazla yoğun bakım ünitelerinde bulunmaktadır^(5,10,17). GSBL üreten bakterilerin sık görüldüğü infeksiyonlar arasında üriner sistem infeksiyonları, sepsis, pnömoni, karın içi apse, peritonit, kolanjit, kateter infeksiyonu, sinüzit, menenjit bulunmaktadır.

Bu çalışmada kurumlarımızda izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının 5 yıllık bir dönem içerisinde GSBL oluşturma oranlarının yıllara, kliniklere ve örnek türlerine göre dağılımı incelenmiştir.

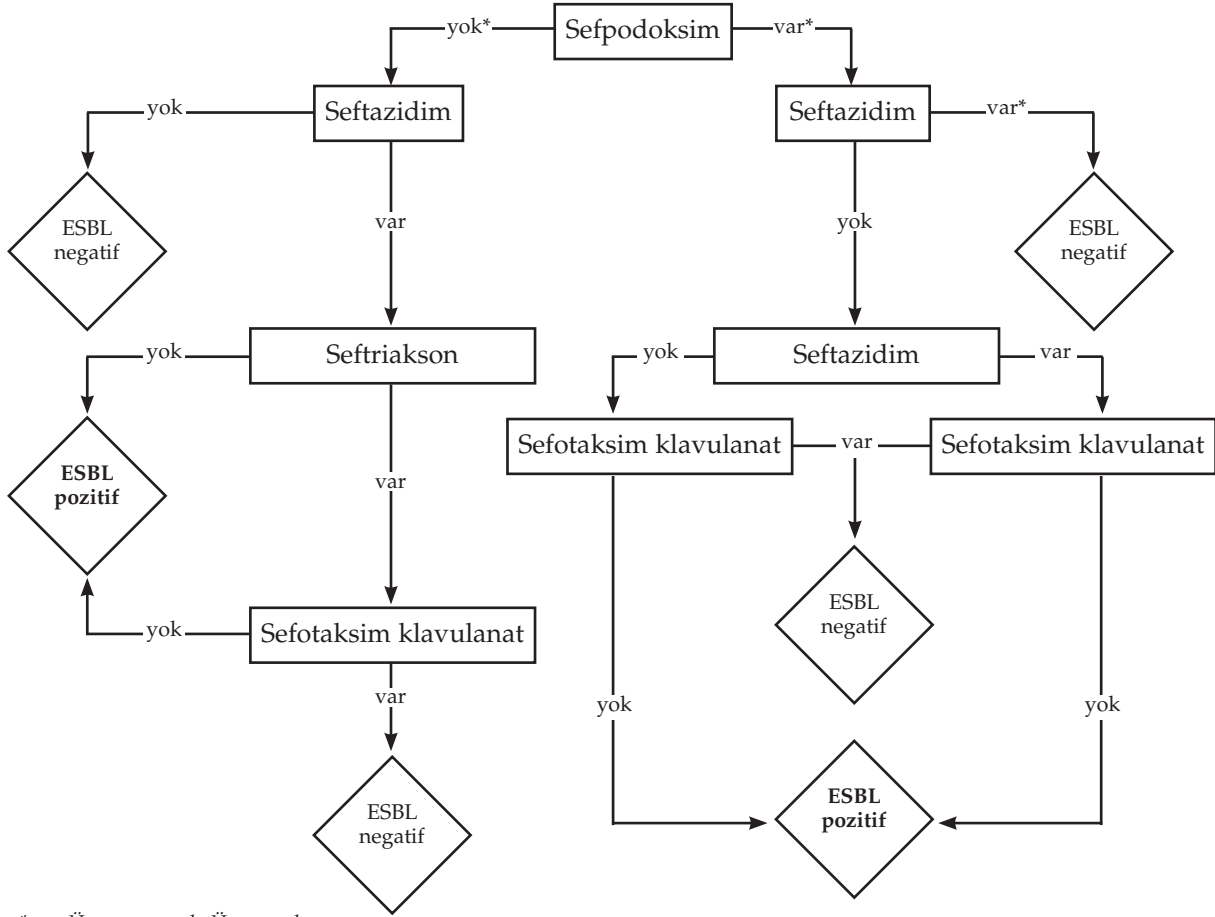
GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2004-Aralık 2008 arasında izole edilen 15434 *E.coli* ve 3178 *Klebsiella* spp. suşunda GSBL üreten suş oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Değişik merkezlerde yatan veya ayaktan muayene edilen hastalardan alınan klinik örneklerin ekildiği besiyerleri veya bu besiyerlerindeki kolonilerden alınan pasajlar Acıbadem Hastanelerinde uygulanan sistem gereği her merkezden günde iki defa özel kurye ile İstanbul'daki merkez laboratuvarına gönderilmiş, bütün suşların tanımlanma, antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL üretimi, standardizasyonun sağlanması açısından bu merkezde otomatize bir sistemle (BD, Phoenix, ABD) belirlenmiştir. Otomatize sistem gerektiğinde firma tarafından Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre revize edildiğinden suşların GSBL üretimi o sırada geçerli CLSI kriterlerine göre belirlenmiş, kaydedilmiş ve sonuçlar bu kayıtlardan çıkarılmıştır.

