



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

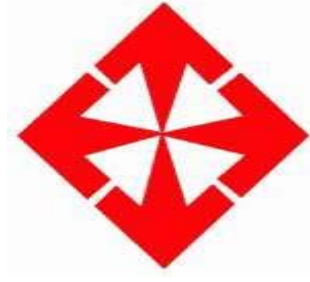
**İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TOPLUMDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ  
SALGILAYAN *Escherichia coli* ve *Klebsiella* SUŞLARININ ETKEN OLDUĞU  
İNFEKSİYON HASTALIKLARINDAKİ RİSK FAKTÖRLERİNİN VE GSBL  
FEKAL KOLONİZASYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru Kurşun

Ankara, 2008



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TOPLUMDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ  
SALGILAYAN *Escherichia coli* ve *Klebsiella* SUŞLARININ ETKEN OLDUĞU  
İNFEKSİYON HASTALIKLARINDAKİ RİSK FAKTÖRLERİNİN VE GSBL  
FEKAL KOLONİZASYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru Kurşun

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hande ARSLAN

Ankara, 2008

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Hande Arslan'a, Őukranlarımı sunarım.

Tezimin her aŐamasında büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hande Arslan'a, eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan öğretim üyelerimiz, Sayın Doç. Dr. Funda Timurkaynak, Sayın Doç. Dr. Özlem Kurt Azap, tezimin istatistiklerinde yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehtap Akçil, uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Süheyla Serin Senger, asistan arkadaşlarım, mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanları ve sevgili eŐim Günal Kurşun başta olmak üzere tüm aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Ebru Kurşun

## ÖZET

### **TOPLUMDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ SALGILAYAN *Escherichia coli* ve *Klebsiella* SUŞLARININ ETKEN OLDUĞU İNFEKSİYON HASTALIKLARINDAKİ RİSK FAKTÖRLERİNİN VE GSBL FEKAL KOLONİZASYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

Geniş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) oksiiimino-sefalosporinleri hidrolize edebilen, klavulanik asit tarafından inhibe olan, sefamisinler dışındaki sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları etkisiz hale getiren enzimler olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde hastane kaynaklı infeksiyonlarda bakterilerin GSBL üretimi halen ciddi bir sorun olmaya devam ederken, toplum kökenli infeksiyonlarda da GSBL pozitifliği günden güne artmaktadır. Toplumda GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonlar tüm dünyada ve ülkemizde mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir sorundur.

Toplum kökenli infeksiyonlarda GSBL pozitifliğinde görülen artış nedeniyle bu artışın önüne geçecek önlemleri belirlemek amacıyla hazırlayıcı risk faktörlerini araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Bunlardan biri olan çalışmamızın amacı toplumda GSBL salgılayan *Escherichia coli* ya da *Klebsiella* suşlarının etken olduğu infeksiyon hastalıklarındaki risk faktörleri ve GSBL fekal kolonizasyonu için risk faktörlerinin belirlenmesidir. Çalışmamıza Haziran 2006-Mayıs 2008 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi'ne ateş yakınmasıyla başvuran ve son bir ay içinde hastanede yatış öyküsü olmayan toplam 124 hasta dahil edildi. Hastaların gaita kültürleri ya da rektal sürüntü kültürleri, kan kültürleri, idrar kültürleri ve başvuru yakınmalarına göre diğer kültür örnekleri alınarak GSBL pozitifliği açısından değerlendirildi.

GSBL salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının neden olduğu infeksiyonlar için risk faktörleri (son bir yılda antibiyotik kullanımı, son üç ayda antibiyotik kullanımı, malignite, önceden hastanede yatış öyküsü, invaziv girişim ve dışkı kültüründeki GSBL pozitifliği) ve fekal kolonizasyon için risk faktörleri (son bir yılda antibiyotik kullanımı, son üç ayda antibiyotik kullanımı, hastanede yatış öyküsü, invaziv girişim) araştırıldı.

Çalışmamızdaki 124 hastanın 34'ünde (%27.4) mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyon saptandı. Bu 34 hastanın 10'unda GSBL (+) infeksiyon belirlendi. GSBL pozitif infeksiyonu olan hastalar GSBL (-) infeksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında;

son bir yılda antibiyotik kullanımı (P=0.196), son üç ayda antibiyotik kullanımı (P=0.429), malignite (p=0.095), invaziv girişim (P=1.000), daha önce hastanede yatış öyküsü (P=0.127) ve dışkı kültüründe GSBL pozitifliği (P= 0.061) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen 124 hastanın 28'inde (%22.6) GSBL üreten bakterilerle fekal kolonizasyon saptandı. GSBL (+) fekal kolonizasyonu olan hastalar; son bir yıl içinde antibiyotik kullanımı (P=0.086) ve invaziv girişim (P=0.103) açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. GSBL pozitif fekal kolonizasyon; son üç ay içinde antibiyotik kullanımı (OR: 2.6, CI: 1.1-6.1; P=0.030) ve daha önce hastanede yatış öyküsü (OR: 3.7, CI: 1.2-11.2; P=0.017) açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Toplumda oldukça önemli olan GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar ve fekal kolonizasyon için risk faktörlerinin belirlenmesi ve ayrıca fekal kolonizasyonun bu infeksiyonlardaki rolünün anlaşılması için daha kapsamlı ve geniş serileri içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, toplum kökenli infeksiyon, fekal kolonizasyon

## ABSTRACT

### **RISK FACTORS FOR COMMUNITY-ACQUIRED INFECTIOUS DISEASES DUE TO EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE-PRODUCING *Escherichia coli* and *Klebsiella* STRAINS AND THEIR FECAL COLONIZATION**

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) are the enzymes that are able to hydrolyze oxyimino-cephalosporins, that are inhibited by clavulanic acid, and reduce the activity of penicillins, monobactams and cephalosporins except cephamycins. ESBL-producing bacteria causing nosocomial infections continue to be a serious problem, whereas their incidence in community-acquired infections is increasing. Community-acquired infections due to ESBL-producing bacteria causing mortality and morbidity constitute an important problem worldwide including our country.

Due to the increase of ESBL positivity in community-acquired infections there are many studies devoted to determine the precautions to prevent this increase and to investigate the risk factors. In this study our aim is to determine the risk factors for community-acquired infectious diseases due to ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* strains and their fecal colonization. A total number of 124 patients admitted to Başkent University Hospital during the period June 2006 to May 2008 with complaint of fever and who were not hospitalized in a month before the admission were included in the study. Clinical samples of the patients including either a feces or rectal swab culture, blood and urine cultures, and other samples required by the patient's condition at the time of admission were evaluated for the presence of ESBL producing bacteria.

The risk factors for the infections due to ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* strains, such as antibiotic usage within the last year and within the last three months, malignancy, prior hospitalization, invasive procedures, and the ESBL positivity in fecal culture, as well as the risk factors for their fecal colonization, such as gender, antibiotic usage within the last three months, and prior hospitalization were evaluated.

Thirty four (27.4%) patients had microbiologically proven infection and 10 of them were due to ESBL-positive microorganism. The comparison of risk factors for the patients having an ESBL-positive infection and those having an ESBL-negative infection were

found to be statistically insignificant: antibiotic usage within the last year ( $P=0.196$ ), within the last three months ( $P=0.429$ ), malignancy ( $P=0.095$ ), invasive procedures ( $P=1.000$ ), prior hospitalization ( $P=0.127$ ) and the ESBL positivity in fecal culture ( $P=0.061$ ). Fecal colonization of ESBL-producing bacteria was found in 28 (22.6%) of the patients. The risk factors for these patients were not statistically significant either: antibiotic usage within the last year ( $P=0.086$ ), invasive procedures ( $P=0.103$ ). Fecal colonization of ESBL-producing bacteria were found to be statistically significant; antibiotic usage within the last three months (OR: 2.6, CI: 1.1-6.1;  $P=0.030$ ) and prior hospitalization (OR: 3.7, CI: 1.2-11.2;  $P=0.017$ ). Further studies are required for determining the risk factors for fecal colonization of and infections caused by ESBL-producing bacteria. There is a need of more comprehensive and wide scale studies for determining the risk factor for infections that are fairly important in community caused by the bacterias which produce ESBL and the risk factors for fecal colonization and for understanding the role of fecal colonization in setting.

**Keywords:** Extended-spectrum beta-lactamases, community-acquired infection, fecal colonization

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Beta-laktamazlar .....	3
2.2. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL).....	6
2.3. Toplum kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar .....	14
2.4. Fekal kolonizasyon .....	19
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>21</b>
3.1. Hastaların seçimi .....	21
3.2. Hasta verilerinin toplanması .....	21
3.3. Çalışmaya alınan örneklerin toplanması.....	21
3.4. Enterik bakterilerin tanımlanmaları.....	21
3.5. GSBL deneyi .....	22
3.6. İnfeksiyonun tanımı .....	22
3.7. İstatistiksel analiz .....	23
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>24</b>
4.1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri.....	24
4.2. Hastaların GSBL (+) bakteri ile fekal kolonizasyonu .....	25
4.3. GSBL (+) infeksiyon gelişen hastalarda risk faktörler.....	26
4.4. Hastalarda GSBL (+) fekal kolonizasyon için risk faktörleri.....	28
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>31</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....	<b>38</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>40</b>



## KISALTMALAR DİZİNİ

**CLSI** : Clinical and Laboratory Standards Institute

**EMB** : Eozin Metilen Blue

**GSBL** : Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

**ICARE** : Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology

**IRT** : İnhibitör Dirençli Beta-Laktamaz

**MHA** : Mueller-Hinton Agar

**NNIS** : National Nosocomial Infections Surveillance System

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Beta-laktamaz grupları ve genel özellikleri .....	4
Tablo 4.1 İnfeksiyonların dağılımı .....	24
Tablo 4.2 Mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonu olan hastaların dağılımı .....	24
Tablo 4.3 Mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonu olan hastaların kültürlerindeki üremeler .....	25
Tablo 4.4 Gaita kültürlerindeki üremelerin dağılımı.....	25
Tablo 4.5 Son bir yılda antibiyotik kullanımının karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.6 Son üç ayda antibiyotik kullanımının karşılaştırılması .....	26
Tablo 4.7 Malignitenin karşılaştırılması .....	27
Tablo 4.8 Önceden hastanede yatışın karşılaştırılması .....	27
Tablo 4.9 İnvaziv girişim varlığının karşılaştırılması .....	28
Tablo 4.10 Dışkı kültüründe GSBL (+) üremenin karşılaştırılması .....	28
Tablo 4.11 Dışkı kültüründeki üreme ile invaziv girişim varlığının karşılatırılması .....	29
Tablo 4.12 Dışkı kültüründe üreme ile son bir yılda antibiyotik kullanımını arasındaki ilişki .....	29
Tablo 4.13 Son üç ay içinde antibiyotik kullanımı ile dışkı kültüründeki üremenin karşılaştırılması .....	30
Tablo 4.14 Hastanede yatış öyküsü ile dışkı kültüründeki üreme arasındaki ilişki .....	30

# 1. GİRİŞ

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ilk olarak 1983 yılında tanımlanmış olup (1) ilk hastane kaynaklı salgın 1985 yılında Fransa'dan bildirilmiştir (2). Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve bugün de tüm dünyada GSBL üreten suşlarla meydana gelen infeksiyonlar ve salgınlar rapor edilmektedir (3). GSBL; *Enterobacteriaceae* aile üyelerinin birçoğunda görülse de en sık *Klebsiella* suşları ve *Escherichia coli*'de saptanmaktadır. Ülkemizin de yer aldığı uluslararası çok merkezli bir çalışmada en yüksek GSBL üreten *Klebsiella spp.* insidansı ülkemizde saptanmıştır (4). GSBL üreten bakteriler beta-laktam antibiyotiklerin büyük çoğunluğunu hidrolize ederek etkisiz kılarlar. Bu nedenle GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlanmaktadır.

GSBL üreten bakteriler nozokomiyal infeksiyonların yanı sıra son yıllarda toplum kökenli infeksiyonlardan da izole edilmeye başlanmıştır (5). Toplum kökenli GSBL üreten ilk izolat 1998 yılında İrlanda'da yaşlı bir hastanın idrarından izole edilen nalidiksik aside de dirençli *E. coli*'dir (6). GSBL üreten bakterilerle oluşan toplum kökenli infeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. İspanya, İsrail, İngiltere, Kanada ve Tanzanya gibi birçok ülkeden GSBL üreten bakterilerle oluşan toplum kökenli infeksiyonlar bildirilmiştir (7). Bildirilen bu infeksiyonlar genellikle CTX-M üreten *E. coli*'ye bağlı gelişen üriner sistem infeksiyonlarıdır. Bazı hastalarda ek olarak bakteriyemi de saptanmıştır.

Toplum kökenli infeksiyonların tedavisi sıklıkla ampirik olmaktadır ve bu yüzden GSBL üreten bakterilerle meydana gelen toplum kökenli infeksiyonlarda risk faktörlerinin bilinmesi tedavi yaklaşımımızı belirlememize yardımcı olacaktır. Bir çalışmada toplumda GSBL salgılayan infeksiyonlar için potansiyel risk faktörleri; diyabet, önceden florokinolon kullanma, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu, önceden hastanede yatmış olmak, ileri yaş ve erkek cinsiyet olarak belirlenmiştir (8). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ayaktan hastalarda gaitada GSBL üreten *E. coli* veya *Klebsiella spp.* oranı %15.2 olarak saptanmış ve bu hastalarda taşıyıcılık için tanımlanan tek bağımsız risk faktörü yakın zamanda antibiyotik kullanımı olmuştur (9).

GSBL salgılayan bakterilerle oluşan infeksiyonlar için ilk aşama genellikle gastrointestinal sistem kolonizasyonudur (9). Taşıyıcı sağlıklı kişiler toplumda bu infeksiyonun yayılması için rezervuar oluşturduğu için önemlidir (10). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada toplumdan gelen hastalarda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ile

gelişen infeksiyonlar ve fekal kolonizasyon arasındaki ilişki irdelenmiş ve fekal kolonizasyonu olan hastaların %15.4'ünde seftazidim dirençli gram negatif bakteriyemi meydana geldiği gösterilmiştir (11).

Bu çalışmada; toplumda GSBL salgılayan *Escherichia coli* ya da *Klebsiella* şuşlarıyla fekal kolonizasyonu olan hastalarda, bu şuşların etken olduğu infeksiyon hastalıklarındaki risk faktörlerinin ve GSBL fekal kolonizasyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Beta-laktamazlar

Enzim yoluyla antibiyotiğin inaktive edilmesi, bakterilerin antibiyotiklere karşı kendilerini korumada en sık kullandıkları mekanizmalardan biridir. Bu tür dirence en iyi örnek beta-laktam grubu antibiyotikleri hidroliz eden beta-laktamaz enzimleridir (12, 13). Penisilinin geliştirilmesinden sonraki yirmi yıl içinde penisilinaz sentezleyen stafilokoklar tüm dünyada yaygınlaşmış, 1960'larda yarı sentetik penisilinler ve sefalosporinlerin kullanılmaya başlanması ile gram negatif basillerde bulunan beta-laktamazlar önem kazanmaya başlamıştır. 1978 yılından sonra birçok yeni beta-laktam antibiyotiğin kullanıma girmesiyle aynı dönemde beta-laktamazların çeşit ve sayısında ani bir artış gözlenmiştir (14). Bu artışa bağlı olarak bu enzimlerin sınıflandırılması gerekli görülmüş ve birçok sınıflandırma şeması önerilmiştir. Bu enzimler başlangıçta penisilinazlar ve sefalosporinazlar olarak ikiye ayrılmış, daha sonra da plazmid aracılı veya kromozomal olarak sınıflandırılmışlardır. Enzim kinetiği ve izoelektrik noktalama çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında tekrar düzenlemeler yapılmıştır. Moleküler biyolojideki gelişmeler de önceki sınıflandırma şemalarındaki güçlükleri çözmeye yardımcı olmuştur (15-17).