Phoenix cihazında yoğunluğu ayarlanmış bakteri süspansiyonu besiyeri panellerine bir noktadan verilmekte, besiyerlerine inokülasyon ve inkübasyon cihazda otomatik olarak yapılmaktadır. Panellerdeki sefpodoksim (8 µg/ml), seftazidim (8 µg/ml), seftriakson/klavulanik asit (2/4 µg/ml), sefotaksim/klavulanik asit (2/4 µg/ml) ve seftazidim/klavulanik asit (2/4 µg/ml) içeren CAMHB (katyonu ayarlanmış Mueller-Hinton buyyonu) besiyerindeki üremelere ve şekilde görülen algoritmaya göre sonuç, cihaz çıktısında, GSBL negatif veya GSBL pozitif olarak görülmektedir.

Bir hastadan izole edilen tekrarlayan suşlar dikkate alınmamıştır. Hangi klinik veya klinik örnekten izole edildiği konusunda kuşku duyulan suşlar klinik ve klinik örneklere ait tablolarda "belirlenemeyenler" satırına konmuş, tablolarda sadece bu bilgilerin sağlıklı olarak belirlendiği 11847 *E.coli* suşunun kliniklere, 14546 *E.coli* suşunun klinik örneklere, 2244 *Klebsiella* spp. suşunun kliniklere, 2884 *Klebsiella* spp. suşunun klinik örneklere dağılımı verilmiştir. Yatan ve ayakta tedavi gören hasta materyali de aynı nedenle sağlıklı şekilde ayırt edilememiştir. Ancak belirlenemeyen satırındaki sayılar



*var: Üreme var, yok: Üreme yok.

Şekil. Phoenix cihazında GSBL belirlenmesinde kullanılan algoritma.

büyük çoğunlukla ayaktan hastalara aittir.

Çalışmada istatistik değerlendirmeler χ^2 (ki-kare) yöntemiyle yapılmıştır.

BULGULAR

2004-2008 yıllarında klinik örneklerden

izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL oluşturma sayısı ve oran olarak Tablo 1'de verilmiştir.

Bu beş yıllık sürede GSBL pozitif *E.coli* oranları her yıl önceki yıla göre anlamlı derecede artmıştır (2005'de $p < 0.01$, diğer yıllarda $p < 0.001$). *Klebsiella* spp. suşlarında ise 2004-2005 yıllarında GSBL pozitifliğinde anlamlı bir fark

Tablo 1. *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL oluşturma*.

Yıl	E.coli				Klebsiella			
	n	GSBL+	(%)	p**	n	GSBL+	(%)	p**
2004	2098	79	(3.8)		393	29	(7.4)	
2005	2707	159	(5.9)	<0.01	543	42	(7.7)	>0.05
2006	3139	295	(9.4)	<0.001	720	113	(15.7)	<0.001
2007	3854	528	(13.7)	<0.001	784	128	(16.3)	>0.05
2008	3636	626	(17.2)	<0.001	738	120	(16.3)	>0.05
Toplam	15434	1687	(10.9)		3178	432	(13.6)	

*n: O yıldaki suş sayısı; GSBL+: o yıldaki GSBL+ suş sayısı; (%): o yıldaki GSBL+ suş oranı.