#### 2.1.1. Beta-laktamazların sınıflandırılması

Beta-laktamazların sınıflandırılmasında en sık Bush-Jacobay-Medeiros'in fonksiyonel ve Ambler'in moleküler sınıflandırma şemaları kullanılmaktadır (7). 1989 yılında Bush tarafından önerilen grulamada; enzimlerin yapısal özellikleri ve etki gösterdikleri substratları esas alınmaktadır.

Bush ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu sınıflamada beta-laktamazlar; penisilin, oksasilin, karbenisilin, sefaloridin, geniş spektrumlu sefalosporinler ve imipeneme karşı hidrolitik spektrumları ve klavulanik aside duyarlılıklarına göre dört gruba ayrılmıştır. (Tablo-2.1). Bu grupların içinde alt gruplar da yer almaktadır (18).

**Tablo 2.1. Beta-laktamaz grupları ve genel özellikleri**

Beta-Laktamaz ( Bush grubu )	Moleküler grup ( Ambler )	Tercih edilen substrat	Klavulanik asit ile inhibisyon
1	C	Sefalosporinler	-
2a	A	Penisilinler	+
2b	A	Penisilinler, sefalosporinler	+
2be	A	Penisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	+
2br	A	Penisilinler	±
2c	A	Penisilinler, karbenisilin	+
2d	D	Penisilinler, kloksasilin	±
2e	A	Sefalosporinler	+
2f	A	Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler	+
3	B	Birçok beta-laktam, karbapenemler dahil	-
4	?	Penisilinler	-

Kaynak 18'den alınmıştır.

?: Belirlenmemiş

**Grup 1:** Klavulanik asit ile inhibe olmayan sefalosporinazlardır (19). Bunların çoğu indüklenebilen kromozomal enzimler olup klavulanik asit veya sülbaktam tarafından inhibisyonları düşüktür. Enterobakterilerin büyük bir kısmında bulunan kromozomal enzimler Ambler Grup C'dedir ve bunlar AmpC (beta-laktamaz geni) tipi beta-laktamazlar olarak da adlandırılmaktadırlar (20). AmpC tipi beta-laktamazlar; 'indüklenebilir', 'yüksek düzeyde yapısal' veya 'düşük düzeyde yapısal' olabilirler. *E. coli*'de AmpC tipi enzimler indüklenebilir değildir. *E. coli* izolatlarının sadece %2'sinde AmpC enzimlerinin aşırı sentezi sonucu yüksek düzeyde direnç oluşabilmektedir (13). AmpC tipi beta-laktamazların penisilinlere etkileri daha azdır, sefalosporinleri parçalarlar ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençlidirler.

1989 yılından itibaren plazmid kökenli AmpC tipi enzimler tanımlanmaya başlanmıştır ve en sık *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella spp*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* gibi türlerde saptanmıştır. Plazmid kökenli AmpC beta-laktamazlar sürekli yüksek düzeyde

enzim yapımına neden olmaları ve indüklenebilir olmamaları nedeniyle önemlidirler. Ancak son yıllarda indüklenebilir türleri de tanımlanmıştır ki bu enzimler; yol açtıkları direnç fenotipine; (sefamisinler-CMY (11), sefoksitin-FOX (5), moksalaktam-MOX (2), latomoksef-LAT (4), enzim tipine; (AmpC tip-ACT; Ambler Class C-ACC), bulunduğu yere; (Miriam hastanesi-MIR1) ve hasta adına göre (Bilal-BIL-1) isimlendirilmiştir. Günümüzde sayıları 30'a yaklaşmış olan bu enzimler C1-C5 olarak isimlendirilen beş grupta sınıflandırılmıştır (21). Plazmid aracılı AmpC üreten suşlar aynı plazmid üzerinde genellikle aminoglikozid, tetrasiklin, trimetoprim, kloramfenikol, florokinolona karşı direnç elamanlarını da taşımaktadır. Plazmid kökenli AmpC enzimlerini üreten birçok izolat aynı zamanda TEM-1, TEM-2 hatta SHV5 gibi bir GSBL de üretmektedir (21).

**Grup 2:** Beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan, moleküler sınıflamada A ve D grubunda yer alan enzimlerdir. Grup 2'de çeşitli alt gruplar bulunur.

**Grup 2a:** Klavulanik asitle inhibe olan penisilinazları içermektedir. Gram-pozitif bakterilerin penisilinazlarının çoğu bu grupta bulunmaktadır. Bu gruptaki enzimler penisilini sefalosporinlerden daha hızlı hidrolize ederler. Stafilokoklar, beta-laktamaz enzimlerinin en sık bulunduğu gram pozitif bakterilerdir. *Enterococcus faecalis*'te beta-laktamaz salgılayan diğer önemli gram pozitif bakterilerden biridir.

**Grup 2b:** Klavulanik asitle inhibe olan penisilin ve sefalosporinleri içermektedir. Bu grupta; yaygın olarak bulunan ve plazmid kontrolünde olan TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri yer alırlar (22).

**Grup 2be:** TEM veya SHV beta-laktamazlarından köken alan GSBL'ları içeren gruptur. Bu yüzden grup 2b'deki penisilin türevleri, dar spektrumlu sefalosporinlere ilave olarak (sefuroksim, seftriakson, seftazidim, sefpirom, sefotaksim) oksiminosefalosporinlere de direnç gelişimine neden olmaktadır. Sefamisinler ve karbabenemler bu enzimlere dayanıklıdır. Bu enzimler *E. coli*'lerde ve *Klebsiella spp.* daha sık bulunmakla birlikte bir çok enterik bakteride bildirilmiştir (23).

**Grup 2br:** Bu grupta TEM ve SHV enzimlerinin inhibitörlere dirençli mutantları bulunmaktadır. Bu enzimler; GSBL'lerden bir-iki aminoasit değişikliği ile ortaya çıkar, beta-laktamaz inhibitörlerine direnç oluşturmaktadır ve GSBL aktivitesi taşımayan enzimlerdir (24).

**Grup 2c:** Klavulanik asit ile inhibe olan ve karbenisilini hidroliz eden enzimleridir. PSE-1, PSE-3 ve PSE-4 enzimleri, *Moraxella catarrhalis*'in BRO-1 ve 2

enzimleri, *Aeromonas hydrophila*'nın kromozomal AER-1 enzimi bu grup içinde yer almaktadır (25).

**Grup 2d:** Kloksasilini penisilinden daha hızlı hidroliz eden ve genellikle klavulanik asit ile inhibe olan beta-laktamazları içermektedir. OXA enzimleri bu grupta yer almaktadır (25).

**Grup 2e:** Klavulanik asitle inhibe olan sefalosporinazları içeren gruptur. *Stenotrophomonas maltophilia*'nın kromozomal L-2 enzimi, *Bacteroides fragilis* ve *Proteus vulgaris*'in kromozomal enzimleri bu gruptadır.

**Grup 2f:** Karbapenemleri inaktive eden, metalloenzim olmayan serin beta-laktamazları içermektedir ve tümü indüklenebilirler özellik taşımaktadır (18). *E. cloacae*'nin IMI-1 ve NMC-A enzimleri bu grup enzimlere örnektir.

**Grup 3:** EDTA ile inhibe olan metallobeta-laktamazlardır, aktivite gösterebilmeleri için çift valentli metal iyonuna ( $Zn^{+2}$ ) ihtiyaç duyarlar ve sayıları son yıllarda giderek artmaktadır (26).

**Grup 4:** Bu grup klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazları içerir (22).

## 2.2. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL)

Oksiimino-sefalosporinler 1981 yılından itibaren kullanılmaya başlanmış olup, ilk GSBL üreten izolatların 1983 yılında Almanya'da (27) ve 1989 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) izole edildiği raporlanmıştır (28, 29). İlk GSBL *Klebsiella pneumoniae* suşunda izole edilmiştir (30). Daha sonraki yıllarda ABD'de bu suşlarla meydana gelen salgınlar bildirilmiştir (31, 32). Ülkemizde ise GSBL'ler 1992 yılından beri bildirilmektedir (33).

GSBL'ler; oksiimino-sefalosporinleri benzilpenisiline eşit veya %10 daha fazla hidroliz edebilen, aktif bölgelerinde serin içeren büyük plazmidlerde kodlanan, klavulanik asit, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan enzimlerdir. GSBL üreten bakteriler aminopenisilinlere, karboksipenisilinlere ve üreidopenisilinlere dirençli iken, karbapenemler ve sefamisinlere (sefoksitin ve sefotetan) duyarlıdır, fakat dış membran porin protein kaybıyla sefamisinlere de direnç geliştirmektedir (34, 35).



GSBL tipi enzimler Ambler'in moleküler sınıflamasında A'da, Bush ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflamada ise grup 2be'de yer almaktadır (18, 30). GSBL'ler *Klebsiella spp.* ve *E. coli*'lerde en sık olmakla birlikte birçok enterik bakteride bildirilmiştir.

### 2.2.1. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tipleri ve özellikleri

GSBL'lerin çoğu, gendeki seçilmiş bir bölgede birkaç nokta mutasyonuyla karakterize TEM ve SHV enzim türevleridir (12, 36). Bunların dışında CTX-M tipi enzimler ve OXA'lar ile henüz gruplandırılmayan enzimler de mevcuttur. Eylül 2008 itibariyle 167 TEM, 113 SHV, 86 CTX-M türü beta-laktamaz vardır. Bu enzimlere ait aminoasit değişiklikleri "<http://www.lahey.org/studies/web.htm>" adresinde verilmektedir.

**SHV Grubu:** SHV grubu enzimler sıklıkla kromozomal enzimlerdir ve en sık *Klebsiella pneumoniae*'da bulunur. *E. coli*, *Citrobacter diversus* ve *P. aeruginosa*'da da bu grup enzimler bildirilmiştir. SHV türü enzimlerin geniş spektrumlu ilk türevi 1983 yılında Almanya'da *Klebsiella ozaenae*'dan izole edilmiştir (27). Bu enzimin SHV-1 den farklılaşan beta laktamaz olduğu, 238. pozisyonda glisin yerine serin girdiği gösterilmiş ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır (7). SHV-1'den köken alan enzimlerin sayısı TEM grubu GSBL'lere oranla daha azdır.

Bazı ülkelerde SHV türlerinin bazılarının daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Örneğin Yunanistan'da SHV-5 daha yaygındır (37). Ülkemizde *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında SHV-5 ve SHV-12 bildirilmiştir (38, 39).

**TEM Grubu:** İlk TEM türevi enzim TEM-1 olup gram negatif bakterilerde en sık rastlanan beta-laktamazdır. TEM-1 ilk olarak 1965 yılında Yunanistan'da Temoneria isimli hastadan izole edilen *E. coli* suşunda saptanmıştır (40). TEM-1 ampisilini, karbenisilin, oksasilin ya da sefalotinden daha fazla hidrolize eder, geniş spektrumlu sefalosporinlere etkisi azdır ve klavulanik asitle inhibe olur (7). TEM-1 *E. coli* de ampisilin, *H. influenzae* ve *N. gonorrhoea*'de ampisilin ve penisilin direncinden sorumludur, penisilin ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize edebilir (12). TEM-2, TEM-1'den tek bir aminoasitin yer değiştirmesi sonucu oluşmuştur. GSBL fenotipi gösteren ilk TEM türevi TEM-3'dür ve 1987 yılında bildirilmiştir (13, 30). Günümüze kadar 100'den fazla TEM grubu enzim izole edilmiştir. TEM enziminde oluşan aminoasit değişiklikleri belirli pozisyonlarda olmaktadır. GSBL oluşturma yönünden bazı aminoasit değişiklikleri daha önemlidir; 104.

pozisyonda glutamat yerine lizin, 164. pozisyonda arjinin yerine serin veya histidin, 238. pozisyonda glisin yerine serin ve 240. pozisyonda glutamat yerine lizinin girmesi gibi. Aminoasitlerdeki değişiklikler sonucunda GSBL'lerin fenotiplerinde önemli değişiklikler meydana gelmekte, oksiiimino-sefalosporinleri hidroliz etme özellikleri veya izoelektrik noktaları değişebilmektedir (41).

**OXA Grubu:** Yaygın olarak *Pseudomonas aeruginosa*'da bulunmakla birlikte diğer gram negatif bakterilerde de saptanmıştır (42). En yaygın olanı OXA tipi beta laktamaz OXA-1 *E. coli*'lerin %1-10'nunda bulunmuştur (12). Bu enzimlerin dar spektrumlu olanları; OXA-1'den OXA-10'a kadar olanlardır ve tercih ettikleri substrat oksasilin ve kloksasilindir. OXA tip beta-laktamazdan 15'i GSBL ailesine aittir ve bunlar OXA-10'dan türeyen enzimlerdir. Bunlar enterik bakterilerde klonlandıklarında, ampisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere direnç, oksiiimino-sefalosporinlere ise zayıf direnç gösterirler. OXA-10 ile ilişkili GSBL varyantlarında; 73. pozisyondaki serinin asparajin ile ya da 157. pozisyonda glisinin aspartat ile yer değiştirdiği görülmektedir (41, 43). Diğer GSBL'lerden farklı olarak sıklıkla *P. aeruginosa*'dan izole edilen bu enzimler ayrıca seftazidime yüksek düzeyde dirence neden olurlar (44). Bu enzim genlerinin büyük çoğunluğu transpozon, plazmid veya integron kontrolündedir (45). İlk geniş spektrumlu OXA enzimi Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde yatan bir hastadan izole edilen OXA-11 enzimidir ve *P. aeruginosa* suşunda bulunmuştur (44). OXA enzimlerinin geniş spektrumlu türlerinin ülkemizde ve Fransa'da sık bulunduğunu bilinmektedir. OXA enzimleri içinde yer alan bazı enzimler karbapenemaz aktivitesi göstermektedir; bunlar GSBL değildirler (41, 46).

**CTX-M Grubu:** Plazmid aracılı GSBL'in yeni bir ailesidir. Bu grup beta-laktamazlar substrat olarak sefotaksimi tercih ederler, seftazidimi klinikte dirence yol açmayacak miktarda hidrolize ederler. Bu enzimler büyük bir ihtimalle *Kluyvera ascorbata*'nın kromozomal AmpC beta-laktamazından köken almıştır, başta *E. coli* ve *S. typhimurium* olmak üzere birçok *Enterobacteriaceae* türünde saptanmışlardır (41). En yaygın olanları CTX-M-14, CTX-M-3, CTX-M-2 enzimleridir. Sefotaksim ve seftriaksonun toplumda yaygın kullanımının CTX-M enzimlerinin ortaya çıkışında rol oynadığı düşünölmektedir (47). Tazobaktamın CTX-M tipi beta-laktamazlara inhibitör etkisi klavulanik aside göre 10 kat daha fazladır (48). Toplum kökenli GSBL üreten bakterilerle meydana gelen üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E. coli* izolatlarında tipik olarak saptanan enzim grubudur.

**İnhibitörlere Dirençli Beta-laktamazlar (IRT):** Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu olan antibiyotiklerin klinik kullanımı ile 1997 yılından itibaren amoksisilin-klavulanik aside direnç gösteren bazı *E. coli*'ler bildirilmeye başlanmıştır (24). Günümüzde inhibitörlere dirençli enzimlerin sayısı 24 civarındadır. Nükleotid dizilerinin incelenmesi sonucu, IRT aminoasit yer değişimlerinin GSBL'lerdeki nokta mutasyonlarından farklı olduğu bulunmuştur (49, 50). IRT'ler TEM-50 ve TEM-68 gibi nadir örnekler dışında üçüncü kuşak sefalosporinleri hidroliz etmemektedir, buna karşın TEM veya SHV türü enzimlerden köken aldıkları için GSBL'ler ile birlikte ele alınmaktadırlar (30, 41). Bu enzimler isimlendirilirken köken aldıkları TEM ya da SHV'de sıralamaya girer. Örneğin; IRT-1 TEM-31, IRT-2 TEM-44, IRT-3 TEM-32 gibi. IRT'ler en sık olarak *E. coli*'de bulunmakla birlikte *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*'da da bildirilmiştir. İnhibitöre dirençli TEM türevleri klavulanik asit, sulbaktam ve bunların klinik kullanımında olan kombinasyonlarına dirençli, tazobaktam ve piperasilin-tazobaktam kombinasyonuna duyarlıdır (41).