** : Bir önceki yıla göre GSBL pozitifliğindeki artışın anlamlılığı.

Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella* spp. suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı.

bulunmamış ($p>0.05$), 2006 yılında önceki yıllara göre anlamlı bir yükselme saptanmış ($p<0.001$), 2006-2008 yıllarında anlamlı bir artış olmamıştır ($p>0.05$).

E.coli suşlarında yıllara göre çeşitli klinik-

lerde izole edilen suşlarda GSBL pozitifliği Tablo 2'de, çeşitli klinik örneklerden izole edilen suşlarda GSBL pozitifliği Tablo 3'de, *Klebsiella* suşları için bu özellikler Tablo 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Yıllara göre kliniklerde *E.coli* suşlarında GSBL oluşturma*.

Klinik	2004			2005			2006			2007			2008			Toplam		
	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)
Acil	339	4	(1)	725	41	(6)	438	31	(7)	522	49	(9)	577	80	(14)	2601	205	(7.9)
Üroloji	293	7	(2)	456	24	(5)	541	54	(10)	611	27	(4)	558	75	(13)	2459	187	(7.6)
Kadın-Doğum	241	6	(2)	330	11	(3)	523	14	(3)	516	30	(6)	462	33	(7)	2072	94	(4.5)
Çocuk Hastalıkları	270	10	(4)	337	11	(3)	398	19	(5)	457	38	(8)	444	42	(9)	1906	120	(6.3)
İç Hastalıkları	151	7	(5)	236	13	(6)	345	46	(13)	413	101	(24)	351	73	(21)	1496	240	(16.0)
Yoğun Bakım	24	6	(25)	50	16	(32)	4	2	(50)	124	42	(34)	150	77	(51)	352	143	(40.6)
Genel Cerrahi	35	4	(11)	61	5	(8)	62	22	(35)	32	11	(34)	88	37	(42)	278	79	(28.4)
Kardiyovasküler Cer.	8	1	(13)	19	3	(16)	51	16	(31)	69	15	(22)	37	10	(27)	184	45	(24.5)
Kardiyoloji	14	2	(14)	11	1	(9)	18	3	(17)	30	6	(20)	29	8	(28)	102	20	(19.6)
Ortopedi	13	2	(15)	18	1	(6)	8	4	(50)	26	10	(38)	32	7	(22)	97	24	(24.7)
Nöroloji	6	0		16	2	(13)	27	2	(7)	17	5	(29)	26	5	(19)	92	14	(15.2)
Onkoloji	5	0		17	3	(18)	11	2	(18)	16	4	(25)	33	7	(21)	82	16	(19.5)
Gastroenteroloji	9	2	(22)	9	1	(11)	18	2	(11)	13	7	(54)	19	5	(26)	68	17	(25.0)
KBB	6	1	(17)	11	2	(18)	13	3	(23)	20	5	(25)	8	3	(38)	58	14	(24.1)
Belirlenenler toplamı	1414	52	(3.7)	2296	134	(5.9)	2457	220	(9.0)	2866	350	(12.2)	2814	462	(16.4)	11847	1218	(10.3)
Belirlenemeyenler	684	27		411	25		682	75		988	178		822	164		3587	469	
Genel toplam	2098	79	(3.8)	2707	159	(5.9)	3139	295	(9.4)	3854	528	(13.7)	3636	626	(17.2)	15434	1687	(10.9)

*n: İzole edilen suş sayısı, GSBL+ suş sayısı, GSBL pozitiflik oranı.

Tablo 3. Klinik örneklerle göre *E.coli* suşlarında GSBL oluşturma*.

Örnek türü	2004			2005			2006			2007			2008			Toplam		
	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)
İdrar	1262	43	(3)	2404	123	(5)	2574	188	(7)	3497	422	(12)	3171	446	(14)	12908	1222	(9.5)
Vajinal akıntı	12	4	(6)	105	2	(2)	250	0		87	0		22	4	(18)	476	10	(2.1)
Cerahat	54	6	(11)	52	12	(23)	52	19	(37)	119	47	(39)	158	67	(42)	435	151	(34.7)
Kan	62	1	(11)	31	5	(16)	33	9	(27)	49	22	(45)	68	27	(40)	243	64	(26.3)
Trakeal aspirat	4	1	(25)	25	8	(32)	26	4	(15)	23	8	(35)	63	24	(38)	141	45	(31.9)
Balgam	0	0		28	7	(25)	32	9	(28)	23	12	(52)	50	26	(52)	133	54	(40.6)
Biyolojik sıvı**	8	2	(17)	20	1	(5)	19	7	(37)	21	8	(38)	24	14	(58)	92	32	(34.8)
Kateter ucu	1	0		0	0		8	4	(50)	13	5	(38)	12	5	(42)	34	14	(41.2)
Üretral akıntı	9	0		3	1	(33)	3	1	(33)	10	1	(10)	3	0		28	3	(10.7)
Doku	2	0		0	0		4	3	(75)	3	1	(33)	18	11	(61)	27	15	(55.6)
Burun salgısı	0	0		0	0		5	2	(40)	3	0		11	2	(18)	19	4	(21.1)
Bronkoalveolar lavaj	4	0		0	0		3	1	(33)	1	0		2	0		10	1	(10.0)
Belirlenenler toplamı	1418	57	(4.0)	2668	159	(6.0)	3009	247	(8.2)	3849	526	(13.7)	3602	626	(17.4)	14546	1615	(11.1)
Belirlenemeyenler	680	22		39	0		130	48		5	2		34	0		888	72	
Genel toplam	2098	79	(3.8)	2707	159	(5.9)	3139	295	(9.4)	3854	528	(13.7)	3636	626	(17.2)	15434	1687	(10.9)

*n: İzole edilen suş sayısı, GSBL+ suş sayısı, GSBL pozitiflik oranı; **Plevra, periton, eklem.... sıvıları.

Tablo 4. Yıllara göre kliniklerde *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL oluşturma*.

Klinik	2004			2005			2006			2007			2008			Toplam		
	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)
Çocuk Hastalıkları	60	5	(8)	110	8	(7)	153	21	(14)	132	15	(11)	112	12	(11)	567	61	(10.8)
Acil	72	1	(1)	132	6	(5)	65	9	(14)	79	7	(9)	70	7	(10)	418	30	(7.2)
Kadın-Doğum	22	0		44	2	(5)	70	1	(1)	47	5	(11)	67	5	(7)	250	13	(5.2)
Yoğun Bakım	16	3	(19)	39	6	(15)	68	26	(38)	95	37	(39)	16	3	(19)	234	75	(32.1)
Üroloji	32	3	(9)	24	3	(13)	61	6	(10)	47	4	(9)	60	8	(13)	224	24	(10.7)
İç Hastalıkları	11	1	(9)	30	1	(3)	49	11	(22)	54	10	(19)	52	16	(31)	196	39	(19.9)
Kardiyovasküler Cer.	6	3	(50)	22	8	(36)	34	7	(21)	18	4	(22)	33	8	(24)	113	30	(26.5)
Genel Cerrahi	6	1	(17)	11	1	(9)	17	6	(35)	22	5	(23)	19	0		75	13	(17.3)
Nöroşirürji	9	0		12	0		15	3	(20)	16	2	(13)	17	2	(12)	69	7	(10.1)
Nöroloji	0	0		5	0		16	0		22	4	(18)	9	1	(11)	52	5	(9.6)
Göğüs Hastalıkları	1	0		14	0		10	2	(20)	13	2	(15)	8	2	(25)	46	6	(13.0)
Belirlenenler toplamı	235	17	(7.2)	443	35	(7.7)	558	92	(16.5)	545	95	(17.3)	463	64	(13.8)	2244	303	(13.5)
Belirlenemeyenler	158	12		100	7		162	21		239	33		275	56		934	129	
Genel toplam	393	29	(7.4)	543	42	(7.7)	720	113	(15.7)	784	128	(16.3)	738	120	(16.3)	3178	432	(13.6)

*n: İzole edilen suş sayısı, GSBL+ suş sayısı, GSBL pozitiflik oranı.