**PER Grubu:** Son yıllarda genişlemiş spektrumlu enzimlerden olup TEM, SHV veya OXA beta-laktamazlardan köken almamış bazı enzimler bildirilmeye başlanmıştır. Bu enzimlerden biri PER-1 enzimidir. PER tipi GSBL'nin TEM ve SHV tipi GSBL ile %25-27 oranında homoloji gösterdiği bilinmektedir (51, 52). Bu enzim ilk kez Fransa'da Türk bir hastadan izole edilen *P. aeruginosa* suşunda bulunmuştur (53). Kısa bir süre sonra, Hacettepe Üniversitesi'nde izole edilen 14 *P. aeruginosa* suşunda bulunan GSBL'nin PER-1 olduğu belirlenmiştir ve bu enzimin ilk kez plazmid kontrolünde bir enzim olduğu gösterilmiştir (54). Daha sonra *S. typhimurium* ve *A. baumannii* suşlarında da bu enzim gösterilmiştir (55-57). Türkiye'de nozokomiyal *Acinetobacter spp.* izolatlarının %46'sının ve *P. aeruginosa* izolatlarının %11'nin PER-1 ürettiği bulunmuştur (57). PER-1 beta-laktamaz, penisilinleri ve sefalosporinleri hidrolize eder klavulanik asitle inhibe olur (58). PER-2, PER-1'le %86 aminoasit homoloji gösterir ve *S. Enterica serovar Typhimurium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *Vibrio cholerae El Tor*'da saptanmıştır (51, 59). İtalya'da *P. aeruginosa* türünün PER-1 ve karbapenamaz VIM-2 ürettiği saptanmıştır (60). PER-1 üreten *P. aeruginosa* İtalya, Fransa ve Belçika'da saptanmıştır (61-63). Ek olarak Kore'den *Acinetobacter spp.*'de PER-1'in prevalansının yüksek olduğu not edilmiştir (64, 65).

**VEB-1, BES-1 ve Diğer GSBL'ler:** 1999 yılında plazmid ve integron aracılı A sınıfı beta-laktamazlar bulunmuştur (66-73). Bunlar diğer birçok GSBL'nin aksine bilinen

herhangi bir beta-laktamazın nokta mutasyonundan oluşmamışlardır ancak yine de VEB-1; PER-1 ve PER-2 ile belli oranda homoloji (%38) gösterirler (71). Seftazidim, sefotaksim ve aztreonama direnç gösterirler, klavulanik asitle inhibe olurlar. VEB-1'in genetik olarak plazmid aracılı kodlandığı saptanmıştır; bu plazmidler aynı zamanda beta-laktam olmayan antibiyotiklere dirence de neden olmaktadır. VEB-1 türü beta-laktamazlar Tayland'da *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında saptanmıştır (74-76). Diğer VEB enzimleri Kuveyt ve Çin'de izole edilmiştir (77, 78). SHV ve TEM grubu olmayan diğer GSBL'ler (GES, BES, SFO, TLA ve IBC)'dir ve dünyada yaygın olarak bulunmaktadır (67, 68, 79-81).

### **2.2.2 Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların epidemiyolojisi ve prevalansı**

GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonlar, tüm dünyada ve ülkemizde mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir sorundur. GSBL enzimi; beta-laktam grubu antibiyotiklerin büyük çoğunluğunun hidrolizine neden olarak tedavide etkisiz olmalarına yol açmaktadır. GSBL'lerin ortaya çıkışından üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve diğer antibiyotiklerin hatalı ve yoğun olarak kullanımı sorumlu tutulmaktadır (82). GSBL direncinin bakteriler arasında transfer edilmesini sağlayan plazmidler çoklu ilaç direnci taşımaktadır. GSBL üreten bakteriler sıklıkla aminoglikozidler, trimetoprim-sulfametoksazol ve kinolonlara da direnç göstermektedirler. Tüm bu sorunlar klinisyenlerin tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır.

Bu tip enzimler ilk olarak 1983'de Almanya'da bulunduktan sonra, ilk hastane kaynaklı ilk salgın 1985 yılında Fransa'dan bildirilmiştir (66). Daha sonraki yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve bugün tüm dünyada bu suşlarla meydana gelen infeksiyonlar ve salgınlar rapor edilmektedir (66, 67-70). Türkiye'de GSBL sentezleyen izolatlar ilk kez 1992 yılında bildirilmiştir (83).

Hastanelerde GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların artışı; hastaların hastanede uzun süre yatmaları, bu hastaların tedavilerinde kullanılan invaziv girişimler, tedavide irrasyonel antibiyotik kullanımı (özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler) ve nozokomiyal bulaş sorumlu tutulmaktadır (7).

GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonlar özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülmekte ve mortaliteyi arttıran önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. *Klebsiella pneumoniae* en sık GSBL üreten bakteridir ve bunu *E. coli*, *P. mirabilis*,

*C. freundii* ve *E. aerogenes* suşları izlemektedir. Nonfermantatif bakteriler de GSBL üretir; *P. aeruginosa* bu grupta bulunan en önemli bakteridir (84). *P. aeruginosa* genellikle OXA tip GSBL salgılar fakat pek çok ülkede ayrıca TEM, SHV ve PER tipi GSBL'ler de tespit edilmiştir (72, 85-88). Ayrıca dikkat edilmesi gereken önemli bir konu da *Salmonella spp.*'de saptanan GSBL insidansındaki artıştır. Bu organizmalarla gelişen nozokomiyal salgınlar ve sporadik vakalar pek çok Latin Amerika, Afrika, Avrupa ve Asya ülkelerinde belirlenmiştir (89, 90). Yakın zamandaki çalışmalarda hayvan kaynaklı *Salmonella* türlerinde de GSBL'nin varlığının gösterilmesi GSBL üreten mikroorganizmaların daha da önemli bir sorun olacağına işaretidir (91, 92).

GSBL oranları ülkeden ülkeye ve hatta hastaneden hastaneye bile değişkenlik göstermektedir. Bu farklılık lokal epidemiyolojik faktörlere, genel enfeksiyon kontrol önlemlerine ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlanmaktadır (93). ABD'nde *Enterobacteriaceae* izolatlarının % 3'ünün, Fransa'da *K. pneumoniae*'ların % 11.4'ünün GSBL üreten suşlar olduğu gösterilmiştir. Genel olarak dünyanın birçok yerinde *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının GSBL üretime oranı % 10-40 arasında değişmektedir (94).

GSBL fenomeni ilk olarak Almanya'da raporlanmış olmakla beraber bundan kısa bir süre sonra ABD ve Asya'da olmak üzere değişik ülkelerde de görülmüştür. ABD'nde 1990 yılında *K. pneumoniae*'da %4 olan seftazidim direnci artarak 1993 yılında %14 olarak saptanmıştır (95). ABD'ndeki yoğun bakım ünitelerinde 1996-1997 yıllarında *K. pneumoniae* izolatlarının yalnızca %3.7'sinde üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösterilmiş, 1999 yılında yapılan NNIS/ICARE çalışmasında ve 1997-1999 yıllarında yapılan SENTRY çalışmasında ise üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç sırasıyla %9 ve %10 olarak bulunmuştur (96, 97). Livermore ve Yuan (98) tarafından 1994 yılında düzenlenen çalışmada Avrupa yoğun bakım ünitelerinde GSBL üreten *Klebsiella spp.* için en yüksek oranlar Türkiye (%59), Portekiz (%49), Belçika (%31), Fransa (%24), İtalya (%17) ve Hollanda'dan (%16) saptanmıştır. Aynı çalışmada İngiltere'de GSBL saptanmamış olup en düşük oranlar Almanya'da (%9) ve Yunanistan (%5) bulunmuştur. 1990-1999 yılları arasında Avrupa yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir başka çalışmada antibiyotik direncinin surveyansında *Klebsiella spp.*'de GSBL üretiminin yaygın olduğu gösterilmiştir. En yüksek prevalans %73'le Türkiye'de görülmüştür. Rusya, Portekiz ve Fransa'daki yoğun bakım ünitelerinde de önemli bir problem olup, sırasıyla görülme oranları; % 33, %36 ve %34'dür (99).

2004 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada nozokomiyal GSBL üreten *E. coli* prevalansı %0.3 (İspanya) ile %7 (İtalya) arasında değişen oranlarda saptanmış, suşların %89'u Güney Avrupa'dan izole edilmiştir (100).

Ülkemizde GSBL dağılımıyla ilgili yapılan birkaç çalışmada; GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.* klinik izolatlarının oranları sırasıyla %0-27 ve %33-86 olarak rapor edilmiştir (101-105).

$\beta$ -laktamazlar; kromozomal, plazmid ya da transpozon kökenli olabilirler ve kolaylıkla yayılırlar. Bu direnç genlerinin seçilmesin ve yayılmasında en uygun ortam antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı hastanelerdir (106). Du ve arkadaşlarının çalışmasında üçüncü kuşak sefalosporinlerle yapılan tedavinin GSBL üretimi açısından tek bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (107). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardaki infeksiyonların daha çok antibiyotiklere dirençli organizmalara bağlı olduğu belirtilmektedir (106). Vahaboğlu ve arkadaşlarının çalışmasında GSBL direnci en çok yoğun bakım ünitesinde gözlenmiştir (108). GSBL üreten bakterilerle infeksiyon riski başta yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda olmak üzere; onkoloji hastaları, transplantasyon hastaları ve yanık hastalarında yüksek olarak bulunmuştur (109). Hastanede yatan hastalarda yapılan invaziv girişimlerin yanı sıra hastalarda kullanılan termometre, oksijen problemleri, ultrason jeli, sabunlar GSBL taşınmasında önemli kaynaklardır. Ayrıca hastane personeli de hastadan hastaya GSBL üreten bakterileri taşımaktadır (110).

GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlarda risk faktörlerini belirlemek üzere birçok vaka-kontrol çalışması yapılmıştır. Ancak bu çalışmalarda popülasyon ile vaka-kontrol gruplarındaki seçim farklılıkları nedeniyle saptanan risk faktörleri değişik bulunmuştur.

Bugüne kadar belirlenmiş olan risk faktörleri; uzun süreli hastanede kalma, yoğun bakım ünitesinde yatma, önceden antibiyotik kullanımı, uzun süreli üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı, gastrostomi ya da jejunostomi tüpü, kateter kullanımı (üriner, arteriyel, santral venöz), acil abdominal cerrahi, mekanik ventilasyon, yaş, düşük doğum ağırlığı, evde hemşire bakımı almak olarak sıralanmıştır (111-117). Bu risk faktörlerinin bilinmesi tedavi seçeneğini belirlemede klinisyenlere yardımcı olmaktadır.

### 2.2.3 Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların klinik önemi ve tedavi yaklaşımları

GSBL üreten bakteriler beta-laktam antibiyotiklerin büyük çoğunluğu hidrolize ederek etkisiz kılarlar. Ayrıca GSBL salgılayan mikroorganizmalarda yüksek oranda görülen aminoglikozid, trimetoprim sulfametoksazol ve kinolon direnci bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır.

Beta-laktam/ beta-laktamaz inhibitörlerinin GSBL salgılayan bakterilere etkili olduğu in-vivo ve in-vitro çalışmalarda gösterilmiştir (118, 119). Ancak bakterilerde yüksek oranda beta-laktamaz yapımının olması veya diğer beta-laktamazların; özellikle de inhibitör dirençli beta-laktamazların (IRT) veya porin defektinin beraber olması gibi durumlarda bu bakterilerle gelişen infeksiyonlarda beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotikler de etkisiz olabilirler.

Yapılan in-vitro çalışmalarda GSBL üreten bakteriler beta-laktam grubundan bazı antibiyotiklere dirençli olmasına rağmen bazılarında duyarlı gözükülebilmektedir. TEM ve SHV grubu GSBL üreten suşlar antibiyotik duyarlılık çalışmalarında sefepim ve piperasilin-tazobaktama duyarlı olarak saptanabilmektedir. Fakat test edilen inokulum  $10^5$ 'ten  $10^7$ 'ye değiştirildiğinde direnç tespit olmaktadır. Sefepim artan beta-laktamaz yoğunluğu karşısında inokulum etkisine maruz kalarak inaktive edilmektedir. Bu nedenle ciddi sistemik infeksiyonlarda bakteri yoğunluğunun bu düzeye çıkabilmesi nedeniyle bu antibiyotikle tedavi başarısızlığa neden olabilmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında da bu inokulum etkisinin tedavide başarısızlığa neden olabileceği gösterilmiştir (120, 121).

İn-vitro çalışmalarda GSBL üreten suşların sefamisinlere (sefoksitin, sefmetazol, sefotetan) ve karbapenemlere duyarlı olduğu ve inokulum etkisinden etkilenmedikleri gösterilmiştir (7). Ancak GSBL üreten suşların aynı zamanda sefamisinleri hidroliz eden plazmid aracılı AmpC tipi beta-laktamazları da sık olarak bulduklarını belirlenmiştir. Tedavi esnasında porin defekti olan *K. pneumoniae* mutantlarının gelişimi de tanımlandığından bu antibiyotiklerin tedavide kullanımı oldukça sınırlıdır (35, 121). Ciddi infeksiyonlarda sefamisinlerin klinik kullanımı ile ilgili yeterli klinik çalışma yoktur.

Antimikrobiyal ilaçlara karşı geniş bir direnç spektrumuna neden olan GSBL üretimi, hem tedavide kullanılacak antibiyotiklerin sayısını sınırlamakta hem de bu ilaçların etkilerinin azalmasına neden olmaktadır (122, 123).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde en etkili antibiyotik karbapenemlerdir (123). Karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem) GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiklerdir. Nozokomiyal menenjitte meropenem tercih edilmelidir, bunun dışındaki infeksiyonlarda herhangi biri tercih edilebilir. Ertapenemle ilgili yapılmış klinik çalışma sayısı azdır. Karbapenemler tedavide tek başına kullanılabilirler; GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonların tedavisinde aminoglikozidle kombine tedavinin karbapenem monoterapisine üstünlüğünü gösteren çalışma yoktur (7). Bununla birlikte karbapenemlerin aşırı ve uygunsuz kullanımı tedavi maliyetlerini yükseltmekte ve karbapeneme dirençli bakterilerin ortaya çıkışına neden olmaktadır (124). Dolayısıyla karbapenemlere alternatif olabilecek daha ucuz ve kolay kullanılmalı antibiyotiklere gereksinim duyulmaktadır Bu amaçla kullanılacak antibiyotikler arasında aminoglikozidler, kinolonlar ve trimetoprim sulfametoksazol yer almaktadır (125). GSBL üreten bakterilerin neden olduğu üriner sistem infeksiyonların tedavisinde kinolonlar kullanılabilir ancak GSBL pozitif suşlarda %10-40 oranları arasında değişen kinolon direncinin görülmesi, kinolonların kullanımını kısıtlamaktadır (110). GSBL üreten bakterilerin sıklıkla aminoglikozid direnç genlerini de taşımaları nedeniyle aminoglikozidlerin üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde kullanılması kısıtlanmaktadır (7).

Bu nedenlerle GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonların tedavisinde çok fazla seçenek bulunmamaktadır.

### **2.3. Toplum kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar**

Dünyanın çeşitli bölgelerinden elde edilen veriler toplum kökenli GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonların önemini işaret etmektedir (6, 126). Toplum kökenli GSBL üreten ilk izolat 1998 yılında yaşlı bir hastanın idrarından izole edilen nalidiksik aside de dirençli *E. coli*'dir ve enzim türü spesifiye edilmemiştir. Bu hastanın yakınlarında hastanede yatış öyküsü olmamasına karşın çok sayıda antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttur (5). Günümüzde birçok ülkeden gittikçe artan sayıda GSBL üreten bakterilerle meydana gelen üriner sistem infeksiyonları (8, 127,128) ve bakteriyemiler (8, 128, 129) rapor edilmektedir.