Tablo 5. Klinik örneklerle göre *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL oluşturma*.

Örnek türü	2004			2005			2006			2007			2008			Toplam		
	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)	n	GSBL+	(%)
İdrar	196	13	(7)	392	21	(5)	450	52	(12)	512	72	(14)	475	60	(13)	2025	218	(10.8)
Trakeal aspirat	8	0		40	6	(15)	48	11	(23)	60	15	(25)	41	17	(41)	197	49	(24.9)
Cerahat	6	2	(33)	18	2	(11)	54	14	(26)	54	13	(24)	48	11	(23)	180	42	(23.3)
Balgam	18	0		27	1	(4)	23	7	(30)	43	11	(26)	28	2	(7)	139	21	(15.1)
Vajinal akıntı	7	1	(14)	19	1	(5)	53	2	(4)	18	0		10	1	(10)	107	5	(4.7)
Kan	4	1	(25)	7	2	(29)	19	5	(26)	28	7	(25)	21	10	(48)	79	25	(31.6)
Biyolojik sıvı**	5	2	(40)	7	0		13	5	(38)	12	5	(42)	14	1	(7)	51	13	(25.5)
Burun salgısı	2	0		4	0		16	1	(6)	8	0		6	0		36	1	(2.8)
Kateter ucu	1	0		5	1	(20)	5	5	(100)	9	4	(44)	14	1	(7)	34	11	(32.4)
Bronkoalveolar lavaj	0	0		7	5	(71)	1	0		8	0		3	0		19	5	(26.3)
Üretral akıntı	1	0		0	0		0	0		3	0		6	0		10	0	
Doku	0	0		3	1	(33)	2	2	(100)	1	0		1	1	(100)	7	4	(57.1)
Belirlenenler toplamı	248	19	(7.7)	529	40	(7.6)	684	104	(15.2)	756	127	(16.8)	667	104	(15.6)	2884	394	(13.7)
Belirlenemeyenler	145	10		14	2		36	9		28	1		71	16		294	38	
Genel toplam	393	29	(7.4)	543	42	(7.7)	720	113	(15.7)	784	128	(16.3)	738	120	(16.3)	3178	432	(13.6)

*n: İzole edilen suş sayısı, GSBL+ suş sayısı, GSBL pozitiflik oranı; **Plevra, periton, eklem.... sıvıları.

E.coli'de en çok suş izole edilen 5 klinik Acil, Üroloji, Kadın-Doğum, Çocuk Hastalıkları ve İç Hastalıkları olmuş (Tablo 2); *Klebsiella* spp. suşları için İç Hastalıklarının yerine Yoğun Bakım olması ile *E.coli*'deki diğer 4 klinik *Klebsiella* spp. için de ilk beş içinde yer almıştır (Tablo 4).

E.coli'de en çok suş izole edilen 5 klinik örnek idrar, vagina salgısı, cerahat, kan ve trakeal aspirat olmuş (Tablo 3); *Klebsiella* spp. suşları için kanın yerini balgam alması ile *E.coli*'deki diğer 4 klinik örnek *Klebsiella* spp. için de ilk beş içinde yer almıştır (Tablo 5).

GSBL pozitif *E.coli* suşlarının en yüksek oranda izole edildiği 5 klinik Yoğun Bakım, Genel Cerrahi, Gastroenteroloji, Ortopedi ve Kardiyovaküler Cerrahi (Tablo 2); *Klebsiella* spp. suşları için ise Yoğun Bakım, Kardiyovaküler Cerrahi, İç Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Göğüs Hastalıkları olmuştur (Tablo 4).

GSBL pozitif *E.coli* suşlarının en yüksek oranda izole edildiği 5 klinik örnek doku, balgam, biyolojik sıvı, cerahat, trakeal aspirat (Tablo 3); *Klebsiella* spp. suşları için ise doku, cerahat, kan, bronkoalveolar lavaj ve biyolojik sıvı olmuştur (Tablo 5).

TARTIŞMA

Günümüzde antibiyotik kullanımının artışı ile birlikte ortaya çıkan mikrobiyal direnç oranlarındaki artış endişe vericidir. Geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere direnç gös-

termeleri sebebiyle GSBL taşıyan izolatların tedavide oluşturdukları sorunlar önemlidir. Yoğun bakım ünitelerinde Gram negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonlar problem haline gelmiştir.

Özellikle *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL aktivitesinin arttığı gözlenmektedir. Hastane kökenli suşlar arasında GSBL oranları daha yüksek olarak saptanmaktadır⁽⁹⁾.

GSBL saptanmasında CLSI yöntemleri kullanıldığında standardın yalnızca terapötik değil, düşük sınır değerlerine de dikkat edilmesi gerekmektedir. Vitek ve Phoenix gibi otomatize sistemlerle GSBL saptandığı durumlarda bu koşul sağlanabilmektedir^(15,16).

Tüm dünyada giderek GSBL oranlarının yükseldiği, ancak bu oranların dünyanın farklı bölgelerinde farklı oranlarda olarak gözlemlendiği saptanmıştır. Çok merkezli bir araştırma programı olan MYSTIC çalışmasının 2000 yılı sonuçları, Doğu Avrupa hastanelerinde GSBL üreten bakterilerde belirgin bir artış olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada *E.coli*'deki GSBL oranları Brezilya'da % 19.6, Amerika'da % 5 oranında, *Klebsiella* spp. suşlarındaki GSBL oranları ise Brezilya'da % 62, Amerika'da % 5.9 oranında saptanmıştır⁽¹⁹⁾. MYSTIC çalışmasının 2003 yılı sonuçlarına göre GSBL oranı *E.coli* suşlarında % 31, *Klebsiella pneumoniae* suşlarında % 48 olarak bildirilmiştir⁽⁶⁾. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 30634 *Enterobacteriaceae* klinik izolatının değerlendirildiği bir çalışmada ise *E.coli*'de GSBL pozitifliği % 13 olarak saptanmıştır⁽¹⁴⁾. Kim ve ark.⁽¹²⁾'nin çocuklarda GSBL

üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* türlerinin yol açtığı bakteriyemilerde yaptıkları çalışmada, hastalığın ağırlığında bir farklılık gözlenmemekle birlikte ölüm oranlarının GSBL üreten grupta (% 26.7) üretmeyen gruba (% 5.7) göre belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bell ve ark.⁽¹⁾'nin yaptığı çalışmada SENTRY programında GSBL üreten mikroorganizmalara Asya-Pasifik bölgesi ve Güney Afrika'da bir çok ülkede sıklıkla rastlandığı gösterilmiştir. Baskın olan GSBL tipleri coğrafik olarak değişiklik gösterebilmektedir⁽¹³⁾.

Aseptomatik kişilerde yapılan çalışmalarda antibiyotiklere direnç prevalansının Meksika, İspanya, Türkiye ve Güney Avrupa'da, Amerika ve Orta Avrupa'ya göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, son yıllarda gittikçe daha yüksek direnç prevalans oranlarına rastlanmaya başlanmıştır. Bu durum antimikrobiyal duyarlılık oranlarının düzenli bir şekilde izlenmesini gerektirmektedir. Böylelikle, dirençli patojen mikroorganizmaların yayılımı ile ilintili faktörlerin tanımlanması sağlanarak uygun antibiyotik kullanımı desteklenebilecektir⁽⁴⁾.