Toplum kökenli GSBL üreten bakterilerin evde hemşirelik hizmetleri alan kişilerden daha sık izole edildiğine dair bilgiler bulunmaktadır (7). Ayrıca bakım evlerinde bulunmanın GSBL üretimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7). Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bir yayında toplumdan kazanılan GSBL'lar için alternatif bir kaynağın da CTX-M genlerini içeren çevresel bakteriler (örneğin *Kluyvera spp.*) olabileceği belirtilmiştir (11). Buna karşın İngiltere (130), İspanya (8) ve Yunanistan'da (131) toplum kökenli izolatlar arasında GSBL'ların yaygın olarak görüldüğü ve bu izolatların daha çok sağlık bakımıyla ilişkili temas öyküsü olmayan kişilerde saptandığı belirtilmiştir. Bu kişilerde daha sık görülme nedeni de çevredeki bakterilerden GSBL'ların genetik transferi olarak açıklanmıştır. Ben-Ami ve arkadaşları hastane ve diğer bakım merkezlerinin toplumdaki GSBL gen rezervuarları için amplifikatör rolü oynayabileceklerini belirtmişlerdir. İspanya'da yapılan bir çalışmada GSBL üreten bakteri enfeksiyonu olan hastalarla ev içi teması olan kişilerde GSBL üreten bakterilerle fekal kolonizasyon gösterilmiş ve kişiden kişiye temasın toplumda GSBL üreten bakterilerle meydana gelen enfeksiyonun ve fekal kolonizasyonun yayılmasındaki önemi üzerinde durulmuştur (132).

GSBL üreten mikroorganizmalar en sık üriner sistem enfeksiyonu olmak üzere, sepsis, pnömoni, karın içi apse, peritonit, kolanjit, kateter enfeksiyonu, sinüzit ve menenjitte neden olabilmektedir (110). GSBL üreten bakterilerin neden olduğu toplum kökenli enfeksiyonlardan en sık görüleni üriner sistem enfeksiyonlarıdır (133). Ülkemizden yapılan bir çalışmada; toplum kökenli komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonuna neden olan *E. coli* izolatlarının %5'inde ve komplike üriner sistem enfeksiyonu izolatlarının %15'inde GSBL pozitifliği saptanmıştır (134). Aynı çalışmada siprofloksasin alanlarda GSBL üretiminin almayanlardan 2 kat daha yaygın olduğu bulunmuştur. Toplum kökenli enfeksiyonların %5-15'ini GSBL üreten *E. coli* bakteriyemileri oluşturmaktadır (133).

Dünyada İsrail, İspanya, İngiltere ve Tanzanya gibi birçok ülkeden toplum kökenli enfeksiyonlara neden olan GSBL üreten izolatlar bildirilmektedir. Bu suşlar üriner sistem enfeksiyonuna neden olan ve CTX-M grubu enzim üreten suşlardır.

İsrail'in kuzey bölgesinde 2001 yılında yapılan bir laboratuvar çalışmasında toplumdan alınan idrar örneklerinden izole edilen 8338 izolatın duyarlılıkları incelendiğinde; gram negatif üropatojenlerin % 1.25'inde GSBL üretimi saptanmıştır (135).

Astal ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL üretimini %3.3 oranında bildirmişlerdir (136).

İspanya'dan 2002 yılında bir çalışmada daha önce hiç hastaneye başvurmamış 7 üriner sistem infeksiyonu olan hastanın idrar kültüründe CTX-M-14 beta-laktamaz üreten *E. coli* izole edilmiştir (137).

İlginç bir rapor Prats ve arkadaşları tarafından bildirilmiş olup Haziran 2002'de İspanya Girona'da yaz kampında 100'den fazla kişide görülen ishal salgınında 11 hastanın dışkıсында CTX-M-9 üreten *E. coli* izole edilmiş ve 7 hastada aynı klon saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada benzer plamidlerin farklı klonlar arasında yayıldığını, plazmid ve klonal salgının eş zamanlı meydana geldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada GSBL üreten *E. coli*'nin yayılmasında en olası kaynağın yiyecek ya da su teması olabileceği not edilmiştir (138).

Arpin ve arkadaşları Fransa'nın Aquitaine bölgesinde 8 laboratuvarında GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taramışlar; otuz sekiz hastadan alınan 39 izolatta (*E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Proteus mirabilis*), değişik türde GSBL (TEM-3, TEM-19, SHV-4 ve CTX-M-1) tanımlamışlardır. Çalışmadaki hastaların 33'ünü evde hemşire bakımı alanlar ve beşini de ayaktan tedavi alanlar oluşturmaktadır. Ayaktan tedavi alan hastalar düzenli olarak hastaneye gittikleri için bu hastalarda GSBL üreten bakterilerin sağlık bakımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (139).

İspanya'da 2003 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada intraabdominal infeksiyona neden olan *Enterobacteriaceae* izolatlarının duyarlılığı incelenmiştir. Toplum kökenli infeksiyona neden olan 398 izolatın 15'inin (%3.7) GSBL ürettiği gösterilmiştir (140).

Özen ve arkadaşları ise ülkemizde gerçekleştirdikleri bir çalışmada toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole ettikleri *E. coli* suşlarında %8.3 oranında GSBL pozitifliği bildirmişlerdir (141).

Bir çalışmada GSBL üreten *Klebsiella spp.*'nin neden olduğu üriner sistem infeksiyonları ile ilişkili risk faktörleri; önceden hastanede yatıyor olmak, önceden kullanılan antibiyotik tedavisi, diyabet, 60 yaşın üstünde erkek cinsiyet olarak belirlenmiştir (127).

GSBL üreten *E. coli*'nin neden olduğu infeksiyonların incelendiği üç büyük vaka-kontrol çalışmasında ise bu hastalarda GSBL üretimi için ortak risk faktörleri; önceden antibiyotik kullanımı (kinolon ve sefalosporin gibi) olarak belirlenmiştir (8, 127, 142). Colodner ve Rodriguez-Bano yaptıkları çalışmada ayrıca daha önceden hastanede yatmış olmayı GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar için risk faktörü olarak saptamışlardır (8, 127).

İspanya'da yapılan vaka-kontrol çalışmasında; hastanede yatmamış 49 hastada GSBL üreten *E. coli* ile meydana gelen infeksiyonların klinik verileri ve epidemiyolojisi tanımlanmıştır. Hastaların büyük kısmında üriner sistem infeksiyonu bulunmakta ve bu çalışmadaki risk faktörleri; diyabet, önceden florokinolon kullanımı, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu ve önceden hastaneden yatmış olmak olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en sık GSBL tipi (%64) CTX-M-9 olarak belirlenmiştir (8).

İngiltere'de 2004 yılında yapılan 2 çalışmada toplum kaynaklı CTX-M beta-laktamaz üreten bakterilerin yayılması tanımlanmış (143, 144); ilk çalışmada York'ta hastanede yatan ve toplumdan gelen hastaların gaitada örneklerinde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* araştırılmıştır. Toplumdan gelen hastalardan alınan 565 gaita örneğinin sekizinde GSBL salgılayan *E. coli* ve birinde GSBL salgılayan *Salmonella spp.* saptanmıştır. İdentifiye edilen beta-laktamazlar CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-15 ve SHV-12'dir. İkinci çalışmada; Woodford ve arkadaşları tarafından Londra'da 42 merkezde HPA'nın antibiyotik direnç takibi ve referans laboratuvarlarında 291 CTX-M üreten *E. coli* araştırılmış ve toplum kökenli idrar izolatlarının (291'in %24'ü) yaygın olarak ISEcpl mobil element ile ilişkili CTX-M-15 ya da CTX-M-9 ürettiği bulunmuştur. Bu çalışma ile CTX-M üreten *E. coli* izolatlarının tüm İngiltere'de yaygın olduğuna işaret edilmiş ve 6 farklı merkezden 110 örnekte bu enzimi türünün saptanmasından sonra CTX-M-15 üretimi bir salgın klonuyla ilişkilendirilmiştir. CTX-M-15 üreten bakteriler florokinolonlar, trimetoprim-sulfometaksazol, tetrasiklin ve aminoglikozidlere de dirençli olmaları nedeniyle oldukça önemlidirler.

Rodriguez- Bano ve arkadaşları Seville'de 2001-2005 yılları arasında *E. coli* suşunun neden olduğu 43 bakteriyemi atağında; toplum kaynaklı bakteriyemi ataklarına neden olan *E. coli*'lerin %6.5'inde GSBL üretimini saptamışlardır (145).

Koçoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *E. coli* suşlarında GSBL sıklığını %3.4 olarak tespit etmişlerdir (146).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada üriner sistem infeksiyonu tanısı almış 3108 hastanın idrar kültürü izolatlarının 82'si toplum kökenli *E. coli* (%2.6) izolatı olup bu izolatların %21'inde GSBL üretimi saptanmıştır. Toplum kökenli *E. coli* izolatlarının %53'ünde CTX-M-15 üretimi bulunmuştur (147).

İngiltere'den 2004 yılında toplum kökenli üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E. coli* izolatlarında GSBL sıklığı %7 oranında raporlanmıştır (148).

Son yıllarda dünyada GSBL üreten bakterilerin durumu dramatik olarak değişmiş olup GSBL üretimi en sık toplum kökenli suşlarda *E. coli*'de olmaktadır ve CTX-M enzimi yaygın olarak üretilmektedir. Bu izolatlar başlıca toplumdan gelen üriner sistem infeksiyonu olan hastalardan izole edilmektedir. Ayrıca toplumda evde hemşire bakımı alan ve sağlık bakımı ile ilişkisi olan kişilerde de GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonların sıklığı artmaktadır. Bu infeksiyonların tedavisindeki güçlükler nedeniyle toplum kökenli GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonların epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için birçok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Toplum kökenli infeksiyonların tedavisi çoğunlukla ampirik olarak yapılmaktadır. GSBL üreten bir mikroorganizma ile infekte hastalarda geniş spektrumlu bir beta-laktam antibiyotik ile tedavi risklidir, antibiyotik duyarlılık test sonuçları ne olursa olsun bu izolatların tüm geniş spektrumlu beta-laktamlara dirençli olarak kabul edilmesi yerinde olur (13, 21). Diğer yandan bu enzimleri kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok beta-laktam dışı antibiyotiğe karşı direnç genlerini de taşımaktadırlar. Dolayısıyla GSBL taşıyan bakterilerde başta aminoglikozidler, olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir (149). Toplum kökenli infeksiyonlara neden olan enterobakterilerin tedavisinde ilk aşamada bu ilaçlar önerilmektedir. GSBL üretimi klinik yanıtı olumsuz etkilemekte ve GSBL üreten bakterilere bağlı bakteriyemilerde mortalite artmaktadır. Bilindiği gibi uygunsuz antibiyotik tedavisi, tedavi başarısızlığına ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinin ne kadar önemli ve tedavi seçeneklerinin ne kadar kısıtlı olduğunu görmekteyiz.

## 2.4. Fekal kolonizasyon

Kolonun florası patojenik mikroorganizmaların kolonizasyonunu inhibe eden en önemli konak savunma mekanizmasıdır. Bu savunma mekanizması 'kolonizasyon direnci' olarak adlandırılır, ekzojen patojenlerin kolonizasyonunu ve endojen patojenlerin çoğalmasını önlemeye katkıda bulunur (150). Hastanelerdeki selektif antibiyotik baskısı dirençli bakteri taşıyıcılığını ve bu bakterilerin neden olduğu fırsatçı infeksiyonları arttırmaktadır (151). Antibiyotik kullanımı doğrudan antibiyotik direnç mekanizmalarının gelişimine genellikle neden olmaz; antibiyotik tedavisi mikrofloranın inhibisyonuna neden olarak antibiyotik dirençli gram negatif bakterilerin çoğalmasına ve bu bakterilerin florada seçilmesine katkıda bulunur (152). Daha sonra da enterik florada kolonize olan bu mikroorganizmalar çeşitli bulaş yollarıyla infeksiyonlara neden olur. GSBL üreten bakterilerle kolonize hastalardan diğer hastalara bulaşta en iyi bilinen yol sağlık personelinin elleridir.

Antibiyotik dirençli bakteri bulunduran taşıyıcıların sadece hasta popülasyonu içinde değil sağlıklı kişilerde de saptanması önemlidir (10). Dirençli bakterilerin transferi insanda insana ya da çevreden insana olabilmektedir ve bunun sonucunda da toplumda kolonize kişilerin oranı giderek artmaktadır (153). Hastanede bu dirençli bakterilerle kolonize olan hastalar diğer hastaların infeksiyon riskini arttırmaktadır (151, 154). Ayrıca GSBL kolonizasyonu uzun süre devam ettiği için hastaneden taburcu olan kolonize hastalar topluma bu bakterilerin yayılmasına neden olmaktadır.

GSBL salgılayan bakterilerle oluşan infeksiyonlar için ilk aşama genellikle gastrointestinal sistem kolonizasyonudur (9) ve bu yüzden fekal kolonizasyon üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Daha önceleri hastane kaynaklı GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyonundan söz edilirken günümüzde toplumda GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyonundaki artış rapor edilmektedir. Bir çalışmada 1991 yılında GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyon oranı % 0.3 saptanırken 2003 yılında bu oranın % 5.5'e yükseldiği belirlenmiştir (155). Ülkemizden yapılan bir çalışmada da ayaktan hastalarda dışkıda GSBL pozitiflik oranı %15.2 olarak bulunmuştur (9).

Hastanede yatan hastalarda GSBL üreten bakterilerle infeksiyon ve kolonizasyon için risk faktörleri birçok vaka kontrollü çalışmada araştırılmıştır. Raporlanan risk faktörleri; intravasküler kateter kullanımı, acil intraabdominal ameliyat, gastrostomi ya da jejunostomi tüpü, gastrointestinal kolonizasyon, hastanede uzun süre yatıyor olmak ya da yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak, önceden antibiyotik kullanımı (üçüncü kuşak

sefalosporinler), önceden evde hemşire bakımı alma, idrar sondası bulunması, altta yatan hastalığın şiddeti, mekanik ventilasyondur (115, 156, 157).

İsrail'den yapılan bir çalışmada hastaneye başvuran 241 hastanın 26'sının (%10.8) GSBL üreten bakteri ile fekal kolonizasyonu olduğu belirlenmiştir. Yapılan multivariate analizinde; yetersiz fonksiyonel durum, antimikrobiyal ilaç kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve histamin reseptör antagonisti kullanımı risk faktörü olarak saptanmıştır (11).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada; ayaktan hastalarda fekal kolonizasyon için tek bağımsız risk faktörü olarak yakın zamanda antibiyotik kullanımını bulunmuştur (9).

Yakın zamanda İspanya'dan yapılan bir çalışmada; GSBL salgılayan bakterilerin neden olduğu toplum kökenli infeksiyonu olan hastaların %70'inde ve bu hastaların ev içi temasta bulunduğu kişilerin %16.7'sinde GSBL salgılayan bakterilerle fekal kolonizasyon saptanmıştır (132). Bu çalışma bize kişiden kişiye temasın GSBL üreten bakterilerde fekal kolonizasyondaki önemini göstermiştir.

GSBL fekal kolonizasyonu olan hastaların saptanması bu hastalarda gelişen infeksiyonların tedavisinde yol gösterici olacaktır.

GSBL fekal kolonizasyona neden olan risk faktörlerinin bilinmesi ise; bu konuda gerekli önlemlerin alınmasına olanak sağlayarak gerek hastane kaynaklı gerekse toplum kökenli infeksiyonların gelişmesini önlemede katkı sağlayabilir.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Hastaların seçimi**

Çalışma prospektif bir çalışma olarak planlandı. Haziran 2006-Mayıs 2008 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne ateş yakınması ile başvuran ve son bir ay içinde hastanede yatış öyküsü olmayan 124 hasta çalışmaya alınmıştır.

#### **3.2. Hasta verilerinin toplanması**

Hasta verileri; hastaların anamnezi, dosya bilgileri ve tıbbi kayıtları incelenerek toplandı. Yaş, cinsiyet, yattığı ünite, tanısı, altta yatan hastalıklar, risk faktörleri, daha önceki hastaneye yatış öyküsü, daha önceki hastaneye yatışta antibiyotik kullanımı, ayaktan antibiyotik kullanımı, daha önceden hastanede bulunma, proton pompa inhibitörü ve histamin reseptör blokörü kullanımı gibi veriler çalışma için hazırlanan hasta kayıt formlarına işlendi. Çalışmaya son 1 ay içinde hastanede yatış öyküsü olan hastalar dahil edilmedi.

#### **3.3. Çalışmaya alınan örneklerin toplanması**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Haziran 2006-Mayıs 2008 tarihleri arasında ateş yakınması ile başvuran ve son bir ay içinde hastanede yatış öyküsü olmayan 124 hastanın gaita kültürleri ya da rektal sürüntü kültürleri, kan kültürleri, idrar kültürleri ve başvuru yakınma ve bulgularına göre diğer kültür örnekleri alındı.

#### **3.4. Enterik bakterilerin tanımlanmaları**

Hastalardan başvuruda alınan gaita ya da rektal sürüntü kültürü; 1µg/ml sefotaksim içeren EMB agara, 1µg/ml seftazidim içeren EMB agara ve üreme kontrolü amacıyla antibiyotiksiz EMB agara ekildi. Plaklar, 48 saat boyunca 35°C'lik etüvde normal atmosferde inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda seftazidim ve sefotaksim içeren plaklarda üreyen bakteriler kanlı ve EMB agar plaklarına pasajlandı. 24 saatlik inkübasyondan süresinin sonunda bakterileri idendifiye etmek üzere üç şeker, üreaz, sitrat,

indol, metil kırmızısı besiyerleri kullanıldı. Üreme özelliklerine göre *E. coli* ve *Klebsiella spp.* olarak belirlenen suşlar çalışmaya alındı.

Hastalardan alınan diğer kültür örneklerinde üreyen bakteriler uygun yöntemlerle tiplendirildi ve antibiyotik duyarlılığı CLSI önerileri doğrultusunda çalışıldı (158).

### 3.5. GSBL deneyi

GSBL enzimi taşıyan kökenlerin tespiti için CLSI tarafından önerildiği şekilde seftazidim/seftazidim klavulanik asit ve sefotaksim/sefotaksim klavulanik asit ile fenotipik doğrulama testi uygulandı. Bu teste göre; seftazidim (30µg)/seftazidim klavulanik asit (30µg/10µg) ve sefotaksim (30µg)/sefotaksim klavulanik asit (30µg/10µg) içeren diskler 0.5 McFarland yoğunluğundaki bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mueller-Hinton Agar (MHA) plaklarına 25mm aralıklarla yerleştirildi. Plaklar 35°C'de 18 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası klavulanik asit içeren ve içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek karşılaştırıldı. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon çapı klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki zon çapına göre  $\geq 5$ mm daha geniş olarak saptandığında, bakteri GSBL üretimi açısından pozitif kabul edildi. Çalışmada kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 (GSBL (-)) ve *K. pneumoniae* ATCC 700603 (GSBL (+)) standart suşları kullanıldı.

### 3.6 Enfeksiyonun tanımı

Hastalardaki enfeksiyonlar klinik ve laboratuvar verilerine uygun olarak sınıflandırıldı.

**Mikrobiyolojik kanıtlanmış enfeksiyon:** Klinik ve laboratuvar olarak enfeksiyon düşünülen hastalarda kan kültürü ve/veya idrar kültürü ve/veya başvuru yakınma ve bulgularına göre diğer kültürlerinde üremenin olması olarak tanımlandı.

**Klinik olarak enfeksiyon:** Başvuru yakınma, bulguları ve laboratuvar verilerine göre enfeksiyon düşünülmesine karşın idrar kültürü, kan kültürü ve/veya başvuru yakınmalarına göre alınan diğer kültürlerinde üreme olmaması olarak tanımlandı.

**Ürosepsis:** İdrar kültürü ve kan kültüründe aynı bakterinin üremesi olarak tanımlandı.



**Fekal kolonizasyon:** Hastaneye ateş yakınması ile başvuran hastalardan gaita kültürü ya da rektal sürüntü kültürü alındı. GSBL salgılayan *E. coli* ve *Klebsiella spp.* saptanan kültürler fekal kolonizasyon olarak tanımlandı.

### **3.7. İstatistiksel analiz**

GSBL üreten bakteriler ile fekal kolonizasyon ve infeksiyon için risk faktörleri tek değişkenli analiz ile tanımlandı. Kategorik değişkenler için Ki- kare testi kullanıldı. P değeri  $\leq 0.05$  olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Hastaların yaş ortalaması 54.9 idi. Hastaların cinsiyet dağılımı eşit olarak bulundu.

Çalışmaya alınan 124 hastanın; 34'ünde mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyon (%27.4), 77'sinde klinik olarak infeksiyon (%62.1), 13'ünde infeksiyöz olmayan ateş nedenleri (%10.5) saptandı. Klinik infeksiyonu olan hastaların 29'unu akut gastroenterit kliniği olan hastalar oluşturmaktaydı (Tablo-4.1).

**Tablo 4.1 İnfeksiyonların dağılımı**

<b>Tanı</b>	<b>Hasta sayısı (n=124)</b>	<b>Oran (%)</b>
Mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyon	34	27.4
Klinik olarak infeksiyon	77	62.1
İnfeksiyöz olmayan ateş nedenleri	13	10.5

Mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonu olan hastaların tanı dağılımı; 20 hastada üriner sistem infeksiyonu (%58.8), beş hastada (%14.8) ürosepsis, altı hastada (%17.6) bakteriyemi, iki hastada apse (%5.9) ve bir hastada akut gastroenterit (%2.9) şeklindeydi (Tablo-4.2).

**Tablo 4.2 Mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonu olan hastaların dağılımı**

<b>Tanı</b>	<b>Hasta sayısı (n=34)</b>	<b>Oran (%)</b>
Üriner sistem infeksiyonu	20	58.8
Ürosepsis	5	14.8
Bakteriyemi	6	17.6
Apse	2	5.9
Akut gastorenterit	1	2.9

Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyonu olan hastaların onunda; apse, idrar ve/veya kan kültüründen GSBL (+) bakteri izole edildi (2 *K. pneumoniae* ve 8 *E. coli*). Yirmi hastanın ise idrar ve/veya kan kültürlerinde GSBL (-) *E. coli* saptandı.

Hastaların üçünün ise kan veya idrar kültürlerinde *Enterobacteriaceae* dışı bakteriler üredi. Aynı gruptaki son hastada dışkıdan B grubu salmonella izole edildi (Tablo-4.3).

**Tablo 4.3 Mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonu olan hastaların kültürlerindeki üremeler**

<b>Kültür</b>	<b>GSBL (+) üreme</b>	<b>GSBL (-) üreme</b>	<b>Enterobakter dışı üreme</b>
Hasta sayısı (n=33)	10	20	3
Oran (%)	30.3	60.6	9.1

#### **4.2. Hastaların GSBL (+) bakteri ile fekal kolonizasyonu**

Çalışmaya alınan hastaların 28'inin gaita kültüründe GSBL (+) *K. pneumoniae* ya da *E. coli* (%22.6), 96'sında ise GSBL (-) *E. coli* (%77.4) izole edildi (Tablo 6).

**Mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonu olan hastaların;** 12'sinin gaita kültüründe GSBL (+) *K. pneumoniae* ya da *E. coli*, 22'sinin gaita kültüründe ise GSBL (-) *E. coli* saptandı.

**Klinik olarak infeksiyonu olan hastaların;** 16'sının gaita kültüründe GSBL (+) *K. pneumoniae* ya da *E. coli*, 61'inin gaita kültüründen de GSBL (-) *E. coli* saptandı (Tablo-4.4).

**Tablo 4.4 Gaita kültürlerindeki üremelerin dağılımı**

<b>Hastalar (n=124)</b>	<b>Gaitada GSBL (+) üreme</b>	<b>Gaitada GSBL (-) üreme</b>
Mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyon (n=34)	12 (%9.6)	22 (%17.7)
Klinik infeksiyon (n =77)	16 (%13)	61 (%49.2)
İnfeksiyöz olmayan ateş (n=13)	-	13 (%10.5)
Toplam (n=124)	28 (%22.6)	96 (%77.4)

### 4.3. GSBL (+) infeksiyon gelişen hastalarda risk faktörler

GSBL (+) bakterilerle gelişen infeksiyonu olan hastalar, GSBL (-) infeksiyonlu hastalarla risk faktörü olarak; antibiyotik kullanımı, malignite, önceden hastanede yatma, son üç ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü, invaziv girişim, gaita kültüründe GSBL (+) üreme açısından karşılaştırıldı.

GSBL (+) infeksiyonu olan hastalarla GSBL (-) infeksiyonu olanlar son bir yılda antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P=0.196>0.05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5 Son bir yılda antibiyotik kullanımının karşılaştırılması (n=Hastalar)**

	Son bir yılda antibiyotik kullanımı		Toplam (n=30)	P
	Kullanan (n=16)	Kullanmayan (n=14)		
GSBL (+) infeksiyon	7	3	10	0.196
GSBL (-) infeksiyon	9	11	20	
Toplam	16	14	30	

GSBL (+) infeksiyonu olan hastalarla GSBL (-) olan hastalar son üç ayda antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0.429>0.05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6 Son üç ayda antibiyotik kullanımının karşılaştırılması (n=Hastalar)**

	Son üç ayda antibiyotik kullanımı		Toplam (n=30)	P
	Kullanan (n=12)	Kullanmayan (n=18)		
GSBL (+) infeksiyon	5	5	10	0.429
GSBL (-) infeksiyon	7	13	20	
Toplam	12	18	30	

GSBL (+) enfeksiyonlu hastalarla GSBL (-) olanlar malignite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P=0.095>0.05$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7 Malignitenin karşılaştırılması (n=Hastalar)**

	Malignite		Toplam (n=30)	P
	Var (n=4)	Yok (n=26)		
GSBL (+) enfeksiyon	3	7	10	0.095
GSBL (-) enfeksiyon	1	19	20	
Toplam	4	26	30	

Önceden hastanede yatma; GSBL (+) bakterilerle enfeksiyonu olan hastalarla GSBL (-) enfeksiyonu olan hastalarda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P= 0.127>0.05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8 Önceden hastanede yatışın karşılaştırılması (n=Hastalar)**

	Önceden hastanede yatma öyküsü		Toplam (n=30)	P
	Var (n=7)	Yok (n=23)		
GSBL (+) enfeksiyon	4	6	10	0.127
GSBL (-) enfeksiyon	3	17	20	
Toplam	7	23	30	

GSBL (+) ve GSBL (-) enfeksiyonu olan hastalar invaziv girişim açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P=1>0.05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9 İnvaziv girişim varlığının karşılaştırılması (n=Hastalar)**

	İnvaziv girişimi		Toplam (n=30)	P
	Yapılan (n=3)	Yapılmayan (n=27)		
GSBL (+) infeksiyon	1	9	10	1.000
GSBL (-) infeksiyon	2	18	20	
Total	3	27	30	

GSBL (+) ve GSBL (-) infeksiyonu olan hastalar dışkı kültüründeki GSBL (+) üreme açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0.061>0.05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10 Dışkı kültüründe GSBL (+) üremenin karşılaştırılması (n=Hastalar)**

	Dışkı kültüründe GSBL (+) üreme		Toplam (n=30)	P
	Olan (n=11)	Olmayan (n=19)		
GSBL (+) infeksiyon	6	4	10	0.061
GSBL (-) infeksiyon	5	15	20	
Toplam	11	19	30	

#### **4.4. Hastalarda GSBL (+) fekal kolonizasyon için risk faktörleri**

Çalışmanın ikinci ayağı olarak dışkıda GSBL (+) bakteri kolonizasyonunu etkileyecek risk faktörleri değerlendirildi.

1) İnvaziv girişim varlığı ile dışkı kültüründeki üremeler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P=0.103>0.05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11 Dışkı kültüründe üreme ile invaziv girişim varlığının karşılaştırılması  
(n=Hastalar)**

İnvaziv girişim	Dışkı kültüründeki üreme		Toplam (n=124)	P
	GSBL (+) üreme (n=28)	GSBL (-) üreme (n=96)		
Var	4	5	9	0.103
Yok	24	91	115	
Toplam	28	96	124	

2) Son bir yılda antibiyotik kullanma durumuna göre dışkı kültüründeki üremeler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $P=0.086>0.05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12 Dışkı kültüründe üreme ile son bir yılda antibiyotik kullanımını arasındaki ilişki  
(n=Hastalar)**

Son bir yılda antibiyotik kullanma	Dışkı kültüründeki üreme		Toplam (n=124)	P
	GSBL (+) üreme (n=28)	GSBL (-) üreme (n=96)		
Var	14	31	45	0.086
Yok	14	65	79	
Toplam	28	96	124	

3) Üç ay içinde antibiyotik kullanımı ile dışkı kültüründeki üreme karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (OR: 2.6, CI: 1.1-6.1;  $P=0.030<0.05$ ) ( Tablo 4.13).

**Tablo 4.13 Son üç ay içinde antibiyotik kullanımı ile dışkı kültüründeki üremenin karşılaştırılması (n=Hastalar)**

Son 3 ay da antibiyotik kullanımı	Dışkı kültüründeki üreme		Toplam (n=124)	P
	GSBL (+) üreme (n=28)	GSBL (-) üreme (n=96)		
Var	14	27	41	0.030
Yok	14	69	83	
Toplam	28	96	124	

4) Önceden hastanede yatma öyküsü ile dışkı kültüründeki üreme karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (OR: 3.7, CI: 1.2-11.2; P=0.017<0.05) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14 Hastanede yatış öyküsü ile dışkı kültüründeki üreme arasındaki ilişki (n=Hastalar)**

Hastanede yatış öyküsü	Dışkı kültüründeki üreme		Toplam (n=124)	P
	GSBL (+) üreme (n=28)	GSBL (-) üreme (n=96)		
Var	7	8	15	0.017
Yok	21	88	109	
Toplam	28	96	124	



## 5. TARTIŞMA

Günümüzde antibiyotik kullanımındaki artışı ile paralel olarak her geçen gün geliştirilen antimikrobiyal sayısı artmaktadır ve bunun sonucu olarak mikroorganizmalar da yeni direnç mekanizmaları geliştirmektedir. Bakterilerin antibiyotiklere karşı kendilerini korumada en sık kullandıkları mekanizmalardan birisi; enzimler yoluyla antibiyotiğin inaktive edilmesidir. Günümüzde beta-laktam antibiyotiklerin hemen tamamı, sayıları 350'yi aşan değişik beta-laktamazlardan bir ya da daha fazlası tarafından hidrolize edilerek inaktif hale dönüştürülmektedir (159). Oksiimino-sefalosporinlerin 1981 yılında kullanıma girmesinden hemen sonra ilk defa 1983 yılında Almanya'da bir *Klebsiella pneumoniae* suşunun ürettiği SHV-2 enziminin saptanmasıyla ortaya çıkan ve daha sonra dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı gram negatif basillerde saptanan; geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere direnç gösterdikleri için GSBL olarak adlandırılan bu enzimler tedavide oluşturdukları sorunlar nedeniyle günümüzde halen önemini korumaktadır (66-70). GSBL üreten suşlar önceleri hastane kaynaklı infeksiyonlarda saptanırken zamanla dünyanın çeşitli bölgelerinde toplum kökenli infeksiyon etkeni olarak bildirilmeye başlanmıştır. Hastane kaynaklı infeksiyonlarda etkenin GSBL üretmesi ciddi bir sorun olarak varlığını sürdürürken toplum kökenli infeksiyonlarda da artan GSBL pozitifliği tedavi başarısını ciddi ölçüde olumsuz olarak etkilemektedir (41,160). Günümüzde birçok ülkeden GSBL üreten bakterilerle meydana gelen toplum kökenli üriner sistem infeksiyonları (8, 127, 128) ve bakteriyemiler (8, 127, 129) rapor edilmektedir.

Ülkemizde GSBL sentezleyen izolatlar ilk kez 1992 yılında bildirilmiştir (33). Bu tarihten sonra ülkemizden yapılan birçok çalışmada GSBL sentezleyen bakterilerin neden olduğu nozokomiyal infeksiyonlar ve son zamanlarda da toplum kökenli infeksiyonlar bildirilmeye başlanmıştır (8, 161). Bu çalışmalar sıklıkla toplum kökenli üriner sistem infeksiyonları üzerine yapılan çalışmalardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarında farklı oranlarda GSBL pozitifliği bildirilmiştir. Ertuğrul ve Çolak (162) *E. coli*'lerde GSBL sıklığını %7, Pullukçu ve arkadaşları (163) %17.7 olarak bildirmişler. Ülkemizde yapılan ve 15 farklı merkezin verilerini içeren başka bir çalışmada da toplum kökenli komplike olmayan üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E. coli* izolatlarının %5'inde ve komplike üriner sistem infeksiyonu izolatlarının %15'inde GSBL pozitifliği saptanmıştır (134).

Delialioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında; poliklinik hastalarından alınan çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* suşlarında %7.7, *K. pneumoniae* suşlarında ise %15.4 oranında GSBL pozitifliği saptanmıştır (164).

GSBL üreten suşlarla meydana gelen infeksiyonların yıllar içinde gerek sayılarındaki gerekse hastanede ve toplumda görülme oranlarındaki dikkati çeken artış nedeniyle, bu artışın önüne geçecek önlemleri belirlemek amacıyla hazırlayıcı risk faktörlerini araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Bunlardan biri olan alışmamızda; GSBL üreten bakterilerle gelişen toplum kökenli infeksiyonu olan hastalarda malignite, daha önce hastanede yatmış olmak, son bir yıl içinde antibiyotik kullanımı, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı, GSBL pozitif fekal kolonizasyon sıklık olarak daha fazla saptanmakla birlikte, bu risk faktörleri ile GSBL pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmamıza alınan hasta sayının az olması olabilir.

Diğer çalışmalarda en çok üzerinde durulan ve önemi gösterilen risk faktörü önceden antibiyotik kullanımı olmuştur. Calbo ve arkadaşları GSBL pozitifliğinin gün geçtikçe arttığını ve daha önceki antibiyotik kullanımının risk faktörü olarak önemli payı olduğunu vurgulamaktadır (142). Antibiyotik kullanımı; kolon florasının inhibisyonuna neden olarak antibiyotik dirençli gram negatif bakterilerin proliferasyonuna ve bu bakterilerin florada seçilmesine katkıda bulunmaktadır (152). Antibiyotik kullanımı ile gastrointestinal sistemde GSBL üreten mikroorganizmalar seçilmekte bu da GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonların oluşumu için ön koşul olan kolonizasyona neden olmaktadır. Daha önce antibiyotik kullanımının; GSBL üreten bakterilerin neden olduğu gerek hastane kökenli gerekse toplum kökenli infeksiyonlar için risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (115, 117, 118, 156, 159, 159-162, 165, 166). Antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan ilk çalışmalar özellikle geniş spektrumlu sefalosporinler olmak üzere florokinolon, trimetoprim-sulfometaksazol ya da aminoglikozid gibi farklı gruptan antibiyotik kullanımı ile direnç arasında ilişki olduğunu göstermiştir (165). GSBL retimi 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 retimi çalışma grubunda %25.2, kontrol grubunda ise %4.3 oranında saptanmıştır (167). Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplum kökenli üriner sistem infeksiyonuna neden olan izolatlarda GSBL retimi; siprofloksasin alanlarda almayanlardan 2 kat daha yaygın olarak

bulunmuştur (134). GSBL ve florokinolon direnç birlikteliği hem florokinolonların yaygın kullanılması hem de GSBL kodlayan genleri taşıyan plazmidlerde çoklu direnç genleriyle birlikte bulunmasıyla açıklanabilmektedir (165). Bizim çalışmamızda GSBL pozitif enfeksiyonlar ile son bir yılda antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte ( $P=0.196>0.05$ ) bu hastaların %70'inde daha önceden antibiyotik kullanım öyküsü bulunmaktadır. Bu hastalar son 1 yıl içinde florokinolon ve sefalosporin grubu antibiyotiklerden birini kullanmışlardır.

Son üç ay içinde (127, 155, 168), özellikle beta-laktamlar ve kinolonların (115) kullanımı GSBL üreten *E. coli* ile gelişen toplum kaynaklı enfeksiyonlarda risk faktörü olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da GSBL üreten bakterilerle meydana gelen enfeksiyonu olan 10 hastanın yarısında son üç ayda antibiyotik kullanımı bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P=0.429>0.05$ ). Bu hastalarda florokinolon ve sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı yaygın olarak bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalar altta yatan hastalık varlığının GSBL üretimine katkıda bulunduğu göstermektedir (165, 169, 170). Lautenbach'ın ve Kanafani'nin çalışmalarında altta yatan hastalıklardan sadece malignite GSBL üretimine katkıda bulunan bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (165, 170). Bir başka çalışmada ise daha öncesinde malignensi bulunması GSBL kolonizasyonu için koruyucu olarak belirlenmiştir (171). Çalışmamızda GSBL (+) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonu olan hastaların %30'unda altta yatan hastalık olarak malignite bulunmaktadır. Fakat istatistiksel olarak GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $P=0.095>0.05$ ).

Rodriguez-Bano ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında daha önce hastanede yatmış olmak GSBL üreten *E. coli* enfeksiyonları için risk faktörü olarak belirlenmiştir (8). Bizim çalışmamızda hastaların %40'ında daha önceden hastanede yatma öyküsü bulunmaktadır ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P= 0.127>0.05$ ).

Gastrointestinal sistem kolonizasyonu GSBL salgılayan bakterilerle oluşan enfeksiyonlar için genellikle ilk aşamadır (9). Yapılan birçok çalışmada (9, 11, 172, 173) fekal kolonizasyon GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için risk faktörü olarak bulunmuştur. Ben-Ami ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada hastaneye başvuran hastalarda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ile fekal kolonizasyon bildirilmiştir (11). Aynı çalışmada fekal kolonizasyonu olan hastaların %15.4'ünde seftazidim dirençli gram negatif bakteriyemi meydana geldiği gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da

GSBL (+) infeksiyonu olan hastaların %60'ında gaitasında GSBL (+) kolonizasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P=0.061>0.05$ ). Çalışmamızdaki 4 hastanın idrar kültürü ve gaita kültüründe GSBL (+) *E. coli*, bir hastanın gaita kültürü ve apse kültüründe GSBL (+) *E. coli* ve bir hastanın da idrar ve gaita kültüründe GSBL (+) *K. pneumoniae* üremesi saptanmıştır.

Fekal kolonizasyonun GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonlar için önemi yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Özellikle fekal kolonizasyonun rolü üriner sistem infeksiyonlarında uzun yıllardır bilinmektedir (172). GSBL üreten bakteriler genellikle hastane kaynaklıdır ve yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere sıklıkla salgınlardan sorumludur. Bununla birlikte bazı çalışmalarda GSBL üretiminin türler arasında yayıldığı, farklı ülkeler ve farklı hastaneler arasında yayılma potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda gastrointestinal sistemde GSBL üreten izolatlarla asemptomatik kolonizasyon tanımlanmıştır (116, 174, 175). Bu asemptomatik kişilerin GSBL üreten bakterilerin toplumda yayılmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* uzun süre taşıyıcı olarak kalmakta ve bu taşıyıcılık hastane dışında yayılmada katkıda bulunmaktadır. Günümüzde birçok çalışmada toplumda GSBL fekal kolonizasyonu rapor edilmektedir (9, 11, 155).

Yapılan çeşitli çalışmalarda toplumda GSBL salgılayan bakterilerin neden olduğu infeksiyonları için fekal kolonizasyon risk faktörü olarak bulunmuştur (9, 11, 173, 174). Sıklıkla hastane kaynaklı salgınlarda başlıca GSBL üreten izolatların fekal kolonizasyonu saptanırken birkaç çalışmada toplumdaki hastalarda da fekal taşıyıcılıkta artış gösterilmiştir (155). Toplumda GSBL üreten bakterilerin gaitadaki kolonizasyonunun sıklığı bilinmemektedir. Valverde ve arkadaşları 1999 ve 2003 yılında gaita örneklerinde GSBL üreten enterobakterileri araştırmışlar, ayaktan hastalarda GSBL üretimini enterobakterilerde 1999 yılında %0.7 iken 2003 yılında artarak %5.5 olarak bulmuşlardır (155). Miro ve arkadaşları yaptıkları çalışmada GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyon prevalansını toplumda %3.3 olarak saptamıştır (176). Ülkemizden yapılan çalışmada ise ayaktan hastalarda GSBL pozitif fekal taşıyıcılık %15.2 olarak raporlanmıştır (9).

Valverde ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; GSBL üreten organizmaların neden olduğu toplum kökenli infeksiyonu olan (n=40) hastalardan indeks vakaların %70'inde ve ev içi teması olanların (n=54) %16.7'sinde GSBL üreten organizmalarla fekal kolonizasyon saptamışlardır (132).

Bizim çalışmamızda da 124 hastanın 28'inde (%22.6) GSBL üreten bakterilerle fekal kolonizasyon saptanmıştır. Ben-Ami ve arkadaşlarının çalışmasında; başvuru anındaki antibiyotik kullanımı, kronik karaciğer ya da böbrek hastalığı, fonksiyonel durumda zayıflık, histamin reseptör antagonisti kullanımı fekal kolonizasyon için predikte edici faktör olarak bulunmuştur (11). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise yakın zamanda antibiyotik kullanımı ayaktan hastalarda fekal kolonizasyon için tek bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (9). GSBL üretimi için yalnızca sefalosporin kullanımı değil diğer antibiyotik grupları da seçici olmaktadır (177, 178). Bizim çalışmamızda ise fekal kolonizasyon ile son bir yılda antibiyotik kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $P=0.086>0.05$ ).

Yapılan birçok çalışmada GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar ve fekal kolonizasyon için invaziv girişim risk faktörü olarak bulunmuştur (115, 156, 157). Ancak bizim çalışmamızda invaziv girişim GSBL salgılayan bakterilerle meydana gelen infeksiyonlar ( $P=1.000>0.05$ ) ve gaita kolonizasyonu ( $P= 0.103>0.05$ ) için istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı.

Antibiyotik kullanımı ile fekal kolonizasyon arasındaki ilişki birçok çalışma ile gösterilmiştir (9, 11, 177, 178). Antibiyotik kullanımı gastrointestinal sistem florasının inhibisyonuna neden olarak antibiyotik dirençli gram negatif bakterilerin çoğalmasına ve bu bakterilerin florada seçilmesine katkıda bulunur. Ben-Ami ve arkadaşlarının çalışmasında GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ile fekal kolonizasyon için bulunan risk faktörlerinden biri de hastaneye başvuru anındaki antibiyotik kullanımımızdır. Özellikle penisilin ya da sefalosporin ve trimetoprim-sulfometaksazol kullanımı ile GSBL salgılayan *Enterobactericea* kolonizasyonu arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur (11). Çin'den yapılan bir çalışmada toplumdaki yaşlılarda GSBL üreten *E. coli* ile fekal kolonizasyon için risk faktörleri araştırılmıştır. Çalışmadaki 270 yaşlıdan 19'unda (%7) GSBL üreten *E. coli* ile fekal kolonizasyon saptanmıştır. Bu çalışmada GSBL üreten *E. coli* ile fekal kolonizasyon için risk faktörü son üç ay içinde antibiyotik kullanımı olarak bulunmuştur (179). Ülkemizden yapılan bir çalışmada hastaneye başvuran 795 hastadan alınan gaita kültürünün 121'inde (%15.2) GSBL üreten *E. coli* veya *Klebsiella spp.* saptanmıştır. Bu hastalarda da GSBL pozitifliği yönünden belirlenen tek risk faktörü son üç ay içinde antibiyotik kullanımımızdır (9). Bizim çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak son üç ayda antibiyotik kullanımı ile GSBL üreten bakterilerle fekal kolonizasyon arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( OR: 2.6, CI: 1.1-6.1; P=0.030). Bu hastalarda sefalosporin kullanımı ve florokinolon kullanımı sık olarak saptanmıştır.

GSBL salgılayan bakterilerin fekal kolonizasyonu için risk faktörlerini araştıran çalışmalar daha çok hastane kaynaklı fekal kolonizasyon üzerine yapılmıştır. Bu çalışmalardan birisi de Bisson ve arkadaşlarının yaptıkları vaka-kontrol çalışmasıdır. Bisson ve arkadaşlarının çalışmasında GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.* ile fekal kolonizasyon için bağımsız risk faktörünü önceden hastanede yatmış olmak olarak bulmuştur (180). Hastanede yatmış olmak antibiyotik kullanımı, invaziv girişimlere maruziyet ve hastanede bulunan kolonize kişilerle çapraz bulaş riskini arttırmaktadır. Toplumda GSBL üreten bakterilerle fekal kolonizasyonda görülen artış nedeniyle fekal kolonizasyon için risk faktörlerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (9, 11, 179). Bu çalışmalardan biri de Ben-Ami ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadır. Bu çalışmada hastaneye başvuran 241 hastanın 26'sında (%10.8) GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ile fekal kolonizasyon ve bu hastalarda önceden hastanede yatmış olmak fekal kolonizasyon için risk faktörü olarak bulunmuştur. Buna karşın ülkemizden yapılan bir çalışmada ise toplumda GSBL pozitif fekal kolonizasyonu olan hastalarda önceden hastanede yatmış olmak risk faktörü olarak saptanmamıştır (9). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak önceden hastanede yatış öyküsü ile fekal kolonizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (OR: 3.7, CI: 1.2-11.2; P=0.017).

GSBL üreten bakterilerin neden olduğu toplum kökenli infeksiyonlar günümüzde karşımıza önemli bir problem olarak çıkmaktadır (9). Toplum kökenli infeksiyonların tedavisi genellikle ampirik olmaktadır bu yüzden GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda ampirik tedavi seçeneklerimiz yetersiz kalabilir. Bu nedenle GSBL salgılayan bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar için risk faktörlerinin bilinmesi tedavi başarısını etkileyecektir. Bilindiği gibi GSBL üreten bakterilerin tedavisinde uygun antibiyotik kullanılmadığında mortalite oranı artmaktadır. Toplum kökenli infeksiyonların artan sıklıkta görülmesi ve önemi nedeniyle risk faktörlerini belirlemek amacıyla günümüzde birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalar sonucunda değişik risk faktörleri saptanmıştır. Bu risk faktörleri; önceden antibiyotik kullanımı, önceden hastanede yatış öyküsü, altta yatan hastalık, diyabet, önceden florokinolon kullanımı, ileri yaş, erkek cinsiyet, rekürren idrar yolu infeksiyonu, fekal kolonizasyondur (8, 9, 115, 127, 134, 142, 152, 155, 165, 168-170, 181). Bizim çalışmamızda toplumda gelişen GSBL

salgılayan *Escherichia coli* ya da *Klebsiella* şuşlarıyla enfekte olan hastalarda ve GSBL fekal kolonizasyonu olan kişilerde risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda GSBL üreten *Escherichia coli* ya da *Klebsiella* şuşlarıyla meydana gelen toplum kökenli infeksiyonlarda risk faktörü saptanmamıştır. Bunun nedenini hasta sayısındaki kısıtlılık olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu hastalarda son bir yılda antibiyotik kullanımı, son üç ayda antibiyotik kullanımı, malignite, hastanede yatış öyküsü ve GSBL (+) fekal kolonizasyon sıklık olarak daha fazla saptanmıştır. Yine çalışmamızda fekal kolonizasyon için risk faktörleri araştırılmış son bir yılda antibiyotik kullanımı ve invaziv girişim açısından anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte son üç ayda antibiyotik kullanımı ve son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü günümüzde yapılmış olan birçok çalışma ile uyumlu olarak risk faktörü olarak bulunmuştur. Toplumda gelişen infeksiyonlar açısından bu denli önemli olan GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar ve fekal kolonizasyon için risk faktörlerinin belirlenmesi ve ayrıca fekal kolonizasyonun bu infeksiyonlardaki rolünün anlaşılması için daha kapsamlı ve geniş serileri içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1) Haziran 2006-Mayıs 2008 tarihleri arasında hastanemize ateş yakınması ile başvuran ve son bir ay içinde hastanede yatış öyküsü olmayan 124 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 34'ünde mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyon (%27.4), 77'sinde klinik olarak infeksiyon (%62.1), 13'ünde infeksiyöz olmayan ateş nedenleri (%10.5) saptandı. Klinik olarak infeksiyonu olan hastaların 29'unu akut gastroenterit kliniği olan hastalar oluşturmaktaydı. Kanıtlanmış infeksiyonu olan hastaların; 10'unda apse, idrar ve/veya kan kültürlerinde GSBL (+) bakteri (iki hastada *K. pneumoniae* ve 8 hastada *E. coli*), 20'sinde idrar ve/veya kan kültürlerinde GSBL (-) bakteri (*E. coli*) ve üçünde ise idrar ya da kan kültürlerinde *Enterobacteriaceae* dışı bakteri izole edildi. Bir hastanın gaita kültüründe B grubu salmonella üremesi saptandı.

2) GSBL üreten *E. coli* ya da *Klebsiella* şuşlarının neden olduğu infeksiyonu olan hastalarda; son bir yılda antibiyotik kullanımı, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı, daha önce hastanede yatmış olma, malignite ve GSBL (+) fekal kolonizasyon yapılan birçok çalışma ile uyumlu olarak yaygın olarak saptandı fakat bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun hasta sayımızın yeterli olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

3) Çalışmamızda hastaneye başvuran 124 hastanın 28'inde (%22.6) GSBL üreten bakterilerle fekal kolonizasyon saptandı. GSBL (+) fekal kolonizasyonla son bir yılda antibiyotik kullanımı ve invaziv girişim varlığı arasındaki ilişki yapılan birçok çalışma ile uyumlu olarak bulunmadı. Ancak son üç ayda antibiyotik kullanımı ve önceden hastanede yatmış olma yapılan birçok çalışma ile uyumlu olarak risk faktörü olarak saptandı. GSBL kolonizasyonu uzun süre devam ettiği için kolonize hastalar toplumda bu bakterilerin yayılmasına neden olmaktadır. Bu yüzden hastaları hastaneye yatırırken ve antibiyotik başlarken mutlaka doğru değerlendirmeler yapmalıyız. Antibiyotik kullanımının GSBL oluşumu için etkisi göz önünde bulundurulursa hastalara endikasyonsuz veya uygun olmayan antibiyotik kullanımından mutlaka kaçınılmalıdır.

Verilerimiz çok sınırlı ve tek bir hastaneye başvuran hastaların verileri olmakla birlikte benzer çalışmaların yapılması şehirlerin ve ülkelerin toplumdaki GSBL sıklığını belirleyeceğinden önem taşımaktadır. Unutulmamalıdır ki ülkemizin verisi olarak sunulan çalışmalarda az sayıdaki merkezin sonuçları değerlendirilmektedir. Bu da sağlıklı verilerin



oluşmasını engellemektedir. Bu konuda daha çok çalışmanın yapılması ile toplum kökenli GSBL infeksiyonlarının anlaşılmasını sağlayacağını düşünmekteyiz.

Toplumda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığının uzun süreli olması bu bakterilerin topluma yayılmasına katkıda bulunmaktadır. Özellikle doğru antibiyotik kullanımı GSBL (+) mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonları azaltmada önem taşımaktadır. Toplumda kazanılan ya da hastaneden topluma taşınan GSBL'lerin, doğru antibiyotik kullanımı ve infeksiyon kontrol önlemleri ile yayılımını ve sayısını kısıtlamak mümkün olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Jacoby GA, Medeiros AA: More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1697-1704, 1991.
2. Bonnet R, Sampaio JL, Chanal C, Sirot, D, Champs De C, Viallard JL, Labia R, Sirot J. A novel class A extended-spectrum beta-lactamase (BES-1) in *Serratia marcescens* isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 3061–3068, 2000.
3. Şaban E. ESBL'lerin epidemiyolojik özellikleri. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004
4. Paterson D. Evaluation of extended spectrum beta-lactamases (ESBL's) from *Klebsiella pneumoniae*. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, USA, 1999.
5. Pitout JD, Normdan P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 56: 52-59, 2005
6. Comircan M, Morris D, Corbertt-Feeney G. Extended-spectrum beta-lactamases production and fluoroquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 32: 317-9, 1998.
7. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update, *Clin Microbiol Rev* 18: 657-86, 2005.
8. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 42: 1089-94, 2004.
9. Kurt Azap Ö, Arslan H, Özbalıkçı Karaman S, Togan T. Risk factor for fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* in the community. *Turk J Med* 37: 31-38, 2007.
10. Smith DL, Dushoff J, Perencevich EN, Harris AD, Levin SA. Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens: resistance is regional problem. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 3709-3714, 2004.
11. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, Leavitt A, Carmeli Y. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis.* 42: 925-34, 2006.
12. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 8: 557-84, 1995.
13. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended-spectrum beta lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 17-29, 1994.

14. Gür D. Beta-laktamazlar. Hacettepe Tıp Dergisi 33: 102-109, 2002.
15. Heritage J, M'Zali FH, Gascoyne-Binzi D, Hawkey PM. Evolution and spread of SHV extended-spectrum beta-lactamases in gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 44: 309-18, 1999.
16. Gür D. Beta-laktamazların sınıflandırılması. Flora 2: 80-6, 1996.
17. Özsoy MF, Öncü O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Klinik önemi ve getirdiği sorunlar. Flora 6, 2001.
18. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 39: 1211-33, 1995.
19. Bush K. Characterization of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 33: 259-63, 1989.
20. Akova M. Gram-negatif bakteri infeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004.
21. Philippon A, Arlet G, Jacobay GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 46: 1-11, 2002.
22. Bush K. Classification of beta-lactamases: groups 1, 2a, 2b, and 2b'. Antimicrob Agents Chemother 33: 264-70, 1989.
23. Rahal JJ: Extended-spectrum beta-lactamases. How big is the problem? Clin Microbiol Infect 6: 2-6, 2000.
24. Nicolas-Chanoine MH. Inhibitor-resistant beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 40: 1-3, 1997.
25. Bush K. Classification of beta-lactamases: groups 2c, 2d, 2e, 3, and 4. Antimicrob Agents Chemother 33: 271-6, 1989.
26. Livermore DM. Acquired carbapenemases. J Antimicrob Chemother 39: 673-6, 1997.
27. Knothe H, Shah P, Kremery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefomandole, and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection 11: 315-7, 1983.
28. Quinn JP, Miyashiro D, Sahm D, Flamm R, Bush K. Novel plasmid-mediated beta lactamase (TEM-10) conferring selective resistance to ceftazidime and aztreonam in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 33: 1451-6, 1989.
29. Jacoby GA, Medeiros AA, O'Brien TF, Pinto ME, Jiang H. Broad spectrum transmissible beta-lactamases. N Engl Med 319: 723-4, 1988.

30. Sturenburg E, Mack D: Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control. *J Infect* 47: 273-95, 2003.
31. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 119: 353-8, 1993.
32. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum beta-lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 2200-9, 1990.
33. Gür D, Pitt TL, Hall LM, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of *Klebsiella* with extended-spectrum beta-lactamases at a Turkish university hospital. *J Hosp Infect* 22: 163-7, 1992.
34. Martinez-Martinez L, Hernandez-Alles S, Alberti S, Tomas JM, Benedi VJ, Jacoby GA. In vivo selection of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to cefoxitin and expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 342-8, 1996.
35. Pangon B, Bizet C, Bure A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, Gutmann L. In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3 beta-lactamase. *J Infect Dis* 159: 1005-6, 1989.
36. Black JA, Moland ES, Thomson KS. AmpC disk test for detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* lacking chromosomal AmpC beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 43: 3110-3, 2005.
37. Vatopoulos AC, Philippon A, Tzouveleki LS, Komninou Z, Legakis NJ. Prevalence of a transferable SHV-5 type beta-lactamase in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Greece. *J Antimicrob Chemother* 26: 635-48, 1990.
38. Paterson DL, Hujer KM, Hujer AM, Yeiser B, Bonomo MD, Rice LB, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from seven countries: dominance and widespread prevalence of SHV and CTX-M-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 3554-60, 2003.
39. Gür D. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005.
40. Turner JP. Extended-spectrum beta-lactamses. *Clin Infect Dis* 41: 273-5, 2005.
41. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21<sup>st</sup> century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 14: 933-51, 2001.

42. Weldhagen G, Poirel FL, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 2385–2392, 2003.
43. Danel F, Hall LM, Duke B, Gür D, Livermore DM. OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 1362-6, 1999.
44. Hall LM, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalın HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1637-44, 1993.
45. Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 42: 128-31, 1998.
46. Poirel L, Gerome P, De Champs C, Stephanazzi J, Naas T, Nordmann P. Integron-located oxa-32 gene cassette encoding an extended-spectrum variant of OXA-2 beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 566-9, 2002.
47. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 1-14, 2004.
48. Bush K, Macalintal C, Rasmussen BA, Lee VJ, Yang Y. Kinetic interactions of tazobactam with beta-lactamases from all major structural classes. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 851–858, 1993.
49. Belaouaj A, Lapoumeroulie C, Canica MM, Vedel G, Nevot P, Krishnamoorthy R, Paul G. Nucleotide sequences of the genes coding for the TEM-like beta-lactamases IRT-1 and IRT-2 (formerly called TRI-1 and TRI-2). *FEMS Microbiol Lett* 120: 75-80, 1994.
50. Zhou XY, Bordon F, Sirot D, Kitzis MD, Gutmann L. Emergence of clinical isolates of *Escherichia coli* producing TEM-1 derivatives or an OXA-1 beta-lactamase conferring resistance to beta-lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 1085-9, 1994.
51. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Mangold P, Amann S, Akalın E, Ang Ö, Bal C, Casellas JM. Characterization of beta-lactamase gene blaPER-2, which encodes an extended-spectrum class A beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 616–620, 1996.
52. Nordmann P, Naas T. Sequence analysis of PER-1 extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* and comparison with class A beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 104–114, 1994.
53. Nordmann P, Ronco E, Naas T, Duport C, Michel-Briand Y, Labia R. Characterization of a novel extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 962-9, 1993.

54. Danel F, Hall LM, Gur D, Akalin HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 35: 281-94, 1995.
55. Vahaboğlu H, Dodanlı S, Eroğlu C, Öztürk R, Söyletir G, Yıldırım İ, Avkan V. Characterization of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium* stains: molecular epidemiology of PER-1-producing isolates and evidence for nosocomial plasmid exchange by a clone. J Clin Microbiol 34: 2942-6, 1996.
56. Vahaboğlu H, Hall LM, Mulazimoğlu L, Dodanlı S, Yıldırım İ, Livermore DM. Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase, in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. J Med Microbiol 43: 294-9, 1995.
57. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, Coşkun F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioglu H, Balık I, Aydın K, Otkun M. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. Antimicrob Agents Chemother 41: 2265-9, 1997.
58. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. JAMA 289: 885–888, 2003.
59. Petroni A, Corso A, Melano R, Cacace ML, Bru AM, Rossi A, Galas M. Plasmidic extended-spectrum beta-lactamases in *Vibrio cholerae* O1 El Tor isolates in Argentina. Antimicrob Agents Chemother 46: 1462–1468, 2002.
60. Docquier J, Luzzaro DF, Amicosante G, Toniolo A, Rossolin GM. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing PER-1 extended-spectrum serine-beta-lactamase and VIM-2 metallo-beta-lactamase. Emerg Infect Dis 7: 910–911, 2001.
61. Claeys G, Verschraegen G, Baere de T, Vaneechoutte M. PER-1 beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. J Antimicrob Chemother 45: 924–925, 2000.
62. De Champs C, Poirel L, Bonnet R, Sirot D, Chanal C, Sirot J, Nordmann P. Prospective survey of beta-lactamases produced by ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated in a French hospital in 2000. Antimicrob Agents Chemother 46: 3031–3034, 2002.
63. Pagani L, Mantengoli E, Migliavacca R, Nucleo E, Pollini S, Spalla M, Daturi R, Romero E, Rossolini GM. Multifocal detection of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase in Northern Italy. J Clin Microbiol 42: 2523–2529, 2004.
64. Kwon NY, Kim JD, Pai HJ. The resistance mechanisms of b-lactam antimicrobials in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Korean J Intern Med 17: 94–99, 2002.

65. Yong D, Shin JH, Kim S, Lim Y, Yum JH, Lee K, Chong Y, Bauernfeind A. High prevalence of PER-1 extended-spectrum betalactamase-producing *Acinetobacter spp.* in Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 1749-1751, 2003.
66. Bonnet R, Sampaio JL, Chanal C, Sirot D, De Champs C, Viallard JL, Labia R, Sirot J. A novel class A extended-spectrum beta-lactamase (BES-1) in *Serratia marcescens* isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 3061–3068, 2000.
67. Giakkoupi P, Tzouvelekis LS, Tsakris A, Loukova V, Sofianou D, Tzelepi E. IBC-1, a novel integron-associated class A beta-lactamase with extended-spectrum properties produced by an *Enterobacter cloacae* clinical strain. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2247–2253, 2000.
68. Matsumoto Y, M Inoue. Characterization of SFO-1, a plasmidmediated inducible class A beta-lactamase from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 307–313, 1999.
69. Mavroidi A, Tzelepi. E, Tsakris A, Miriagou V, Sofianou D, Tzouvelekis LS. An integron-associated beta-lactamase (IBC-2) from *Pseudomonas aeruginosa* is a variant of the extended-spectrum beta-lactamase IBC-1. *J Antimicrob Chemother* 48: 627–630, 2001.
70. Poirel L, Thomas I Le, Naas T, Karim A, Nordmann P. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 622–632, 2000.
71. Poirel L, Naas T, Guibert M, Chaibi EB, Labia R, Nordmann P. Molecular and biochemical characterization of VEB-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase encoded by an *Escherichia coli* integron gene. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 573–581, 1999.
72. Poirel L, Weldhagen GF, Naas T, Champs De C, Dove MG, Nordmann P. GES-2, a class A beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* with increased hydrolysis of imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 2598–2603, 2001.
73. Silva J, Aguilar C, Ayala G, Estrada MA, Garza-Ramos U, Lara-Lemus R, Ledezma L. TLA-1: A new plasmid-mediated extendedspectrum beta-lactamase from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 997–1003, 2000.
74. Girlich D, Poirel L, Leelaporn A, Karim A, Tribuddharat C, Fennewald M, Nordmann P. Molecular epidemiology of the integron located VEB-1 extended-spectrum beta-lactamase in nosocomial enterobacterial isolates in Bangkok, Thailand. *J Clin Microbiol* 39: 175–182, 2001.
75. Naas T, Poirel L, Karim A, Nordmann P. Molecular characterization of In50, a class 1 integron encoding the gene for the extended-spectrum beta-lactamase VEB-1 in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett* 176: 411–419, 1999.

76. Tribuddharat C, M Fennewald. Integron-mediated rifampin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 960–962, 1999.
77. Jiang X, Y Ni, Jiang Y, Yuan F, Han L, M Li, Liu H, Yang L, Lu Y. Outbreak of infection caused by *Enterobacter cloacae* producing the novel VEB-3 beta-lactamase in China. *J Clin Microbiol* 43: 826–831, 2005.
78. Poirel L, Rotimi VO, Mokaddas EM, Karim A, Nordmann P. VEB-1-like extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*, Kuwait. *Emerg Infect Dis* 7: 468–470, 2001.
79. Castanheira M, Mendes RE, Walsh TR, Gales AC, Jones RN. Emergence of the extended-spectrum beta-lactamase GES-1 in a *Pseudomonas aeruginosa* strain from Brazil: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 2344–2345, 2004.
80. Alcantar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, Carlos A, Daza C, Perez-Prado MC, Salcido L, Santos JI, Alpuche-Aranda CM. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and TLA-1 genes. *Clin Infect Dis* 38: 1067–1074, 2004.
81. Lebessi E, Stamos G, Foustoukou M, Vourli S, Legakis NJ, Tzouveleki LS. Performance of methods for detection of extended-spectrum beta-lactamases applied to clinical enterobacterial strains producing IBC-type beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 41: 912, 2003.
82. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 46: 153-63, 2006.
83. Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ajanlara çoğul dirençli gram negatif bakteriler. *Hastane İnfeks Derg* 4: 218-25, 2000.
84. Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 42: 128-31, 1998.
85. Danel F, Hall LM, Duke B, Gür D, Livermore DM: OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 1362-6, 1999.
86. Danel F, Hall LM, Gür D, Livermore DM. OXA-14, another extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1881-4, 1995.
87. Marchandin H, Jean-Pierre H, De Champs C, Sirot D, Darbas H, Perigault PF, Carriere C: Production of a TEM-24 plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase by a clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 213-6, 2000.



88. Nordmann P, Naas T. Sequence analysis of PER-1 extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* and comparison with class A beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 104-14, 1994.
89. Shannon K, French G: Multiple-antibiotic-resistant salmonella. *Lancet* 352: 490, 1998.
90. Tassios PT, Gazouli M, Tzelepi E, Milch H, Kozlova N, Sidorenko S, Legakis NJ, Tzouvelekis LS: Spread of a *Salmonella typhimurium* clone resistant to expanded-spectrum cephalosporins in three european countries. *J Clin Microbiol* 37: 3774-7, 1999.
91. Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, Dunne EF, Ribot E, Iwen PC, Bradford PA, Angulo FJ, Hinrichs SH: Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle. *N Engl J Med* 342: 1242-9, 2000.
92. Winokur PL, Brueggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, Pfaller MA, Doern GV: Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant salmonella isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2777-83, 2000.
93. Sirot DC, Goldstein FW, Soussy CJ. Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family *Enterobacteriaceae* isolated in a French hospital. *Antimicrob Chemother* 27: 441-457, 1992.
94. Colodner R. ESBL's. A challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control* 33: 104-7, 2005.
95. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA. Antimicrobial resistance rates among Gram negative bacilli recovered from patients in intensive care unit: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 23: 779-784, 1996.
96. Fridkin SK, Steward CD, Edward JR. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals. Project ICARE: Phase 2. *Clin Infect Dis* 29: 245-252, 1999.
97. Mathai D, Jones JN, Stilwell M, Pfaller MA. Three-years analysis of pathogen occurrence and antimicrobial resistance in 315 intensive care unit within 71 participating medical centers ( 32 nations). Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-99). Presented in part at the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstract Poster 1027, 2000.
98. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases among *Klebsiella spp.* from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 38: 409-24, 1996.
99. Hanberger H, Diekema D, Fluit A. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect* 48: 161-176, 2001.

100. Nijssen S, Florijn A, Bonten MJM, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more 5000 European *Enterobacteriaceae* isolates. *J Antimicrob Agent* 24: 585-591, 2004.
101. Gür D, Gültekin M, Ögünç D, Gülay Z, Yuluğ N, Sümerkan B, Korten V, Mulazımoğlu L, Günaydın M, Leblebicioğlu H. Comparative invitro activity of piperacillin-tazobactam against gram-negative nosocomial pathogens. The 21<sup>st</sup> International Congress of Chemotherapy, 4-7 July, Birmingham, UK, 1999.
102. Garcia-Rodriguez JA, Jones RN, MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC). *J Chemother* 14: 25-32, 2002.
103. Kocazeybek BS. Antimicrobial resistance surveillance of gram-negative bacteria isolated from intensive care unit of four different hospitals in Turkey. Evaluation of prevalence of extended-spectrum and inducible beta-lactamases using different E-test strips and direct induction methods. *Chemotherapy* 47: 396-408, 2001.
104. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Esen S, Tuncer L, Fındık D, Ünal O, Saltos N, Yaman A, Taşova Y ve Study Groups. Surveillance of antimicrobial in gram-negative bacteria isolated from intensive care unit in Turkey. *J Chemother* 14: 140-146, 2002.
105. Gülay Z, Thomson J, Yuluğ N, Amyes SG. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamases producing *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at a university hospital in Turkey. *J Chemother* 12: 145-152, 2000.
106. Gür D, Ünal S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora*, 3: 153-9, 1996
107. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, Xie X. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* 28: 1718-23, 2002.
108. Vahaboğlu HM, Mülazımoğlu L, Erdem İ, Yıldırım İ, Tafler B, Avkan V. Taksim Hastanesi'nde beta -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin surveyansı. *Klinik Derg* 6: 79-82, 1993.
109. Leblebicioğlu H. ESBL'lerin klinik önemi ve tedavi yaklaşımları. *Bilimsel Tıp Yayınevi*, 2004.
110. Şaban E. GSBL ve İBL yapan enterik bakteriler: klinik önemi, tedavi. *Ankem Derg* 22 : 28-35, 2008
111. Giamarellou H. Multidrug resistance in gram negative bacteriae that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 11: 1-16, 2005.

112. Lucet JC, Chevret S, Decre D. Outbreak of multiply resistant *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis* 22: 430–436, 1996.
113. De Champs C, Rouby D, Guelon. A case–control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1 (TEM-3) beta-lactamase. *J Hosp Infect* 18: 5–13,1991.
114. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case–control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 174: 529–536,1996.
115. Paterson DL, Ko WC, Mohapatra S. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: impact of extended spectrum b-lactamase (ESBL) produced in a global study of 216 patients. (Abstract J-210) In: Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Toronto, Washington DC: American Society of Microbiology 328, 1997.
116. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, Ariza J, Gudiol F. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 42: 53–58. 1998.
117. Hibberd PL, Jacoby GA. Multiply drug resistant *Klebsiella pneumoniae* (MDRDP) strains: predictors of acquisition and mortality. In. Abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Orlando, USA. American Society of Microbiology, Abstract C46, 1994.
118. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*: considerations for diagnosis, prevetion and drug treatment. *Drugs* 63: 353-65, 2003.
119. Amys SG, Miles RS. Extended spectrum beta-lactamases: the role of inhibitors in therapy. *J Antimicrob Chemother* 42: 415-7, 1998.
120. Endimiani A, Paterson DL. Optimizing therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Semin Respir Crit Care Med* 28: 646-55, 2007.
121. Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum beta-lactamses in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 34: 908-11, 1996.
122. Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora* 6: 3-23, 2001.
123. Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Şenol FF, Toraman Aşçı Z. Kan kültürü örneklerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten enterik basillerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 19: 111-114, 2005.

124. Rahal JJ. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 280: 1233-7, 1998.
125. Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamikoğlu L. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. İnfek Derg 13: 515-20, 1999.
126. Pitout JD, Nordmann P, Kevin BL, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-laktamases (ESBL) in community. J Antimicrob Chemother 56: 52-59, 2005.
127. Colodner R, Rock W, Chazan B. Risk factors of the development of extended-spectrum beta-laktamases production bacteria in nonhospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23: 163-7, 2004.
128. Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-laktamases: importance of community isolates with bla CTX-M genes. Clin Infect Dis 38: 1736-41. 2004.
129. Borer A, Gilad J, Menashe G, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F. Extended-spectrum beta-laktamase producing *Enterobacteriaceae* strains in community-acquired bacteremia in Southern Israel. Med Sci Monit 8: CR44-7. 2002.
130. Alobwede I, M'Zali FH, Livermore DM, Heritage J, Todd N, Hawkey PM. CTX-M extended spectrum beta-laktamase arrives in the UK. J Antimicrob Chemother 51: 470-1. 2003.
131. Pournaras S, Ikonomidis A, Sofianou D, Tsakris A, Maniatis AN. CTX-M-type beta-laktamases affect community *Escherichia coli* treatment, Greece. Emerg Infect Dis 10: 1163-4. 2004.
132. Valverde A, Grill F, Coque Teresa M, Pintado V, Baquero F, Canton R, Cobo J. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum- beta-laktamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. J Clin Microbiol 46: 2796-2799. 2008.
133. Cornaglia G, Garau J, Livermore M. Living with ESBLs. Clin Microbiol Infect 14: 1-2, 2008.
134. Arslan H, Kurt Azap Ö, Ergönül Ö, Timurkaynak F, Urinary tract infection study group. Risk factor for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother 56: 914-918, 2005.
135. Colodner R, Keness Y, Chazan B. Antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in northern Israel. Int J Antimicrob Agents 18: 189-92, 2001.

136. Astal Z, Sharif FA, Abdallah SA, Fahd MI. Extended spectrum beta-lactamases *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infection in the Gaza Strip, Palestine. *Ann Saudi Med* 24: 55-7.2004.
137. Bou G, Cartelle M, Tomas M. Identification and broad dissemination of the CTX-M14 beta-lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. *J Clin Microbiol* 40: 4030-6, 2002.
138. Prats G, Mirelis B, Miro E. Cephalosporin resistant *Escherichia coli* among summer camp attendees with salmonellosis. *Emerg Infect Dis* 9: 1273-80. 2003.
139. Arpin C, Dubois V, Coulange L. Extended-spectrum beta-lactamase-production *Enterobacteriaceae* in community and private health care centers. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 3506-14, 2003.
140. Rodriquez-Bano J, Navarro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* 14: 104-110. 2008.
141. Özden M, Kalkan A, Demirdağ K, Kılıç SS, Özdemir A, Ciprofloksasin and cotrimoxazole resistance and extended spectrum beta-lactamase-production in *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 21: 492-3. 2003.
142. Calbo E, Romani V, Xercavins M. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 57: 780-3. 2006.
143. Munday CJ, Whitehead GM, Todd NJ. Predominance and genetic diversity of community- and hospital-acquired CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in York, UK. *J Antimicrob Chemother* 54: 628-33, 2004.
144. Woodford N, Ward ME, Kaufman ME. Community ve hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 54: 735-43, 2004.
145. Rodriguez-Bano J, Navaro MD, Romero L. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new challenge. *Clin Infect Dis* 43: 1407-1414. 2006.
146. Koçoğlu E, Karabay O, İnce Koç N, Özkardeş F, Yıldırım R. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. *Ankem Derg* 21: 5-9. 2007.
147. Yumruk 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 Antimicrobiol Chemother* 62: 284-288. 2008.

148. Ho PL, W N Poon W, Loke SL, Leung STM, Chow KH, Wong WCR, Yip KS, Lai LE, Tsang KWT. Community emergence of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases among urinary *Escherichia coli* from women. *J Antimicrob Chemother* 60: 140-144. 2007.
149. Akova M. Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var. *Ankem Derg* 18: 98-103. 2004.
150. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 409-14. 1994.
151. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, Voorhis JV, Nathan C. The role of colonization pressure in the spread of vancomycin-resistance enterococci: an important infection-control variable. *Arch Intern Med* 158: 1127-1132, 1998.
152. Curtis JD. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic resistance gram negative bacilli. *CID* 43: 262-9, 2006.
153. Levin BR. Minimizing potential resistance: a population dynamics view. *Clin Infect Dis* 33: 161-169, 2001.
154. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, Carnahan AM, Smith DL, Standiford H. Co-carriage of vancomycin-resistance enterococcus and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. *Inf Control Hosp Epidemiol* 25: 105-108, 2004.
155. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 42: 4769-4775. 2004.
156. Schiappa DA, Hayden MJ, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiology investigation. *J Infect Dis* 174: 529-39. 1996.
157. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC, Hebden JN. Risk Factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamases producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis* 13: 1144-1148, 2007.
158. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 18th informational supplement (M100-S18). National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA. 2008.
159. Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 32: 1085-9. 2001.

160. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteriae: *Enterobacteriaceae* Am J Infect Control 34: 20-8. 2006.
161. Öztürk S, Birengel S, Tekeli A, Dolapçı İ, Azap A, Karamercan G. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında GSBL (+) *E. coli* izolatlarında risk faktörleri ve moleküler tiplendirme. EKMUD Kongresi 24-28 Ekim Ankara. Poster 29. 2007.
162. Ertuğrul MB, Çolak N. İdrardan izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Derg 18: 161-5. 2004.
163. Pullukçu H, Taşbakan M, Aydemir Ş. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Ankem Derg 20: 26-30. 2006.
164. Delialioğlu N, Öcal DN, Emekdaş G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. Ankem Derg 19. 84-87. 2005.
165. 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 32: 1162-71. 2001.
166. Borer A, Gilad J, Menashe G, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F. Extended-spectrum beta-lactamase- producing *Enterobacteriaceae* strains in community-acquired bacteremia in Southern Israel. Med Sci Monit 8: CR44-7. 2002.
167. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *E. coli* and *K. pneumoniae* infections. Arch Intern Med 162: 2469-77, 2002.
168. Goldstein F. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. J Clin Microbiol Infect Dis 19: 112-117. 2000.
169. Zaoutis ET, Goyal M, Chu JH. Risk factors for outcomes of bloodstream infection caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *Klebsiella* species in children. Pediatrics 115: 942-49. 2005.
170. Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, 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. Am J Infect Control 33: 326-32, 2005.
171. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact antimicrobial formulary interventetions on colonization prevalence. Infect Contr and Hospital Epidemiol 23: 254-260. 2002.

172. Brumfitt W, Faiers MC, Reeves DS, Datta N. Antibiotic-resistant *Escherichia coli* causing urinary-tract infection in general practice: relation to fecal flora. *Lancet* i: 315-317. 1971.
173. Warren RE, Harvey G, Carr R, Ward D, Dorohenko A. Control of infection due to extended-spectrum beta-lactamase- producing organisms in hospital and the community. *Clin Microbiol Infect* 14: 124-133. 2008.
174. De Champs C, Sauvart MP, Chanal C, Sirot D, Gazuy N, Malhuret R, Baguet JC, Sirot J. Prospective survey of colonization and infection caused by expanded-spectrum-lactamase-producing members of the family *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit. *J Clin Microbiol* 27: 2887–2890. 1989.
175. Hollander R, Ebke M, Barck H, Pritzbuier E. Asymptomatic carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum-lactamase by patients in a neurological early rehabilitation unit: management of an outbreak. *J Hosp Infect* 48: 207–213. 2001.
176. Miro E, Mirelis B, Navarro F, Rivera A, Mesa JR, Roig CM, Gomez L, Coll P. Surveillance of extended-spectrum Beta-lactamases from clinical samples and fecal carriers in Barcelona, Spain. *J Antimicrob Chemother* 56: 1152-1156. 2005.
177. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in a tertiary care hospital. *J Microb Chemother* 56: 139-145. 2005.
178. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measure and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 455-458. 2000.
179. Tian SF, Chen YB, Chu YZ, Wang S. Prevalence of rectal carriage of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* among elderly people in community setting in China. *Can J Microbiol* 54: 781-785. 2008.
180. Bisson G, Fishman O, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control and Hosp Epidemiol* 23: 254-260. 2002.
181. Kang CI, Choeng HS, Chung DR, Peck KR, Song JH, Oh MD, Choe KW. Clinical features and outcomes of community-onset bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27: 85-88. 2008.