Ülkemizde tüm dünyada olduğu gibi hem GSBL pozitiflik hem de antibiyotik direnç oranlarında yıllar içerisinde belirgin artış dikkati çekmektedir. 1999 yılında Gültekin ve ark.⁽⁷⁾'nin yaptığı çalışmada *E.coli* izolatlarının % 21'inde GSBL pozitifliği bildirilmiştir. 2008 yılında Güzel Tunçan ve ark.⁽⁹⁾ tarafından *E.coli* suşlarının % 38'inin, *Klebsiella* suşlarının ise % 32'sinin GSBL ürettiği ve bu bakterilerde karbapenem dışı diğer antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine 2008 yılında Karaoğlan ve ark.⁽¹¹⁾ *Enterobacteriaceae* ailesinden 130 suşun % 54'ünün GSBL pozitif bulunduğunu bildirmiştir. Çelebi ve ark.⁽³⁾ 2004-2008 yıllarında çocuk kliniğinden izole edilen *E.coli* suşlarının % 54'ünde GSBL saptamışlardır. Bu çalışmada GSBL üretmeyen *E.coli* infeksiyonlarında mortalite % 8 iken, GSBL üreten *E.coli* infeksiyonlarında mortalite (% 24.3) anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada GSBL pozitiflikleri kliniklere göre Hematoloji-Onkoloji Ünitesinde % 41.8, Çocuk Kliniğinde % 12.1, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde % 39.1, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde % 6.7 olarak saptanmıştır⁽³⁾.

Yıllar içerisinde hem dünyada hem de ülkemizde gözlenen artışa paralel olarak çalışmamızda da *E.coli* suşlarının GSBL pozitiflik oranlarında 2004 yılından 2008 yılına kadar her yıl çok ileri derecede anlamlı ($p<0.01-0.001$) bir artış saptanmış, 2004 yılında % 3.8 olan oran sonraki yıllarda % 5.9, % 9.4, % 13.7 ve 2008'de % 17.2 bulunmuştur. *Klebsiella* spp. suşlarında ise 2004-2005 yıllarında yakın olan GSBL pozitifliği oranı (% 7.4 ve % 7.7), 2006 yılında öncesine göre anlamlı bir yükseliş belirlenmiş (% 7.7'den % 15.7'ye, $p<0.001$), 2007 ve 2008 yıllarında da bu yüksek oran biraz artarak (% 16.3) devam etmiştir (Tablo 1).

Çeşitli kliniklerden ve klinik örneklerden izole edilen suşlarda da genel olarak benzer artış oranlarının saptanması doğaldır. *E.coli* suşlarında fazla sayıda suşun izole edildiği Yoğun Bakım, Genel Cerrahi, Üroloji ve Acil kliniklerinde ve doku, kateter ucu, idrar, cerahat ve solunum yolu örneklerinde GSBL pozitifliğinin artması dikkat çekmektedir (Tablo 2 ve 3). *Klebsiella* spp. suşlarında ise Çocuk Hastalıkları, Acil, Kadın Doğum, Yoğun Bakım, Üroloji, İç Hastalıkları ve Kardiyovasküler Cerrahi kliniklerinde ve solunum yolu örnekleri, cerahat, vajinal akıntı ve kan izolatlarında böyle bir artıştan söz edilebilir (Tablo 4 ve 5).

Klinik örnekler içinde GSBL üreten suşların yıllar içinde en çok yükselme oranı gözlenenlerin doku ve solunum yolu örnekleri olması, özellikle bu tür örneklerin yoğun bakımda yatan ve/veya cerrahi girişim yapılmış hastalardan alınmış olması, bu konuda risk grubu içinde bulunmalarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu grubun hem hastanede uzun süre kalmaları hem de yoğun antibiyotik kullanmalarının gerekmesi ek risk faktörleri oluşturmaktadır.

GSBL üreten mikroorganizmalarla infeksiyon geliştiğinde mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta, tedavi giderleri artmakta, klinik ve mikrobiyolojik cevap da azalmaktadır. GSBL pozitif Gram negatif bakterilerin tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de hızla artması karbapenem grubu antibiyotiklerin son yıllarda fazla kullanılmasına sebep olmuştur. Gram negatiflerin etken olduğu infeksiyonlar, özellikle Yoğun Bakım Ünitelerinde problem haline gelmiştir. Türkiye'nin 2006 "The European

Antimicrobial Resistance Surveillance System" (EARSS)⁽²⁰⁾ verilerine bakıldığında *E.coli* suşlarında % 33, *K.pneumoniae* suşlarında % 43 oranlarında 3.kuşak sefalosporin direnci görülmektedir.

Yüksek oranda direnç gözlenmesi Türkiye'de Yoğun Bakım Ünitelerinde gelişen enfeksiyonlarda karbapenemlerin tek güvenilir ampirik tedavi seçeneği olarak kalmasına yol açmıştır⁽⁸⁾.

Çalışmamızda yıllar içerisinde çeşitli kliniklerden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının GSBL oranlarındaki artışlar incelenmiş ve bu artışın dünyada ve ülkemizde gözlenen artışlara paralel olduğu gözlenmiştir. Kliniklere göre dağılım incelenerek yoğunluğun gözlendiği birimler ve zaman içerisinde hangi örnek türlerinde daha fazla GSBL artışı olduğu saptanmıştır. Bu veriler zaman içerisinde hangi kliniklerde hangi örnek türlerinin daha fazla GSBL oluşturduğunu göstermesi açısından aydınlatıcı olmuştur. Bu tür veriler dikkate alındığında antibiyotik seçimlerinde daha seçici olunması ve akılcı antibiyotik kullanımının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, GSBL üreten suşların tanımlanması, bu suşlarla infekte hastaların tedavisinde uygun antibiyotik seçimi için önemli olup, antibiyotik direncini azaltabilmek için uygulanan genel kurallar yanı sıra her hastanenin kendi verilerini değerlendirmesi ve antibiyotik kullanım politikasını belirlemesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Bell JM, Chitsaz M, Turnidge JD, Barton M, Walters LJ, Jones RN: Prevalence and significance of a negative extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) confirmation test result after a positive ESBL screening test result for isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: results from the SENTRY Asia-Pacific surveillance program, *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1478-82.
2. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(6):1211-33.
3. Çelebi S, Yüce N, Çakır D, Hacımustafaoğlu M, Özkaya G: Çocuklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E.coli* enfeksiyonlarında risk faktörleri ve klinik sonuçları; beş yıllık çalışma, *Çocuk Enf Derg* 2009;3(1):5-10.
4. Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H: Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(2):83-90.
5. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA: Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(1):139-45.
6. Gülay Z: Gram negatif basillerde antibiyotik direnci: 2003-2005 yılında ülkemizdeki durum, "Gür D, Köksal İ, Başustaoğlu AC, Gülay Z (eds): 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı", s.161-76, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No.54, İstanbul (2006).
7. Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamikoğlu L: Hastane enfeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 1999;13(4):515-20.
8. Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S et al: A surveillance study of antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 1999;43(3):373-8.
9. Güzel Tunçcan Ö, Tozlu Keten D, Dizbay M, Hızal K: Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2008;22(4):188-92.
10. Haris AD, McGregor JC, Johnson JA et al: Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission, *Emerg Infect Dis* 2007;13(8):1144-9.
11. Karaoğlu İ, Zer Y, Süner A, Namıduru M: Bazı Enterobacteriaceae türlerine ertapenemin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2008;22(4):183-7.
12. 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.
13. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO: Extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes, *Clin Infect Dis* 2001;32(8):

- 1162-71.
14. Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM: Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended spectrum beta-lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit, *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(4):314-8.
 15. Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, Paauw A, Box AT, Brisse S, Verhoef J: Evaluation of the Etest ESBL and the BD Phoenix, VITEK 1, and VITEK 2 automated instruments for detection of extended-spectrum β -lactamases in multiresistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp., *J Clin Microbiol* 2002;40(10):3703-11.
 16. Livermore DM, Struelens M, Amorim J et al: Multicentre evaluation of the VITEK 2 Advanced Expert System for interpretive reading of antimicrobial resistance tests, *J Antimicrob Chemother* 2002;49(2):289-300.
 17. Pena C, Gudiol C, Tubau F et al: Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):279-84.
 18. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA: The continuing challenge of ESBLs, *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(5):459-69.
 19. Pfaller MA, Jones RN and the MYSTIC Study Group (Americas): MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from the Americas: resistance implications in the treatment of serious infections, *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl T2):25-37.
 20. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): Annual Report 2006 (www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf).