

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

TOPLUM VE HASTANE KÖKENLİ GENİŞLEMİŞ  
SPEKTRUMLU BETA- LAKTAMAZ ÜRETEN ÜROPATOJEN  
*ESCHERİCHIA COLI* SUŞLARINDA ÇEŞİTLİ  
ANTİBİYOTİKLERİN MİNİMUM İNHİBİTÖR  
KONSANTRASYONLARININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Şafak ÖZER BALIN

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

ELAZIĞ  
2010

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. İrfan ORHAN**

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

**Prof. Dr. Ayhan AKBULUT**

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Ayhan AKBULUT**

\_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Juri Üyeleri**

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her aşamada desteği ile yanımda hissettiğim, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ayhan Akbulut'a teşekkürlerimi sunarım.

Başta saygıdeğer hocam Prof. Dr. S.Sırrı Kılıç'a olmak üzere eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Ahmet Kalkan'a, Doç Dr. Kutbettin Demirdağ'a, Doç. Dr. Mehmet Özden'e ve Doç. Dr. İlhami Çelik'e tüm kalbimle teşekkür eder, minnet ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince birlikte her şeyi paylaştığımız, hiçbir konuda yardımlarını benden esirgemeyen Nuran Akmirza İnci, Mehmet Çabalak, Arzu Aktaş Şenol, Kürşat Karadaban, Müge Özgüler, Meral Şimşek, Ayşe Sağmak Tartar, Yasemin Çelik ve Derya Beslenti olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinin hemşirelerinden öncelikle Handan Kılıç olmak üzere tüm hemşirelerine ve personellerine, ayrıca tez çalışmamda yardımlarını gördüğüm personel arkadaşlarım Mustafa Şeker ve Ahmet Altunbulat'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu güne gelmemde büyük emekleri olan, babam, kardeşlerim ve üç yıl önce aramızdan ayrılan, canımdan çok sevdiğim anneme sonsuz teşekkürler.

Tez çalışmalarım sırasında oğluma benim yokluğumu aratmayan ve ona çok iyi bakan en büyük destekçim olan Gönül ablamıza ve oğlumun babaannesine çok teşekkür ederim.

Evliliğim boyunca her konuda bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen, hayat arkadaşım Dr. Mehmet Balin'e ve doğduğu andan itibaren ailemize mutluluk katan, 8 aylık canım oğlum Yusuf Eren'e bundan sonra daha fazla zaman ayıracağıma ümit ederek teşekkür ediyorum.

## ÖZET

Genişlemiş Spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) 1980'lerin ilk yıllarından itibaren gittikçe artan sıklıkla *Escherichia coli* suşlarında görülmeye başlamıştır. GSBL'lerle ilgili en yaygın kaygı bu direncin ülkemizin de içinde bulunduğu geniş coğrafi bölgelerdeki hızlı yayılımıdır. Nozokomiyal enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkan GSBL sentezleyen *E.coli* bakterilerinin artık toplumda da enfeksiyona neden oldukları bilinmektedir. Toplum ve hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni GSBL üreten *E.coli* suşlarına karşı kullanımda fazla sayıda antibiyotik olmaması nedeniyle antibiyotiklerin akılcı kullanılması gerekmektedir.

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine idrar yakınmaları ile başvuran ve kliniklerinde üriner enfeksiyon tanısı ile yatan hastalardan elde edilen idrar örneklerinde saptanan, GSBL enzimi üreten *E.coli* suşlarının ertapenem, imipenem, doripenem ve sefoperazon sulbaktam antibiyotiklerine karşı duyarlılıklarının araştırılması ve GSBL için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı. Suşların GSBL üretimi "Çift Disk Sinerji Testi" ile saptandı. Suşların çalışılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları CLSI önerilerine göre broth mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı.

Çalışmamızda DM, KBY gibi altta yatan ciddi kronik hastalık öyküsü, önceden antibiyotik kullanımı, ileri yaş, hastanede yatış öyküsü, nefrolitiazis, üriner kateter kullanımı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak toplum ve hastane kökenli hastaların belirli özellikleri olarak karşımıza çıkmıştır.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli*'de imipenem ve doripeneme direnç saptanmadı. Toplum kökenli suşların ertapeneme duyarlılığı %100 oranında iken, hastane ile ilişkili izolatların %96.4 oranında ertapeneme karşı duyarlı olduğu saptandı. Sefoperazon sulbaktam duyarlılığı toplum kökenli *E. coli*'de %72.2 iken, hastane kökenli izolatta %71.9 olarak belirlendi.

Doripenemin MİK düzeyleri ertapenem ve imipenemden düşük olarak bulundu. Hastane kaynaklı *E. coli* izolatlarına (n=57) karşı, MİK<sub>50</sub> değerleri ertapenem için 0.125 µg/ml, imipenem için 0.5 µg/ml ve doripenem için 0.06µg/ml ve MİK<sub>90</sub> değerleri ertapenem için 0.25 µg/ml, imipenem için 0.5 µg/ml ve doripenem için 0.06µg/ml olarak bulunmuştur. Toplum kaynaklı *E. coli* izolatlarına (n=18) karşı,

MİK<sub>50</sub> değerleri ise ertapenem için 0.06 µg/ml, imipenem için 0.25 µg/ml ve doripenem için 0.06µg/ml ve MİK<sub>90</sub> değerleri ise ertapenem için 0.125 µg/ml, imipenem için 0.5 µg/ml ve doripenem için 0.06µg/ml olarak saptandı. Hem hastane hem de toplum kaynaklı *E.coli* izolatlarına karşı, sefoperazon-sulbaktam MİK<sub>50/90</sub> değerleri ise 8/64 µg/m olarak bulundu.

Sonuç olarak, çalışmamızda ertapenemin GSBL pozitif *E.coli* suşlarına in-vitro olarak yüksek etkinliğinin olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle yöremizde ve hastanemizde daha az kullanılan ertapenemin uygun endikasyonlarda daha sık kullanılmasının, diğer karbapenemlerin *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* tedavisi için saklı tutulmasının daha uygun olacağını; Sefoperazon-sulbaktamın ise ancak komplike olmayan, hayati önemi bulunmayan enfeksiyonlarda ampirik kullanılabilceğini ve hayati tehdit eden ciddi sistemik enfeksiyonlarda mutlaka duyarlılık testleri sonrası kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** *E.coli*, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, minimum inhibitör konsantrasyon.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF MINIMUM INHIBITOR CONCENTRATIONS OF VARIOUS ANTIBIOTICS IN COMMUNITY AND HOSPITAL-ACQUIRED EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE PRODUCING UROPATHOGEN *ESCHERICHIA COLI* STRAINS BETA-LACTAMASE

Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) has been observed in *Escherichia coli* strains with a high frequency since the early 1980s. The most common concern about ESBLs is the rapid spread of this resistance in large geographical regions in which our country is also in. It is known that *E.coli* bacteria synthesizing ESBL that we encounter as nosocomial infections now cause infections also in the community. In view of the fact that we do not have sufficient antibiotics against *E.coli* strains producing ESBL which are the factor in community and hospital-acquired urinary system infection, antibiotics should be used wisely.

In this study, it was aimed to investigate the sensitivity of ESBL-producing *E.coli* strains, which were determined in urine samples obtained from inpatients with the diagnosis of urinary infections in their clinics and from patients who applied with the complaint of urine to the polyclinics of Firat University Medicine Faculty Hospital, against ertapenem, imipenem, doripenem and cefoperazone-sulbactam antibiotics and to determine risk factors for ESBL. ESBL production of the strains was determined by “Double Disk Synergy Test”. The sensitivity of the strains against studied antibiotics was determined by the method of broth microdilution according to NCCLS guidelines.

In our study, we have found that underlying serious chronic medical history like DM and KBY, former antibiotic use, old age, hospital stay history, nephrolithiasis, urinary catheter use, undergoing recurring urinary system infection are among the particular qualities of community and hospital-acquired patients.

No resistance was determined against imipenem and doripenem in *E.coli* producing extended-spectrum beta lactamase. While the sensitivity of community-acquired strains against ertapenem was 100%, it was determined that hospital-acquired isolates were 96.4% sensitive against ertapenem. While the sensitivity of

cephoperazone-sulbactam was 72.2% in community-acquired *E.coli*, it was determined to be 71.9% in hospital-acquired isolate.

MIC levels of doripenem were found to be lower than ertapenem and imipenem. Against hospital-acquired *E.coli* isolates (n=57) , MIC<sub>50</sub> values were found to be 0.125 µg/ml for ertapenem, 0.5 µg/ml for imipenem and 0.06µg/ml for doripenem; and MIC<sub>90</sub> values were 0.25 µg/ml for ertapenem, 0.5 µg/ml for imipenem and 0.06µg/ml for doripenem. Against community-acquired *E.coli* isolates (n=18), MIC<sub>50</sub> values were determined as 0.06 µg/ml for ertapenem, 0.25 µg/ml for imipenem and 0.06µg/ml for doripenem; and MIC<sub>90</sub> values were 0.125 µg/ml for ertapenem, 0.5 µg/ml for imipenem and 0.06µg/ml for doripenem. Against both hospital and community-acquired *E.coli* isolates, cephoperazone-sulbactam MIC<sub>50/90</sub> values were found to be 8/64 µg/m.

In conclusion, it was observed in our study that ertapenem has a high in-vitro activity for ESBL positive *E.coli* strains. Therefore, we are of the opinion that ertapenem which is rarely used in our community and hospital should be used more in proper indications, it is appropriate to keep other carbapenems for the treatment of *Pseudomonas* and *Acinetobacter*, cephoperazone-sulbactam could only be used empirically for infections that are not complicated and of vital importance and it should be used certainly after sensitivity tests for life-threatening serious systemic infections.

**Key words:** *E.coli*, extended spectrum beta-lactamase, minimum inhibitor concentration.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1 <i>Escherichia Coli</i> ’ nin Klinik Önemi:	2
1.1.2. Beta-Laktam Antibiyotikler ve Beta-Laktamazlar	5
1.1.2.1 Beta laktam antibiyotikler	5
1.1.2.2. Beta-laktam Antibiyotiklerdeki Direnç Mekanizmaları:	12
1.1.2.3. Beta-Laktamaz Enzimleri:	14
1.1.2.4. Beta Laktamazların İsimlendirilmesi	17
1.1.2.5. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar	18
1.1.2.6. GSBL’lerin Klinik Önemi:	21
1.1.2.7. GSBL’lerin Laboratuvar Tanı Yöntemleri:	22
1.1.3. GSBL Doğrulama Testleri	25
1.1.3.1. Kombine Disk Yöntemi	25
1.1.3.2. Çift Disk Sinerji Yöntemi	25
1.1.3.3. E Test Yöntemi	26
1.1.3.4. Mikrodilüsyon Yöntemi	26
1.1.3.5. Üç Boyutlu Test	26
1.1.4. GSBL Üreten Bakteriyel İnfeksiyonlarda Tedavi	27
1.1.5. GSBL İçin Risk Faktörleri	29
1.1.5.1. Hastane Kökenli GSBL’ler İçin Risk Faktörleri	29
1.1.5.2. Toplum kökenli GSBL’ler İçin Risk Faktörleri	30

<b>2. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>31</b>
2.1. Klinik Örneklerin İdentifikasyonu	31
2.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri	32
2.2.1. Disk Diffüzyon Testi	32
2.3. GSBL Enziminin Araştırılması	33
2.4. GSBL Üreten Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması	33
2.5. İstatistiksel Değerlendirme:	34
<b>3. BULGULAR</b>	<b>35</b>
3.1. Hastaların Cinsiyeti	35
3.2. Örnekler	35
3.3. Antibiyotik Duyarlılık Oranları	37
3.4. Hastane ve Toplum Kökenli Grubun Ortalama MİK değerleri	38
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>48</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>61</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>81</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Beta-laktamazların karşılaştırmalı olarak sınıflandırılması	15
<b>Tablo 2.</b>	GSBL'ler İçin Tarama Testi Olarak Önerilen İnhibisyon Zon Çapı ve MİK Değeri Sınırları	24
<b>Tablo 3.</b>	Hastane ve toplum kaynaklı GSBL üreten <i>E.coli</i> 'nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlu hastaların demografik özellikleri, epidemiyolojik ve klinik değişkenlerin ilişkisi	36
<b>Tablo 4.</b>	Çalışılan antibiyotiklere karşı duyarlı suş sayısı ve antibiyotiklerin duyarlılık oranları	37
<b>Tablo 5.</b>	Hastane ve toplum kökenli <i>E.coli</i> suşlarının antibiyotiklerdeki ortalama minimum inhibitör konsantrasyon değerleri	38
<b>Tablo 6.</b>	MİK değerlerine göre suşların sayısı	40
<b>Tablo 7.</b>	Çalışılan antibiyotiklerin MİK <sub>50</sub> - MİK <sub>90</sub> değerleri ve MİK sınırları	41
<b>Tablo 8.</b>	DM ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL <i>E.coli</i> 'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki	42
<b>Tablo 9.</b>	KBY ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL <i>E.coli</i> 'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki	42
<b>Tablo 10.</b>	BPH ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL <i>E.coli</i> 'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki	43
<b>Tablo 11.</b>	Nefrolitiazis ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL <i>E.coli</i> 'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki	43
<b>Tablo 12.</b>	Kateter ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL <i>E.coli</i> 'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki	44
<b>Tablo 13.</b>	Son 3 ayda antibiyotik kullanma ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL <i>E.coli</i> 'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki	44
<b>Tablo 14.</b>	Son 3 ayda hastanede yatma ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL <i>E.coli</i> 'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki	45
<b>Tablo 15.</b>	Tekrarlayan ÜSİ geçirme ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL <i>E.coli</i> 'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki	46
<b>Tablo 16.</b>	Dekübit varlığı ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL <i>E.coli</i> 'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki	46
<b>Tablo 17.</b>	Antibiyotiklerin toplum kökenli grup içindeki değişkenlere göre analizi	47

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Beta-laktam halkasına göre antibiyotiklerin oluşumu	6
Şekil 2. İmipenem'in kimyasal yapısı	9
Şekil 3. Ertapenem ve Doripenem'in kimyasal yapısı	11
Şekil 4. Gram negatif bakteri hücre duvar yapısı	13
Şekil 5. Beta-laktamaz enziminin üç boyutlu yapısı	17
Şekil 6. Çift disk sinerji yöntemi	26
Şekil 7. E test ile GSBL tayini	27
Şekil 8. Sefoperazon ve sulbaktam'ın kimyasal yapısı.	28
Şekil 9. Broth Mikrodilüsyon Testi	34

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>BPH</b>	: Benign prostat hiperplazi
<b>CES</b>	: Sefoperazon-sulbaktam
<b>CLSI</b>	: Clinical Laboratory Standards Institute
<b>DPM</b>	: Doripenem
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>E.COLİ</b>	: <i>Escherichia coli</i>
<b>EPM</b>	: Ertapenem
<b>EMB</b>	: Eosin Metilen Blue
<b>GNB</b>	: Gram Negatif Bakteri
<b>GPB</b>	: Gram Pozitif Bakteri
<b>GSBL</b>	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
<b>HKÜSİ</b>	: Hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu
<b>İPM</b>	: İmipenem
<b>K. PNEUMONİAE:</b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetmezliği
<b>MHB</b>	: Müller-Hinton broth
<b>MİK</b>	: Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
<b>NCCLS</b>	: National Committee for Clinical Laboratory Standarts
<b>PBP</b>	: Penisilin bağlayan protein
<b>SPP</b>	: Species
<b>ÜSİ</b>	: Üriner sistem enfeksiyonu

## 1. GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ), piyüri eşliğinde idrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, böğür ağrısı, yüksek ateş ve suprapubik hassasiyet gibi semptom ve bulguların görüldüğü, üriner sistemin inflamasyonu olarak tanımlanabilir (1). ÜSİ oldukça sık görülen klinik enfeksiyonlardan biridir. Bu nedenle ÜSİ'nin epidemiyolojisi, etiyolojik ajanları ve etkenlerin antibiyotik duyarlılık profilinin bilinmesi önemlidir (2-4).

Üriner sistem enfeksiyonlarının %75-90'nından *Enterobacteriaceae* ailesindeki bakteriler sorumludur. *Escherichia coli* (*E. coli*) ise en sık izole edilen patojendir (5, 6). *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri toplum ve hastane kaynaklı apse, pnömoni, menenjit, septisemi, yara yeri, idrar yolu ve intestinal enfeksiyonlar gibi önemli enfeksiyonlarla ilişkilidir. Klinik olarak anlamlı gram negatif basillerin %80'ini, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında enfeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerin %50'sini oluşturmaktadırlar (7, 8).

Beta laktam antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı sonucu beta laktam direnci artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Direncin önemli mekanizmalarından birisi sentezlenen beta laktamaz enzimidir. Özellikle üriner sistem enfeksiyon etkeni olan *E. coli*'de her geçen gün genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) enzimi varlığındaki artış önemli bir sorun haline gelmiştir (9). Beta-laktamazlar penisilin, sefalosporin ve diğer beta-laktam grubu antibiyotiklerin yapısında bulunan beta-laktam halkasını hidrolize edebilen enzimlerdir. Bu enzimler, hidrolitik etki spektrumlarına, inhibitörlere karşı duyarlılıklarına, aminoasit ve nükleotid dizilimlerine, kromozom veya plazmid aracılı olarak kodlanmalarına, biyokimyasal özelliklerine ve izoelektrik noktalarına göre çeşitli sınıflara ayrılmışlardır (10). *Enterobacteriaceae* ailesinin GSBL üreten üyeleri penisilinlere, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aztreonama dirençlidirler (11, 12). Bu mikroorganizmalar aynı zamanda aminoglikozidlere, trimetoprim-sulfametoksazole ve kinolonlara da sıklıkla dirençlidir (13, 14). Bu enzimler, başta *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) olmak üzere; *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella species* (*spp*), *Enterobacter aerogenes* ve *Proteus mirabilis*' de de rapor edilmiştir (8, 10). Bu tür direnç rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde her zaman tanınmadığından,

*Enterobacteriaceae* suşlarında beta laktamazlara bağılı antibiyotik direncinin doğru olarak saptanması için farklı ek doğrulama testleri uygulanmalıdır (10).

Son yıllarda GSBL' ye bağılı nozokomiyal enfeksiyonların yanında toplum kaynaklı GSBL (+) suşlarla oluşan enfeksiyonlardan söz edilmektedir.

Çalışmamızda toplum ve hastane kaynaklı GSBL üreten 75 adet üropatojen *E. coli* suşunun antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirleyerek, hastalarda uygun antibiyotik seğiminde yol gösterici verilerin ortaya konulması ve GSBL için risk faktörlerinin belirlenmesi ile tedavi maliyetinin, morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmıştır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1 *Escherichia Coli'* nin Klinik Önemi:**

*Escherichia coli*, 1855 yılında Escherich adında bir araştırmacı tarafından ilk kez infantların dışkısından izole edilip, *Bacterium coli* olarak adlandırılmıştır. Daha sonra ki yıllarda ise izole eden kişinin adı verilmiş ve *E. coli* olarak isimlendirilmiştir (15, 16).

*Escherichia coli*; aerob ve fakültatif anaerob olup 15–45 °C de üreyebilmekle birlikte optimal üreme ısıları 37°C'dir. Buyyon ve jeloz gibi genel besiyerlerinde ortalama pH 7–7,2'de kolayca ürerler. Buyyon ve peptonlu suda yoğun üreme sonucu homojen bulanıklık yaparlar. Agarda genellikle 2–3 mm çapında parlak, düzgün kenarlı, konveks, gri-beyaz renkte S tipi koloniler yaparlar. Tekrarlanan pasajlarda ise kaba-mat ve granüler R tipi koloniler oluştururlar. Bazı kökenler, özellikle idrar yolu enfeksiyonlarından soyutlanan *E. coli*'ler kanlı agarda hemoliz yapabilirler. Kapsüllü suşlar ise mukoid koloniler oluşturabilirler. şekerleri ve diğer karbonhidratları asit ve gaz oluşturarak parçalarlar. Laktoza olan etkisi ile gaz oluşturması, Shigella'lar başta olmak üzere diğer bağırsak bakterilerinden ayırımında önemli bir özelliktir. Bu nedenle pratikte laktoz negatif bakterilerden ayırt edilmesinde içinde laktoz ve bir ayıraç bulunan çeşitli besiyerleri kullanılır. İçinde laktoz ve eozin metilen mavisi bulunan Eosin Metilen Blue (EMB) agarda ve içinde laktoz, sodyum sülfid, diyament füksin içeren Endo agarda mavi- siyah yeşilimsi parlaklık veren koloniler oluştururken, McConkey ve Salmonella-Shigella agarda kırmızı koloniler oluştururlar (15-17).

*Escherichia coli*' nin önemli biyokimyasal özellikleri; glikozdan asit ve gaz oluşturması, laktoz, Dmannitol, D-sorbitol, L-arabinoz, L-ramnoz, maltoz, D-ksiloz, trehaloz ve D-mannozu fermente etmesi, adonitol, inositol, sellobioz, eritrol, D-arabitolü fermente etmemesi, nitratı indirgemesi, katalaz, metil kırmızısı, lizin dekarboksilaz deneylerinin pozitif olması, oksidaz Voges-Proskauer, fenilalanin deaminaz, lipaz, 25 °C'de DNaz deneylerinin negatif olması, indol oluşturması, H<sub>2</sub>S, üreaz oluşturmaması, KCN'de ve tek karbon kaynağı olarak sitratta ürememesi, jelatini hidrolize etmemesi olarak belirtilebilir (15, 16).

*Escherichia coli*' lerin insanda hastalık oluşturan 6 türü tanımlanmıştır;

1. Enterotoksijenik *E.coli*
2. Enterohemorajik *E.coli*
3. Enteroinvazif *E.coli*
4. Enteropatojenik *E.coli*
5. Enteroagregatif *E.coli*
6. Diffüz adezif *E.coli*

*Escherichia coli*' nin doğal yaşama ortamı, insan ve hayvanların barsakları olmasına karşın, bu bakteri hemen her organ ve dokuda infeksiyon oluşturabilmektedir (18). Barsaklardaki Gram negatif aerobik bakterilerin en büyük kısmını oluştururlar (19). *E.coli* toplum kaynaklı üriner infeksiyonlarında %80, nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarında ise %50 oranında sorumlu tutulmaktadır (20–22).

Üriner sistemin bakteriyel infeksiyonları; asemptomatik bakteriüriden, semptomatik sistit ve pyelonefrite kadar uzanan geniş bir spektruma sahiptir (23). *E.coli*' nin toplum kaynaklı infeksiyonlar içinde en yaygın görülen şekli; üropatojenik suşlarla oluşan idrar yolu infeksiyonları ve enteropatojenik suşlarla oluşan ishallerdir (24). Ayrıca *E. coli*, bakteriyemi ve yeni doğan menenjit gibi toplum kökenli bakteriyel infeksiyonların en sık nedenlerinden biridir. İleri yaşlarda görülen toplum kökenli pnömonilerde de etken olabilir (25). *E. coli*, nozokomiyal infeksiyonlarda önemli bir etkidir. Nozokomiyal sepsislerin yaklaşık %15'inin etkeni olan *E. coli*' nin sebep olduğu diğer enfeksiyonlar arasında; nozokomiyal pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonları, intra abdominal abseler ve peritonit sayılabilir. Genellikle bu enfeksiyonlar sekonder bakteriyemi ile birlikte gelir. Ayrıca, santral sinir sistemi

operasyonları sonrası oluşabilen nozokomial Gram negatif basil menenjitinde en sık izole edilen bakterilerdir (26, 27).

Toplum kaynaklı enfeksiyonlar genellikle assendan enfeksiyonlardır. Bakteri önce üretrayı ve mesaneyi infekte eder (üretit, sistit). Enfeksiyonun yukarıya ilerlediği bazı vakalarda böbrekler infekte olur (pyelonefrit) ve böbrekte ciddi doku hasarı yapabilir. Ayrıca ağır enfeksiyon sınırlandırılmaz ya da tedavi edilemezse sepsis oluşturabilir (28).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, büyük çoğunlukla kateterizasyon veya üriner sisteme yapılan diğer girişimleri takiben gelişir ve sekonder olarak bakteriyemiye neden olabilir (28, 29). Sekonder bakteriyemiden sonra mortalite riski yüksektir (30). Aynı zamanda bu enfeksiyonlar hastanede yatış süresini ve tedaviyi uzatarak, hasta maliyetini arttırıcı sorunlara da yol açmaktadır (31).

Toplum kaynaklı veya hastaneden kazanılmış olsun, bu kadar sık görülen enfeksiyonların doğru ve etkin tedavi edilebilmesi önemlidir (32). Ancak patojenin kültürde üretilmesi ve antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi belli bir süre aldığı için genellikle ampirik tedaviye başlanmaktadır(33, 34).

*Escherichia coli*' nin direnç geliştirmesi, 1960'ların sonlarında ampisilin ve diğer aminopenisilinlere karşı hastane enfeksiyonlarında büyük bir problem olmaya başlamıştır (35, 36). Ampisiline dirençli *E. coli* suşları, 1965 yılında ilk kez izole edilmiş ve direnci sağlayan betalaktamaza TEM-1 adı verilmiştir (37). Kullanımda olan geniş spektrumlu beta-laktamların etkisine direnç yanıtı, geniş spektrumlu beta-laktamazlar olan TEM-1, onun varyantı TEM-2 ve SHV-1 enzim sentezi ile ortaya çıkmıştır. SHV-1 *K. Pneumoniae*'da genellikle kromozomal, *E.coli*'de ise genellikle plazmidik olarak bulunur (38). Gram-negatif bakteri (GNB) enfeksiyonları için oldukça fazla kullanılan yeni sefalosporinlere ya da diğer deyimle genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere (oksiiminosefalosporinler, üçüncü kuşak sefalosporinler) karşı, 1980'li yıllarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimi saptanmıştır. GSBL ilk kez 1983 yılında Almanya'da bir *K. pneumoniae* suşunda tanımlanan SHV-2 enzimidir (38). Bu enzim daha sonra *E.coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* familyasında görülmüş olup sonra pek çok çeşitli GSBL enzimi tanımlanmıştır (39).

*Escherichia coli*'lerde direnç problemi giderek büyümektedir. Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde; beta laktamaz enzimi sentezi yapımı ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması iki asıl direnç mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır (40, 41).

Ülkemizde nozokomiyal enfeksiyon etkeni *E. coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz yapımı oranı %0–27 arasında değişmektedir. Plazmid kontrolünde sentezlenen bu enzime sahip olan bakteriler; sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonama dirençlidirler (42, 43).

### **1.1.2. Beta-Laktam Antibiyotikler ve Beta-Laktamazlar**

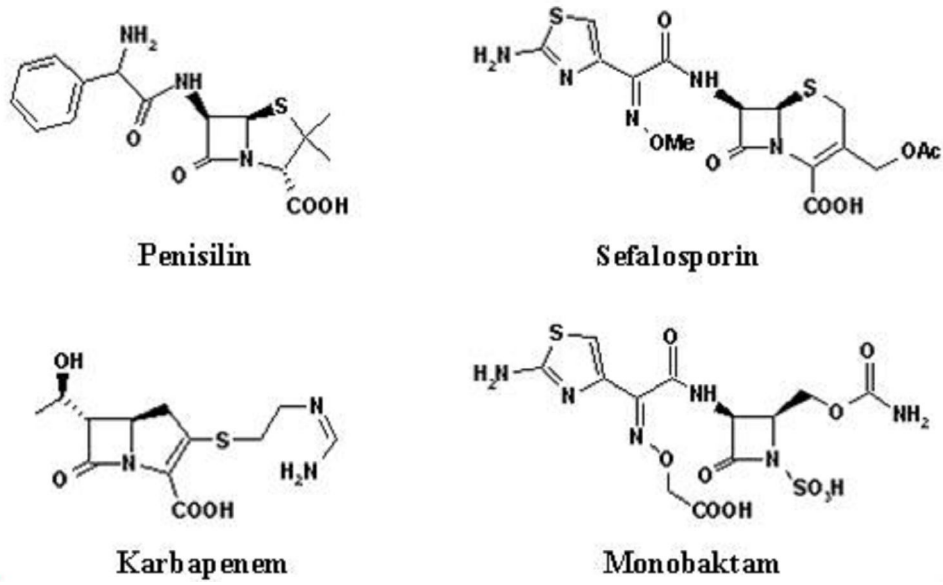
#### **1.1.2.1 Beta laktam antibiyotikler**

Beta-laktam antibiyotikler, yan etkilerinin azlığı ve bakterisid olmaları nedeniyle günümüzde en sık kullanılan antibiyotik grubunu oluştururlar. Bakterilerin peptidoglikan tabakasının sentezini bozarak etki ederler. Bakterilerin hücre duvarında yer alan peptidoglikan (mürein) tabakası mikroorganizmanın yapısını ve bütünlüğünü sağlar. Bu tabaka çapraz bağlanan kısa peptid zincirleri ile sağlamlaşır. Bu çapraz bağlantı N-asetil muramik asitin yapısında yer alan D-alanin D-alanin moleküllerinin transpeptidasyon reaksiyonu ile birleşmeleri sonucu oluşur. Transpeptidaz reaksiyonu oluşturan enzimlere penisilin bağlayan proteinler “PBP” adı verilir. Beta laktam antibiyotiklerin temel hedefi işte bu penisilin bağlayıcı proteinlerdir. Beta-laktam antibiyotiklerin yapısı ve uzaydaki konfigürasyonları D-alanin D-alanin molekülüne çok benzemektedir. Bu benzerlik beta-laktam antibiyotiklerin PBP ile reaksiyona girmelerini ve D-alanin D-alanin molekülünün yerini alarak transpeptidasyonu engellemelerini sağlar (44). Hücre duvar yapısı bozulan bakteride ozmotik direnç kaybı ve ölüm meydana gelmektedir (45). Beta-laktam antibiyotiklerin hedeflerine bağlanmaları ve etkinlik göstermeleri için GNB'ler de porin (Outer Membran Protein, OMP) adı verilen içi su dolu protein kanalcıklarından geçmeleri, sitoplazmik membranla dış membran arasındaki periplazmik boşlukta yer alan beta-laktamazlardan etkilenmemeleri gerekmektedir (46). Gram-pozitif bakterilerde (GPB) dış membran tabakası bulunmayıp, sitoplazmik kalın bir peptidoglikan tabakası uzanmaktadır. Beta-laktamazlar bu tabakaya yapışık veya bakteri hücresi etrafında serbest olarak yer almaktadır (47).

Beta laktam antibiyotikler yapılarındaki beta laktam halkasına göre başlıca 5 grupta toplanırlar (Şekil 1) :

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

### Beta – laktam halkası ve antibiyotikler



Şekil 1. Beta-laktam halkasına göre antibiyotiklerin oluşumu (48)

**1-) Penisilinler:** Penisilinlerin temel yapısı, bir tiazolidin halkası, bir betalaktam halkası ve bir yan zincirden oluşmaktadır (Şekil 1).

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

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

**Aminopenisilinler:** Ampisilin, amoksisilin, bakampisilin, siklasilin, episilin, pivampisilin.

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

**Geniş spektrumlu pseudomonaslara etkili penisilinler:** Azlosilin, mezlosilin, piperasilin.

**Aminopenisilinler:** Amdinosilin, pivamminosilin.

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

Doğal penisilinler ve penisilina dayanıklı penisilinler gram-pozitif bakterilere etkilidirler. Aminopenisilinlerin etki spektrumu Penisilin G'ye benzer ve kendi üyeleri arasında da etkinlik açısından farklılık yoktur. Her ne kadar insan florasında yer alan çoğu *E.coli*, aminopenisilinlere duyarlı ise de hastane kökenlerinde plazmidlerle yayılan direnç yaygındır. *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi* dahil çoğu salmonellalar beta-laktamaza bağlı direnç gösterirler. Ayrıca *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* türleri ve *Bacteriodes fragilis*'lerin çoğu penisilinlerin bu sınıfına dirençlidir. Çünkü tüm aminopenisilinler, GNB ve GPB'lerin beta-laktamaz enzimlerine duyarlıdır. Bugün için GNB enfeksiyonlarında aminopenisilinler ampirik olarak seçilmemelidir (45).

Pseudomonaslara etkili penisilinler, *Pseudomonas aeruginosa*'yı da içine alan pek çok aerob GNB'e etkili olan ilaçlardır. Piperasilin ve azlosilin şu anda Pseudomonaslara en etkili penisilinlerdir. Hepsinin gram-pozitif bakterilere etkinlikleri, penisilin G ve aminopenisilinlerden daha azdır. Bu grup penisilin türevleri beta-laktamazlara hassastır (45).

Son yıllarda klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin gibi penisilin türevlerinin aynı preparat içinde birleştirilmesi ile beta-laktamaz salgılayan bakterileri de etki spektrumu içine alan beta-laktamaz inhibitörlü kombine penisilinler geliştirilmiştir. Ancak bu kombine preparatlardaki beta-laktamaz inhibitörleri, tüm beta-laktamazları inhibe edemezler. Bu ilaçlar genellikle *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Bacteriodes*, *Klebsiella* türleri ve *E. coli*'nin basit beta-laktamazlarını inhibe ederler (49).

**2-)Sefalosporinler:** Bu grup antibiyotiklerde beta-laktam halkası yanında, penisilindeki 5 üyeli tiazolidin halkası yerine sefalosporinlerde 6 üyeli bir dihidrotiazin halkası da bulunur (Şekil 1). Dihidrotiazin halkasında fazladan bulunan karbon atomu 3. pozisyonda da yeni yan dalların ilavesi ile daha değişik ve çok sayıda

sefalosporinler elde edilmesine olanak sağlamıştır. Kronolojik esasa dayanan ve bakterilere karşı etki spektrumundaki gelişmeyi de yansıtması yönünden pratik değeri olan bir sınıflandırma şu şekildedir (45).

**1. Kuşak sefalosporinler:** Sefalotin, sefazolin, sefaloridin, sefaleksim, sefapirin, sefradin, sefadroksil, sefasetril, seftezol.

**2. Kuşak sefalosporinler:** Sefuroksim, sefoksitin, sefamandol, sefonisid, sefonarid, sefaklor, sefotiam, sefmetazol, sefotetan.

**3. Kuşak sefalosporinler:** Sefotaksim, seftizoksım, sefoperazon, seftriakson, moksolaktam, seftazidim, sefsulodin, sefmenoksım, sefpiramid

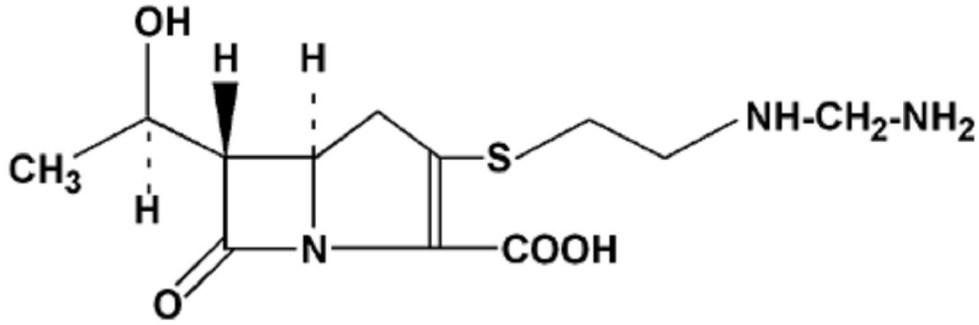
**4. Kuşak sefalosporinler:** Sefepim, sefpirom. Parenteral uygulanan 4. kuşak sefalosporinlerin etkinlikleri birbirine benzerdir.

Yalnızca sefazolinin stafilokoklara etkinliği biraz daha az, GN etkinliği diğer 1. kuşak üyelerine göre biraz daha fazladır. Birinci kuşak sefalosporinlerden herhangi birisi in vitro antibiyotik duyarlılık testinde diğerlerinin yerine kullanılabilir. İkinci kuşak sefalosporinler, 1. kuşağa göre stafilokok ve streptokoklara daha az, GNB' lere ve anaeroblara daha fazla etkilidir. Sefoksitin, GNB' lerin ürettiği bazı beta laktamazlara dirençlidir ve bazı *Enterobacteriaceae*' lar tarafından üretilen beta laktamazların oldukça etkili indükleyicisidir (45, 50).

**3-)Monobaktamlar:** Aztreonam ilk sentetik monobaktam antibiyotiktir. Beta laktam halkasına birleşik bir başka halka içermemelerinden dolayı penisilin ve sefalosporinlerden ayrılırlar (Şekil 1). Aztreonam, GNB' lere PBP3' e bağlanarak duvar sentezini bozar. Gram-pozitif bakterilerin PBP' ine bağlanamaz. Anaerob bakterilerin PBP' ine de düşük affinite gösterir. Bu yüzden etki alanı GN aerob bakteriler ile sınırlıdır. Aztreonam, parenteral uygulamadan sonra dokulara ve vücut sıvılarına çok iyi dağılır. *K. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* gibi sık rastlanan GN patojenlere etkilidir (45).

**4-)Karbapenemler:** Sefalosporinlerdeki bir çift bağ içeren 5 üyeli halka yapısında bir metilenin yerine bir sülfürün geçmesiyle diğer beta-laktam ajanlardan ayrılır (Şekil 1). Karbapenemler *Streptomyces cattleya* tarafından üretilen bir bileşik olan tienamisin türevleridir. Beta-laktamların en geniş spektrumlu grubudur. *Mikobakteriler*, hücre duvarından yoksun organizmalar ve nadir nonfermentatifler ve

*Aeromonas* dışında hemen her bakteriyel patojene etkilidir. Karbapenemler çok geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye ve klinikte gözlenen birçok beta-laktamaza karşı stabiliteye sahiptir. GSBL ve AmpC enzimini fazla miktarda üreten GN bakterilere karşı etkinliklerini korurlar (51). Ancak sınıf B metallo-beta-laktamazlar dahil, karbapenemazlar bu antibiyotikleri hidroliz edebilmektedir. Çok geniş etki spektrumu, iyi klinik etkinliği, uygun güvenlik profili ile karbapenemler, ağır infeksiyonların başlangıç tedavisinde ilk tercih edilecek olan antibiyotikler içinde oldukça değerlidir (52). Bu grup için en belirgin örnek imipenemdir (İPM) (Şekil 2). İmipenemin böbrekte enzimatik yıkıma uğraması ve metabolitinin nefrotoksik olmasından dolayı tek başına kullanılamaz. Bir dehidropeptidaz-1 inhibitörü olan silastatin ile 1/1 oranında birleştirilerek pazarlanmaktadır. Silastatin sodyum, dehidropeptidaz-1'in kompetitif, reversibl ve özgül inhibitörüdür. Silastatinin antibakteriyel etkinliği ya da beta-laktamazlar üzerine etkisi yoktur. İmipenemin etkisini antagonize etmez (53).

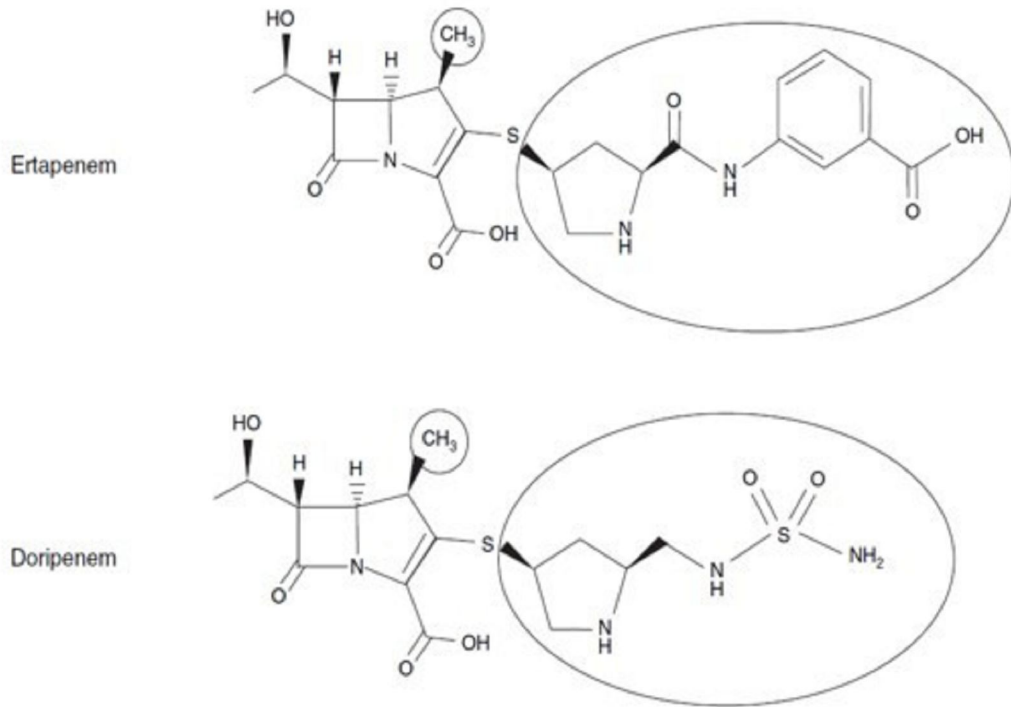


**Şekil 2.** İmipenem'in kimyasal yapısı (53)

Meropenem ise imipenemin aksine insan böbrek dehidropeptidaz-1 enzimine karşı çok yüksek stabilite gösteren bir karbapenemdir. Klinik olarak önemli olan hemen tüm aerobik ve anaerobik bakterilere karşı son derece etkilidir. PBP2, hem imipenemin hem de meropenemin başlıca hedefidir. Ancak meropenem, *Pseudomonas aeruginosa* ve *E.coli*'nin PBP2 ve 3'üne daha büyük bir afinite gösterir (45). Meropenem, stafilokoklara ait enzimler ve GN bakterilerdeki karbapenemazlar hariç diğer tüm beta-laktamazların hidrolizine karşı dayanıklıdır. Karbapenemlerden imipenem, gram-pozitif organizmalara karşı daha etkili gözükürken meropenem, GN'lere özellikle de *Pseudomonas aeruginosa*'ya daha etkilidir (54, 55). Ertapenem (EPM); geliştirilmesi ve kullanıma girmesi ile karbapenemler homojen bir grup olmaktan çıkmıştır. Bu nedenle karbapenemlerin, antibakteriyel etkinlik ve kullanım

alanlarına göre, yeni bir sınıflandırma sistemi önerilmektedir (56). Bu sistemde; *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* ve *Acinetobacter* spp. gibi nonfermentatif GNB' e etkisi kısıtlı olan ve toplumsal kökenli infeksiyonlarda kullanımı önerilenler Grup 1 karbapenemler olarak tanımlanmakta ve bu grupta ertapenem yer almaktadır. Ertapenem, nonfermentatif çomaklar dışında, GSBL ve AmpC yapanlar dâhil, karbapenemlerin etki spektrumunu korumaktadır. Grup 2 karbapenemler, nonfermentatif çomaklara da etkili ve daha çok hastane kökenli infeksiyonlarda kullanılan imipenem, meropenem ve doripenemi kapsamaktadır. Geliştirilmekte olan metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus*'a etkili yeni üyeler (PZ-601) için ise Grup 3 karbapenemler tanımlaması yapılmaktadır. Ertapenem, 2001 yılında geliştirilmiş, 1-beta-metil karbapenemdir (Şekil 3). İmipenem ve meropenemden uzun bir yarı ömüre sahip olması ve proteinlere yüksek oranda bağlanması, günde tek doz kullanımını mümkün kılmaktadır (57). Diğer karbapenemlerden farklı olarak, ertapenemin, Gram negatif nonfermentatiflere kısıtlı etkinliği nedeniyle bu etkenlerin düşünüldüğü ciddi nozokomiyal infeksiyonların empirik tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Ancak, imipenem ve meropenem gibi GSBL yapan *Enterobacteriaceae* ve anaeroplara etkilidir. Gram negatif çomaklarda penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanma sırası ve in-vitro etkinliği meropenem gibi olup imipenemden daha düşük Minimal İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) söz konusudur (58). Bu nedenle, toplumsal kökenli pnömoni, komplike üriner sistem infeksiyonu, komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ve karın içi infeksiyonları gibi aerob ve anaerob etkenlerle gelişen ve özellikle polimikrobiyal olduğu düşünülen toplumsal kökenli komplike bakteriyel infeksiyonların empirik tedavisinde önemli bir seçenek olarak düşünülmektedir (59). Doripenem (DPM); karbapenemlerin imipenem gibi grup 2'ye dahil bir üyesidir (Şekil 3) (60). Bütün beta-laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe eder. Doripenemin öncelikle bağlandığı penisilin bağlayan proteinler bakteriye göre değişir (61-63). Karbapenem sınıfı antibiyotikler, karbapenemleri hidrolize eden enzimler dışında, genel olarak beta-laktamazlarca parçalanmaya dayanıklıdır. Doripenem, AmpC tipi beta-laktamazlar ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlarca parçalanmaya karşı yüksek bir dayanıklılık gösterir.

Gerek AmpC ve GSBL oluşturan, gerekse GSBL oluşturmeyan *Enterobacteriaceae* suşlarına karşı etkinliği, meropenemin etkinliğine benzer. Doripenem, GSBL oluşturan bakterilere karşı imipenemden 2-4 dilüsyon daha üstündür (64, 65). Doripeneme duyarlılığın azalmasına neden olduğu bugün için bilinen mekanizmalar, Outer Membran Protein D dış zar porin proteininin yapımının azalması ya da hiç olmaması sonucunda ilacın hücreye girişinin azalması, ilacın hücre dışına atılmasını sağlayan çoğul ilaç eflüks pompasının ekspresyonu, karbapenemazların (örneğin IMP ve VIM gibi metallo-beta-laktamazlar ya da KPC ve kimi OXA tipi beta-laktamazlar) oluşturulması ve kimi penisilin bağlayan proteinlerin değişikliğe uğramasıdır. Doripenem, diğer karbapenemler gibi konsantrasyona değil, zamana bağımlı bir bakterisid etki gösterir. Serbest ilaç konsantrasyonu, ne kadar uzun süre boyunca MİK üzerinde kalırsa, bakterisid etkinliği de o ölçüde artar (61–63). Doripenemin 1-beta-metil yan zincirinin olması meropenem, ertapenem ve biapenem gibi doripenemi de renal dihidropeptidazlara dayanıklı kılar ve imipenem ve panipenemde olduğu gibi bir inhibitör eklenmesi gerekmez. Metabolizasyonu renal dihidropeptidaz-1'in etkisiyle olur ve hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon sonucunda %70'i değişmeden %15'i ise inaktif metabolitler halinde böbrekler yoluyla atılır (61, 66).



**Şekil 3.** Ertapenem ve Doripenem'in kimyasal yapısı (60).

### **1.1.2.2. Beta-laktam Antibiyotiklerdeki Direnç Mekanizmaları:**

*Escherichia coli* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek beta-laktam grubu antibiyotiklerdir. Tedavide kullanılan beta- laktam antibiyotikler, bakteride hücre duvarı yapımını engellemektedir. Bu antibiyotiklerin hedefi, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon evresini katalize eden PBP'dir. Beta-laktam antibiyotikler bu enzimlere bağlanınca enzimin kendi substratına bağlanmasını engellemekte, böylece duvar sentezi inhibe olmakta ve bakteri lizise uğramaktadır. Ancak pek çok antibiyotikte olduğu gibi beta-laktam antibiyotiklere karşı da direnç gelişebilmektedir. Bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç 3 şekilde gerçekleşmektedir (44).

1. PBP' lerde oluşan değişikliğe bağlı direnç
2. Dış membran geçirgenliğindeki değişikliklere bağlı direnç
3. Beta-laktamaz enzimlerine bağlı direnç

#### ***1. PBP' lerde Oluşan Değişikliğe Bağlı Direnç***

Bu tür direnç, kromozomal mutasyonlara bağlı olarak PBP' lerdeki yapısal değişiklikler nedeniyle PBP'lerin beta-laktam antibiyotiklere karşı afinitesinin azalması, PBP sayılarında azalma olması veya beta-laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi sonucu antibiyotiğin hedefine bağlanmasının engellenmesi ile oluşmaktadır. Bu tür dirence daha çok gram pozitif bakterilerde rastlanır. Özellikle stafilokoklarda gözlenen beta-laktam direnci bu tür dirence örnek olarak verilebilir (67).

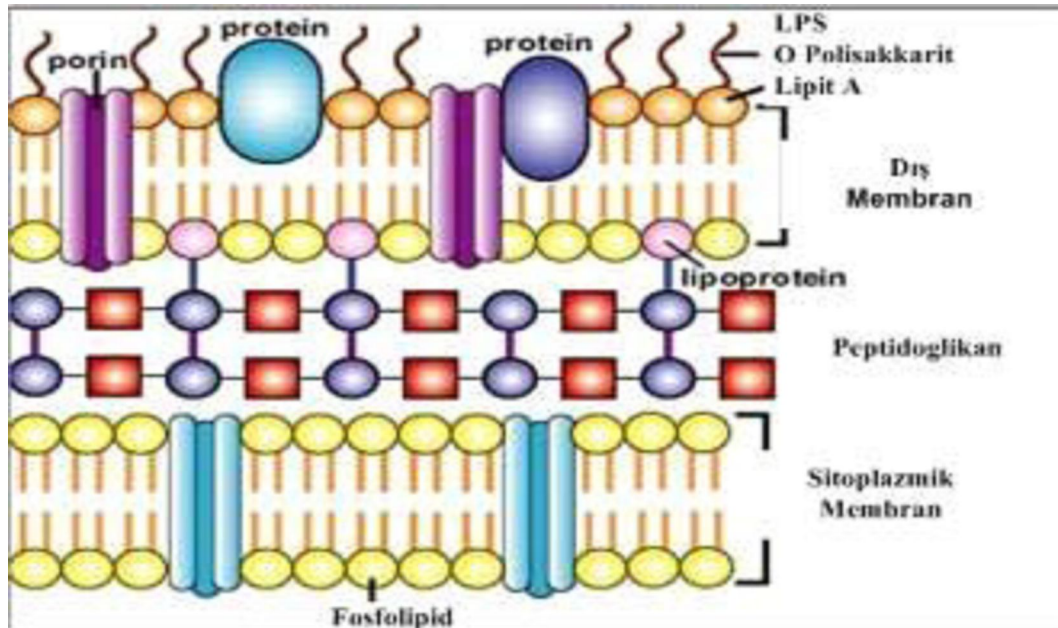
#### ***2. İlacın Hedefine Etkin Konsantrasyonda Ulaşamaması***

Gram negatif bakterilerde, gram pozitif bakterilerden farklı olarak sahip oldukları dış membran, beta-laktam antibiyotiklere karşı bir engel oluşturur. Beta-laktam molekülleri, dış membran proteini adı verilen porin proteinlerinden oluşan porlar yoluyla hücre içine gelir. Porin proteinlerinin sentezinin azalmasına neden olan veya bu proteinlerde değişikliğe yol açan mutasyonlar, beta-laktam antibiyotiğe duyarlılığın azalması ile sonuçlanabilir. Geçirgenliğin azalmasına bağlı olan direnç, özellikle enzimatik direnç ile birlikte ise önemli düzeyde bir dirence yol açmaktadır. Bu tip direnç son yıllarda özellikle *E.coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında

bildirilmiştir (67). Bazı GNB'lerde görülen dirençten ilacın hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmasını engelleyen aktif pompa sistemi sorumlu tutulmaktadır.

### 3. Beta-Laktamaz Enzimlerine Bağlı Direnç

$\beta$ -laktamlar, peptidoglikan sentezinde görevli olan transpeptidaz ve karboksipeptidazları inhibe edip, hücre duvar sentezini durdurarak etki gösterir (68).  $\beta$ -laktamazlar,  $\beta$ -laktamların etkisini siklik amid bağına parçalayarak yok eden enzimlerdir  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı klinikte görülen direncin en sık nedenidir (69).  $\beta$ -laktamaz genleri bakteri kromozomunda veya plazmid, tranpozon, integron gibi hareketli genetik elemanlarda bulunabilir. Günümüzde birçok GN, GPB türü ve mikobakterilerde substrat profili, moleküler yapı, inhibitörlere duyarlılık, hidrolitik etkinlik gibi özellikler açısından farklı 400'den fazla  $\beta$ -laktamaz tanımlanmıştır (13).  $\beta$ -laktamaz enzimi üretimi, başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün en önemli direnç mekanizmalarından birisidir. Bunların yaklaşık 150 tanesi genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazdır (13). Bu enzimler tamamen bakteriyel kaynaklı olup, gram negatif bakterilerde dış membran ile sitoplazmik membran arasındaki periplazmik boşlukta bulunurlar (Şekil 4) (70).



Şekil 4. Gram negatif bakteri hücre duvar yapısı (71).

### 1.1.2.3. Beta-Laktamaz Enzimleri:

#### Tarihçe

İlk beta laktamaz, penisilin kullanıma girmeden önce *E.coli*'de belirlenmiş ve 1940 yılında Nature Dergisinde yayınlanmıştır. Penisilin kullanıma girmesiyle *Staphylococcus aureus*'ta beta laktamaz oluşturan suşlar hızla artmıştır. Daha sonra, stafilokoklardaki plazmid aracılı beta laktamaz üretiminden farklı olarak birçok gram negatif bakteride kromozomal beta laktamazlar tespit edilmiştir. Gram-negatiflere plazmid aracılı ilk beta laktamaz olan TEM-1, 1960'lı yılların başında tanımlanmıştır (72).

TEM-1 hızla tüm dünyada yayılmıştır. Sonra *K. pneumoniae* ve *E.coli*'de SHV-1 olarak isimlendirilen farklı bir enzim belirlenmiştir. İlerleyen yıllarda değişik beta laktam antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle çok sayıda yeni enzim ortaya çıkmıştır. 1980'lerin başında, geniş spektrumlu yeni beta laktam antibiyotiklere, beta laktamaz aracılı direnç geliştiği gözlenmiştir. Bu enzimlerin ilki SHV-2 olarak isimlendirilen ve Almanya'da *Klebsiella ozaenae*'den izole edilen enzimdir. Başta oksiminosefalosporinler olmak üzere çok sayıda geniş spektrumlu beta laktamı hidrolize eden bu enzimler GSBL olarak isimlendirilmiştir (73, 74).

#### Etki mekanizması

Bakterilerin oluşturduğu beta laktamazlar (çinko iyonunu parçalayan tek bir grup hariç) asıl etkisini serin esteraz mekanizmasıyla gösterirler (10). Beta laktamazların aktif bölgesinde bulunan H<sub>2</sub>O molekülü açıl-enzim türevideki ester bağını hidrolize ederek enzimi penisiloyl veya sefalosporil molekülüne ayırır. Beta laktamazlardaki H<sub>2</sub>O molekülü hızla deaçilasyona uğrarken PBP'lerde deaçilasyon zayıftır ve genellikle enzimin inhibisyonuyla sonlanır.

#### Sınıflandırma

Sayıları 400'den fazla olan beta-laktamazların bazıları doğal olarak mikroorganizmaların kromozomlarında, bazıları da bakteriler arasında aktarılabilen plazmidler üzerinde kodlanmaktadır (75, 76). Plazmid kontrolündeki beta-laktamazlardan yaklaşık 150'si GSBL olarak adlandırılır (75, 76). Ambler tarafından yapılmış olan, aminoasit dizilerine dayanan moleküler sınıflandırmada beta-laktamazlar A, B, C ve D olmak üzere dört grupta toplanmaktadır. A, C ve D grupları

aktif bölgelerinde serin içermekte, B grubunda ise çinko enzimleri bulunmaktadır. Ambler tarafından grup A olarak tanımlanan enzimler, çoğunlukla plazmid ve transpozon kontrolünde olan penisilinaz ve sefalosporinazlardır. B grubunda olan enzimler çoğunlukla karbepenem grubu antibiyotiklere karşı etki göstermektedir. C grubu enzimler sefalosporinazdır ve çoğunlukla kromozom kontrolündedir. D grubu enzimler ise oksasilinazlardır (Şekil 5) (69). SHV ve TEM türevi enzimler grup A’da yer alır. OXA türevi olan GSBL’ler ise grup D’de yer alan oksasilinazlardır (77).

Enzimlerin substrat ve inhibitör profilleri gibi çeşitli fonksiyonel özellikleri dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalı sınıflama Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Beta-laktamazların karşılaştırmalı olarak sınıflandırılması (78).

Bush Jacoby, Medeiros	Ambler’in moleküler sınıflaması	Substrat	İnhibisyon Klav-EDTA		Sykes ve Richmond	Örnek enzimler
1	C	SS	-	-	Ia, Ib, Id	Gr (-) bakterilerin Amp C enzimleri
2a	A	Pen	+	-		Gr (+) bakterilerin penisilinazları
2b	A	Pen, SS	+	-	III	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Pen, SS, MB	+	-	IV	TEM-3 ile TEM-26 SHV-2 ile SHV-6
2br	A	Pen	+	-	II, V	TEM-30 ile TEM-36
2c	A	Pen, Karb	+	-		PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	D	Pen, Klok	+	-	V	OXA-1 ile OXA-11, PSE-2 <i>P.vulgaris</i> ’in
2e	A	SS	+	-	Ic	indüklenebilir sefalosporinazları
2f	A	Pen, SS, KP	+	-		NMC-A, Sme-1
3	B	KP ve tüm $\beta$ -lak	-	+		Kromozomal MBL, IMP, VIM, SPM-1, GIM-1
4	?	Pen	-	?		<i>P.cepecia</i> ’nın penisilinazı

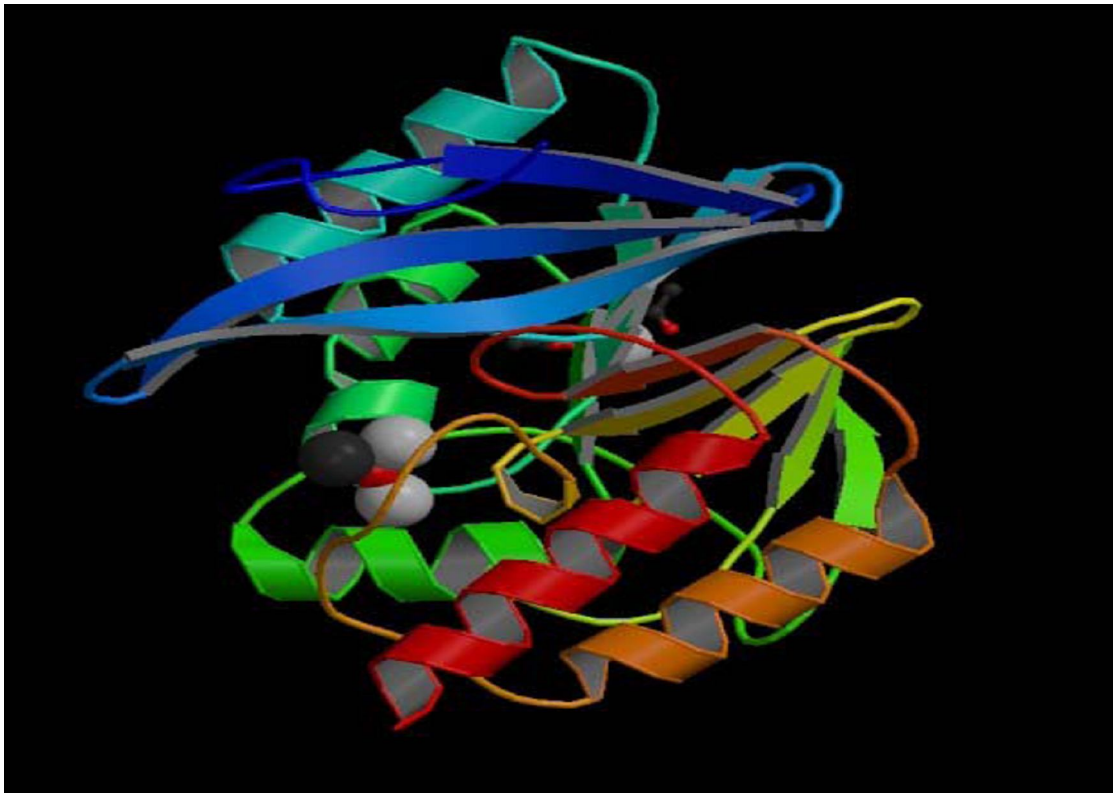
**1. Grup 1 (Ambler C Sınıfı) Beta Laktamazlar:** C sınıfı beta-laktamazlar, kromozomal ampC geni tarafından kodlanması nedeniyle Amp C tipi enzimler olarak da adlandırılan gram negatif türlerde bildirilmiştir (76, 79).

**2. Grup 2 (Ambler A Sınıfı) Beta Laktamazlar:** Bu gruptaki enzimler plazmid tarafından taşınan genler tarafından ve *Salmonella* spp. haricinde tüm Gram-negatif basillerde bulunan beta-laktamazlardır.

C sınıfı beta-laktamazlar, geniş spektrumlu sefalosporinler de dahil olmak üzere tüm sefalosporinleri, penisilinlere oranla daha iyi hidroliz ederler ancak, birçok C sınıfı enzim, beta-laktamaz inhibitörlerine dirençlidir ve çoğunlukla kromozomal genler tarafından kodlanırlar (80). Kromozomal olarak kodlanan enzimlerin sentezi, beta laktam antibiyotik kullanıldığında çok fazla artabilir. Bu tür enzimlere indüklenebilen beta laktamazlar da denmektedir (81). Birinci grup enzimler daha sık *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa*' da bulunmaktadır. Amp C tipi beta-laktamaz genlerinin konjugatif plazmitler üzerinde de bulunabildiği gösterilmiştir. Plazmid kaynaklı C sınıfı enzimler; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *K. oxytoca*, *Salmonella* spp., *Proteus mirabilis* ve *Morganella morganii* gibi birçok bakteri tarafından kodlanmaktadır. Plazmidler bakteriden bakteriye geçebildikleri için, bu tip enzimler yayılabilmektedir. Grup 2 enzimler klavulonik asit, sulbaktam, tazobaktam gibi beta laktamaz inhibitörleri tarafından etkisiz hale getirilebilir (79). İlk saptanan Grup 2 enzimleri ampisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere etkili iken, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere etkisizdi. Ancak zamanla bu enzimlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu monobaktam ve üçüncü kuşak sefalosporinlere de etkili olan GSBL'ler ortaya çıkmıştır (76).

**3. Grup 3 (Ambler B Sınıfı) Beta Laktamazlar:** Aktif bölgelerinde “serin” bulunan sınıf A, C ve D'den farklı olarak B sınıfı beta-laktamazlar metallo enzimlerdir ve aktiviteleri için çinko veya diğer ağır metal iyonlarına gereksinim duyarlar. Birkaç istisna hariç tüm B sınıfı beta-laktamazlar, sefamisinler ve karbapenemler dahil birçok sefalosporine direnç geliştirirler. Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi inhibitörlerden etkilenmezler (76, 79).

**4. Grup 4 Beta Laktamazlar:** D sınıfı beta-laktamazlar, serin proteazlar olup oksasilini hızla hidrolize edebilme yeteneğindedirler. Oksasilini hidrolize edebilen (OXA) beta-laktamazlara daha çok *Enterobacteriaceae* üyelerinde ve *P. aeruginosa*'da rastlanmaktadır. OXA enzimleri penisilinlere, kloksasiline, oksasiline ve metisiline dirençlidirler ve klavulanik asit ile çok az inhibe olurlar. Plazmid veya integron gibi hareketli genetik yapılar üzerinde bulunmaları bakteriler arasında geçişi kolaylaştırır. Bazı OXA tipi enzimler ( OXA-2, OXA-10-11, OXA-14-17, OXA-19, OXA-28, OXA- 32, OXA-35) GSBL karakterindedir. Diğer gruplara dahil dilemeyen *Burkholderia cepacia* 'nın penisilinazı gibi enzimler de bu grupta yer alırlar (76, 79).



**Şekil 5.** Beta-laktamaz enziminin üç boyutlu yapısı (69).

#### 1.1.2.4. Beta Laktamazların İsimlendirilmesi

Beta laktamazların isimlendirilmesindeki farklı yaklaşımlar, bu enzimleri gördüklerinden daha fazla karmaşık bir hale getirmiştir. Bazı enzimler tercih ettikleri substratlara göre (CARB, FUR, IMP, OXA), biyokimyasal özelliklerine göre (SHV, NBC), genlerine göre (*Amp-C*, *CepA*), izole edildikleri bakterilere göre (AER,

PSE), suşlara göre (P99), izole edildikleri hasta isimlerine göre (TEM, ROB), izole edildikleri hastaneye ve eyaletlere göre ya da bulan kişilere göre isim almışlardır. Bunlardan bazıları geçerliliklerini yitirmiştir. Örneğin, SHV, sülfidril variabil' dan kısaltılmıştır, buna karşın artık SHV-1 enziminin aktif bölgesinin sülfidril değil, serin hidroksil olduğu anlaşılmıştır. Benzer şekilde, ilk kez *Pseudomonas*'dan izole edilmiş olan PSE enziminin artık enterobakterilerde de bulunabildiği bilinmektedir. Son yıllarda büyük bir hızla artmakta olan TEM enziminden türeyen enzimlere ise CAZ (seftazidimaz), CTX (sefotaksimaz) veya IRT (rezistan) gibi tanımlayıcı isimler verilmiş ve bu da bir karmasaya yol açmıştır. Bu konuda önerilen ise TEM'den köken alan tüm enzimlerin TEM 26, TEM 43 gibi numara ile belirtilmesidir (82-84).

#### **1.1.2.5. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar**

Oksiimino-sefalosporinlerin gram negatif bakteriler ile gelişen infeksiyonların tedavisinde 1980'li yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra yeni beta-laktamazlar ortaya çıkmıştır. Bunlardan ilki Almanya'da bir *Klebsiella ozaenae* kökeninde bulunan SHV-2 enzimidir. Etki spektrumlarının artmasından dolayı bu enzimler genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar olarak isimlendirilmişlerdir (13).

#### **Genel Özellikleri**

Oksiimino-sefalosporinleri (örn.sefotaksim ve seftazidim) ve monobaktamları (örn. aztreonam) hidrolize ederek etkisiz hale getirirler. Genellikle sefamisinlere (örn. sefoksitin) ve karbapenemlere duyarlıdırlar (85). Buna karşın klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörleriyle olan kombinasyonlar her zaman etkili olmayabilir. Enzim çok miktarda sentezleniyorsa, birden fazla enzim varsa veya permeabilitede porin kaybına bağlı bir azalma söz konusu ise bazı GSBL içeren bakteriler bu kombinasyonlara dirençli olabilirler (69).

Ayrıca infekte eden bakteri miktarı, ilacın dozu ve var olan GSBL'nin tipine göre de betalaktam/ beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonunun etkisi farklılık gösterebilir (86).

Çoğu GSBL (+) enterik gram negatif bakterilerin klasik plazmid kökenli beta-laktamazları TEM-1, TEM-2 ve SHV-1'den köken alır. Bu enzimler köken alınan ana enzimin moleküler yapısındaki aminoasitlerden bir ila dördünün yerine farklı

aminoasitlerin gelmesi ile oluşurlar (87). Bugün 100'ü aşan TEM tipi ve 50'yi aşan SHV tipi GSBL mevcuttur (88).

### **Sınıflandırılması**

Büyük çoğunluğu aktif bölgesinde serin molekülü içerir ve Ambler'in moleküler sınıflamasına göre sınıf A'da (Bush sınıflamasına göre Grup 2be), oksasilini hidrolize eden beta-laktamazlar ise sınıf D'de (Bush sınıflamasına göre Grup 2d) yer alırlar. Yapısal ve evrimsel özellikler açısından GSBL'ler dokuz farklı grup içinde sınıflandırılmaktadır. Bu gruplar TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES/IBC, TLA, BES ve OXA'dır (89).

**TEM:** 1982'de Liverpool'da ilk olarak plazmid taşıyan bir genin kodladığı seftazidim direncine sahip *K.oxytoca*'da saptanan beta-laktamaz enziminin bugün TEM-12 olduğu anlaşılmıştır. Beta-laktamaz inhibitörleriyle etkilerinin azaldığı gözlenmiştir (90).

TEM enzimlerinde görülen aminoasit yer değişiklikleri sınırlı sayıda pozisyonda görülür. Bu değişiklikler 104. pozisyonda glutamat yerine lizin, 164. pozisyonda arjinin yerine serin ya da histidin, 238. pozisyonda glisin yerine serin ve 240. pozisyonda glutamat yerine lizin şeklindedir. TEM-AQ denilen TEM benzeri enzimler diğer TEM enzimlerinde görülmeyen birkaç aminoasit yer değişikliği ya da aminoasit çıkartılmasını içerir. En sık *E.coli* ve *K.pneumoniae*'de görülmekle birlikte enterik ve non-enterik pek çok bakteride de bulunabilecekleri bildirilmiştir (13).

**SHV:** Aminoasit değişikliği olan pozisyonlar TEM grubu GSBL'lere kıyasla daha azdır. SHV türlerinin çoğunda karakteristik değişiklik 238. pozisyonda glisin yerine serinin gelmesidir (91). SHV-5 ilişkili pek çok tür 240. pozisyonda glutamat yerine lizinin gelmesiyle oluşur. Her iki pozisyondaki aminoasit yer değişikliğinin TEM tipi beta-laktamazlarda da görülmesi ilginçtir. Seftazidimin etkin hidrolizi için 238. pozisyondaki serin rezidüleri, sefotaksim için ise lizin rezidüleri önemlidir. Sadece SHV-10 inhibitör dirençli özelliğindedir. SHV tipi GSBL'ler *K.pneumoniae* dışında *E.coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'da da tanımlanmıştır (13).

**CTX-M:** Almanya, Fransa ve Arjantin'de 1990'ların başında sefotaksime seftazidimden daha yüksek düzeyde direnç gösteren GSBL üreten gram negatif bakteriler tanımlandı. Ambler sınıf A beta-laktamazlardan olan bu enzimler

sefotaksimi yüksek düzeyde etkilediğinden CTX-M olarak adlandırıldı (92). Esas olarak *Salmonella typhimurium* ve *E.coli*'de bulunmakla birlikte diğer *Enterobacteriaceae* türlerinde de tanımlanmışlardır (86). Aminoasit dizilerine göre beş farklı grupta toplanırlar: CTX-M-1 grubu (CTX-M-1, -3, -10, -11, -12, -15, -22, -23, -29, -30, -32, -33, -28, -36, -54 ve UOE-1), CTX-M-2 grubu (CTX-M-2, -4, -6, -7, -20, -31, -44 (önceden TOHO-1'di) ve FEC-1), CTXM-8 grubu (CTX-M-8 ve CTX-M-40), CTX-M-9 grubu (CTX-M-9, -13, -14, -16, -17, -18, -19, -24, -27, -45 (önceden TOHO-2 idi), -46, -47, -48, -49 ve CTX-M-50) ve CTX-M-25 grubu (CTX-M-25, -26, -39 ve CTX-M-41) (K...33). CTX-M enzimleri en yaygın plazmid aracılı TEM ve SHV beta-laktamazlarla %40 ya da daha az homoloji gösterir. Bilinen aminoasit dizileriyle %70-75 arasında olan en iyi benzerlik skoru *K.oxytoca*, *Proteus vulgaris*' in sefalosporinleri hidrolize eden kromozomal enzimleriyle gözlenir. CTX-M tipi beta-laktamazların genişlemiş spektrumlu aktivitesinde anahtar role CTX-M enzimlerinde değişmeden var olan 237. pozisyondaki serin rezidüleri katkıda bulunmuştur (93). Tazobaktam bu enzimlere karşı klavulanata göre yaklaşık 10 kat daha fazla inhibitör etkiye sahiptir. TOHO-1 ve TOHO-2 yapısal olarak CTX-M tipi beta-laktamazlarla ilişkilidir. Bunların hidrolitik aktiviteleri seftazidime göre sefotaksime karşı daha güçlüdür (90).

**OXA:** Bu enzimler diğer GSBL'lerin aksine moleküler sınıf D'de ve fonksiyonel grup 2d'de yer alırlar (89). OXA-15 ve OXA-32 OXA-2'den türemiştir (85, 94). OXA-11, OXA-13, OXA-14, OXA-16, OXA-17, OXA-19, OXA-28 ve OXA-35 ise OXA-10'dan türemiştir (85, 95-98). OXA-11, -14, -15 ve OXA-16 seftazidim direncine yol açarken, OXA-17 sefotaksime direnç oluşturmaktadır (13). Oksasilin ve kloksasiline karşı gösterdikleri yüksek hidrolitik aktivite en önemli özellikleridir. Beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmez ya da zayıf bir biçimde inhibe edilirler (40). Ancak OXA-18'in klavulanik asit ile tamamen inhibe edildiği bildirilmiştir. En sık *Pseudomonas aeruginosa*'da bulunmakla birlikte diğer gram negatif bakterilerin çoğunda tespit edilmiştir (88).

Bunlara ek olarak pek çok GSBL olmayan OXA derivativesi de tanımlanmıştır. Bunlar OXA-20, OXA-22, OXA-24, OXA-25, OXA-26 ve OXA-30'dur (13). Oksasilinazların çoğunluğu kromozomal enzimlerdir, bununla birlikte *Pseudomonas*

spp., *Acinetobacter* spp. ve *Enterobacteriaceae* ailesi gibi gram negatif patojenlerde plazmidlerde yerleşen genlerle kazanılır ve transpozon ya da integronlar tarafından kontrol edilirler (99).

**PER:** Tanımlanmış GSBL tipleriyle yakın ilişki içinde olmayan bazı GSBL tipleri daha vardır. İlk kez Türkiye'den bir hastanın *Pseudomonas aeruginosa* kökeninden izole edilen PER-1 bunlardan biri olup kromozomal bir enzimdir (100). Daha sonra aynı enzim *Salmonella typhimurium* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarında da gösterilmiştir. Bu enzim seftazidime dirençli *Acinetobacter baumannii* kökenlerinin %60 kadarında bulunmaktadır (86). PER-1 enzimi içeren *Pseudomonas aeruginosa*'nın en belirgin özellikleri, izolatların seftazidime çok dirençli olmalarına karşın (MİK  $\geq 256$   $\mu\text{g/ml}$ ) piperasilin için daha düşük bir direnç göstermeleridir (MİK: 8-16  $\mu\text{g/ml}$ ). Bu enzimler klavulanik asit ve tazobaktama duyarlıdır (91).

#### **Diğer GSBL'ler**

Bu enzimler içinde yapısal olarak PER-1 ile ilişkili olan VEB-1 Güneydoğu Asya'da tanımlanmıştır. İlk olarak Vietnam'da bir *E.coli* suşunda gösterilmiş daha sonrada Tayland'da *Pseudomonas aeruginosa*'da bulunmuştur. İsimleri yukarıda sayılan diğer enzimler dünyanın farklı ülkelerinde tek tek bakteri suşlarında tanımlanmıştır. Bunlar içinde PER-1, PER-2, VEB-1, CME-1 ve TLA-1 birbirleriyle ilişkili olup yaklaşık %40-50 civarında homoloji gösterirler. Hepsi oksiiimino-sefalosporinlere, özellikle de seftazidime ve aztreonama karşı direnç gelişimini sağlarlar. Bu enzimlerin bir kısmının *Bacteroides* türlerinin kromozomal  $\beta$ -laktamazı ile kısmi bir homoloji gösterdikleri ve bu türden köken almış olabilecekleri düşünülmektedir (13, 86, 101).

#### **1.1.2.6. GSBL'lerin Klinik Önemi**

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz enzimi pozitif bakteriler, başlıca üriner sistem enfeksiyonu olmak üzere, solunum yolu enfeksiyonları ve sepsise neden olabilmektedir. GSBL'nin laboratuvarlarca gerektiği ölçüde rapor edilememesi nedeniyle klinisyenler GSBL'nin önemini farkında olamamaktadırlar. GSBL'nin aynı veya farklı cins bakterilere taşınabilmesi özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olabilmektedir. GSBL pozitif suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir. GSBL pozitif suşlar üçüncü ve

dördüncü kuşak sefalosporinlere in vitro duyarlı olsa bile tedavide başarısızlık göstermektedir. Paterson ve ark. (102) GSBL pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı 32 bakteremik olguda sefalosporin etkinliğini araştırmıştır. Sefalosporinlere orta düzeyde duyarlı bakterilerle gelişen dört olguda sefalosporin tedavisi başarısız olurken, in vitro olarak sefalosporinlere duyarlı görünen suşlarla infekte olguların 15/28 (%58)'inde tedavi başarısızlığı, 11 olguda tedavi değişikliği ve dört olguda ölüm gözlenmiştir.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz enzimini sentezleyen *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşları birçok antibiyotiğe dirençli olduklarından bunlarla gelişen infeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu tip infeksiyonlarda antibiyotiklerin etkinliğini araştıran kontrollü, randomize araştırmalar yoktur ve yapılması da güçtür (20, 101, 103).

Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli prospektif bir çalışmada, GSBL sentezleyen *K.pneumoniae* ile gelişen bakteremilerde antibiyotik seçiminin çok önemli olduğu ve baktereminin başlangıcından itibaren ilk beş gün içinde uygulanan karbapenemin in vitro olarak aktif görünen diğer antibiyotiklere kıyasla mortaliteyi önemli oranda azalttığı saptanmıştır (103). Diğer retrospektif bir araştırmada ise GSBL üreten *K.pneumoniae* ve *E.coli* bakteremilerinde sefalosporin kullanıldığında tedavi başarısının düşük olduğu ve en etkili antibiyotiklerin siprofloksasin ve karbapenemler olduğu gözlenmiştir. Buna karşın amprik tedaviye uygun antibiyotik ile başlanmasa bile duyarlılık test sonuçlarına göre uygun antibiyotiğe geçildiğinde mortalitede bir fark olmadığı gözlenmiştir (104).

#### **1.1.2.7. GSBL'lerin Laboratuvar Tanı Yöntemleri**

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

- Laboratuvarında etkilenen antibiyotiklerde azalmış duyarlılık GSBL göstergesi kabul edilir.

- Önerilen inokulumdan ( $5 \times 10^5$  bakteri/ml) daha yüksek bir inokulumda ( $5 \times 10^7$  bakteri/ml) MİK değerleri 100–500 kat yükselirse (inokulum etkisi) GSBL varlığını gösterir.
- Aztreonam ve 3. jenerasyon sefalosporinler için MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$ ; seftazidim inhibisyon zon çapı  $\leq 22$  mm; aztreonam ve sefotaksim zon çaplarının  $\leq 27$  mm; seftriakson için  $\leq 25$  mm. olduğu durumlarda GSBL doğrulama testi yapılmalıdır.
- Çoklu direnç özelliği GSBL için ipucu olabilir.

Bir izolatın GSBL ürettiği saptandığında; beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları ve sefamisinler hariç tüm sefalosporinler, penisilinler ve aztreonam dirençli rapor edilmelidir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakteriyel kökenlerin artan prevalansı birçok salgına neden olmuştur. Bu durum GSBL tarama ve doğrulama testleri için hızlı ve güvenilir laboratuvar testlerini düzenli olarak yapılmasını gerekli kılmıştır (105). ‘Clinical and Laboratory Standards Institute’ (CLSI) bu testlerin *K.oxytoca*, *E.coli* ve *Proteus mirabilis* izolatları için rutin olarak yapılmasını önermektedir (106).

*Enterobacteriaceae*’lerde GSBL üretme prevalansında artış, klinik izolatlarda bu enzimlerin varlığını kesin olarak tayin edecek laboratuvar yöntemlerine büyük ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır. Bununla birlikte hem MİK saptanması, hem de disk difüzyon yöntemlerinin *K.pneumoniae* ve *E.coli*’nin tüm suşlarındaki GSBL’yi saptamada başarılı olmayabilirler (86). GSBL ürettiği halde MİK yükselmekle birlikte CLSI standartlarına göre “dirençli” sınıra ulaşmayabilir ve GSBL araştırılmamış ise bu izolatlar geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamlara duyarlı olarak bildirilir ve sonuçta özellikle bakteremik olgular ölümle sonuçlanabilir (13, 85). Ayrıca bu sonuç, inokülüm etkisine bağlı da olabilir. GSBL üreten bazı bakteriler rutin duyarlılık testlerinde kullanılan  $10^5$  cfu/ml bakteri yoğunluğunda duyarlı görünmelerine karşın, inokulum  $10^7$  veya  $10^8$  cfu/ml’ye çıktığında dirençli görünebilir. Birçok infeksiyonda bakteri yoğunluğu bu düzeye çıkabilmektedir (85).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz enzimini saptama yöntemleri, tarama ve doğrulama testleri olarak iki kısımda incelenebilir. Disk difüzyon ve dilüsyon tarama testlerinde CLSI’nın önerdiği gibi farklı geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamlar kullanılarak

testin duyarlılığı belirgin ölçüde arttırılır. CLSI, tarama testi olarak önerilen inhibisyon zonlarını ve MİK sınırlarını belirlemiştir (Tablo 2).

Fenotipik doğrulama testleri klavulanik asit ve indikatör sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. Bu testler GSBL'leri  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerinden etkilenmeyen AmpC tipi enzimlerden ayırmaktadır. Doğrulama amacıyla sık olarak kullanılan yöntemler: Klavulanik asit içeren kombinasyon diskleri, çift disk sinerji testi, MİK'in saptandığı dilüsyon yöntemleri, E-testin GSBL stripleri ile MİK saptanmasıdır.

**Tablo 2.** GSBL'ler İçin Tarama Testi Olarak Önerilen İnhibisyon Zon Çapı ve MİK Değeri Sınırları (79).

Antibiyotikler	İnhibisyon zonu (mm)	MİK ( $\mu\text{g/mL}$ )
Sefotaksim	$\leq 27$	$\geq 2$
Seftriakson	$\leq 25$	$\geq 2$
Seftazidim	$\leq 22$	$\geq 2$
Sefpodoksim	$\leq 17$	$\geq 8$

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün önerdiği genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tarama testleri: Disk diffüzyon yöntemi ve dilüsyon yöntemleriyle yapılır.

**1) Disk diffüzyon yöntemi:** Bu yöntemi uygularken sefpodoksim (10  $\mu\text{g}$ ), seftazidim (30  $\mu\text{g}$ ), aztreonam (30  $\mu\text{g}$ ), sefotaksim (30  $\mu\text{g}$ ) ve seftriakson (30  $\mu\text{g}$ ) içeren antibiyotik disklerinden bir ya da testin duyarlılığını arttırmak için birden fazla kullanılması önerilir. Müller-Hinton agar besiyerinde yapılan disk diffüzyon testi sonucunda sefpodoksim  $\leq 17$  mm, seftazidim  $\leq 22$  mm, sefotaksim  $\leq 27$  mm, aztreonam  $\leq 27$  mm, seftriakson  $\leq 25$  mm inhibisyon zonu oluşturmuşsa bakterinin GSBL ürettiğinden şüphelenilir. Bu durumda sefotaksim ve seftazidim tek başına ve klavulanik asit (10  $\mu\text{g}$ ) ile birlikte test edilerek fenotipik doğrulama testi yapılmalıdır. Klavulanik asit varlığında inhibisyon zon çapında  $\geq 5$  mm artış olması GSBL varlığını doğrular (106).

**2) Dilüsyon yöntemleri:** 'Mikroplate' ya da tüpte katyon katkılı Müller-Hinton broth (MHB) ile yapılan dilüsyon testleri ile elde edilen MİK değerlerinin seftazidim, sertriakson, aztreonam ve sefotaksim için  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ , sefpodoksim için ise

$\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$  (*Proteus* için  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ) olarak saptanması GSBL üretiminin olduğunu düşündürür. Tarama testinin pozitif çıkması durumunda sefotaksim ve seftazidim tek başlarına ve klavulanik asit (4  $\mu\text{g/ml}$ ) ilavesiyle birlikte test edilmelidir. Klavulanik asit ilavesiyle oluşan MİK değerleri  $\geq 8$  kat azalma gösterdiğinde GSBL üretimi fenotipik olarak doğrulanmış olur (106).

### **1.1.3. GSBL Doğrulama Testleri**

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

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

#### **1.1.3.1. Kombine Disk Yöntemi**

Sefotaksim (30  $\mu\text{g}$ ) veya seftazidim (30  $\mu\text{g}$ ) disklerine 10  $\mu\text{g}$  klavulonik asit eklenir. McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mueller-Hinton Agar plaklarına klavulonik asit içeren ve içermeyen sefotaksim ve seftazidim diskleri yerleştirilir. Bir gece 35<sup>0</sup>C'de inkübasyondan sonra klavulonik asit içeren ve içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek karşılaştırılır. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon, klavulonik asit içermeyen disk etrafındaki zona kıyasla  $\geq 5$  mm daha genişse izolat GSBL üretimi açısından pozitif kabul edilir. Kombinasyon diski olarak 1  $\mu\text{g}$  klavulonik asit içeren sefpodoksim (10  $\mu\text{g}$ ) diskleri de kullanılabilir (79).

#### **1.1.3.2. Çift Disk Sinerji Yöntemi**

McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton Agar (MHA) plağına yayılır. Plağın ortasına bir amoksisilin-klavulonik asit diski (AMC 20/10Mg) ile disk merkezleri arasındaki uzaklık 30 mm olacak şekilde seftazidim, seftriakson veya sefotaksim, aztreonam veya sefpodoksim diskleri yerleştirilir. Bir gece 35<sup>0</sup>C'de inkübasyondan sonra sefalosporin veya aztreonam etrafındaki inhibisyon zonunun Amoksisilin klavulonat diskine doğru

genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL varlığını gösterir (Şekil 6) (79).

#### 1.1.3.3. E Test Yöntemi

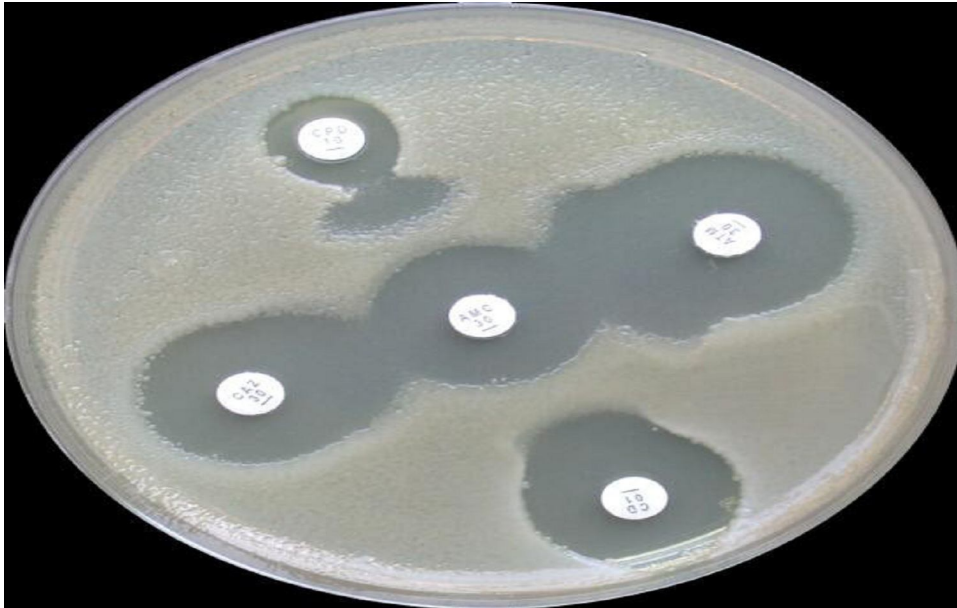
Test stripleri bir ucunda seftazidim, diğer ucunda da seftazidim-klavulonik asit içerecek şekilde hazırlanmıştır. Disk difüzyon için bildirilen standartlarda hazırlanan plaklarda inkübasyondan sonra, eliptik inhibisyon zonunun stripi kestiği değer MİK değerini vermektedir. Seftazidim ve seftazidim-klavulonik asit MİK değerleri birbirine oranlandığında MİK değerinde  $\geq 8$  kat fazla azalma olması GSBL varlığını gösterir. Benzer şekilde sefotaksim ve sefotaksim-klavulonik asit içeren E-test stripleri de bulunmaktadır. Özellikle sefotaksim ve sefotaksim-klavulonik asit striplerinde klavulonik asitin diğer tarafa da difüze olması nedeniyle stripin ortasında bir “fantom zon” görülebilmektedir. Bu zon GSBL göstergesi olarak kabul edilmektedir (Şekil 7).

#### 1.1.3.4. Mikrodilüsyon Yöntemi

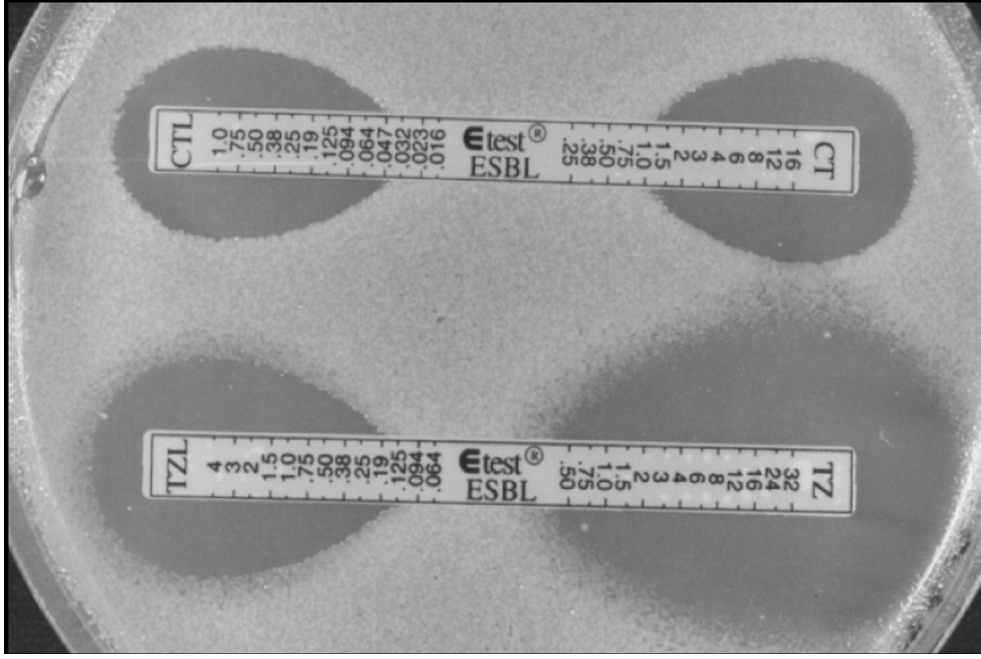
Sefotaksim ve seftazidim MİK değerleri, hem tek başına hem de klavulonik asit varlığında saptanır. Klavulonik asit varlığında MİK değerlerinde  $\geq 3 \log_2$  (8 kat) azalma GSBL göstergesi olarak kabul edilir (79).

#### 1.1.3.5. Üç Boyutlu Test

Test edilecek mikroorganizma agar yüzeyine yayıldıktan sonra agarda bir yarık açılır. Antibiyotik diskleri bu yarıktan 3 mm uzak olacak şekilde dizilir (79).



Şekil 6. Çift disk sinerji yöntemi



Şekil 7. E test ile GSBL tayini

#### 1.1.4. GSBL Üreten Bakteriyel İnfeksiyonlarda Tedavi

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi ile bakterilerde oluşan aminoglikozid, TMP-SMZ ve kinolonlara karşı direnç antibiyotik seçimini kısıtlamaktadır. Kısıtlayıcı bir diğer faktör ise mikroorganizmaların GSBL sentezi ile birlikte farklı direnç mekanizmalarına da sahip olmasıdır (101). Belçika’da bir hastanede yapılan çalışmada 1996-1997 yıllarında GSBL üreten *Enterobacter aerogenes* suşlarında seftazidim, piperasillin-tazobaktam, ve siprofloksasiline %75’in üzerinde direnç belirlenmiştir (107). Rutin antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarında duyarlı bulunsa bile, GSBL’ye bağlı bir direnç varlığında infeksiyon tedavisinde kullanılan antibiyotikler tekrar değerlendirilmelidir.

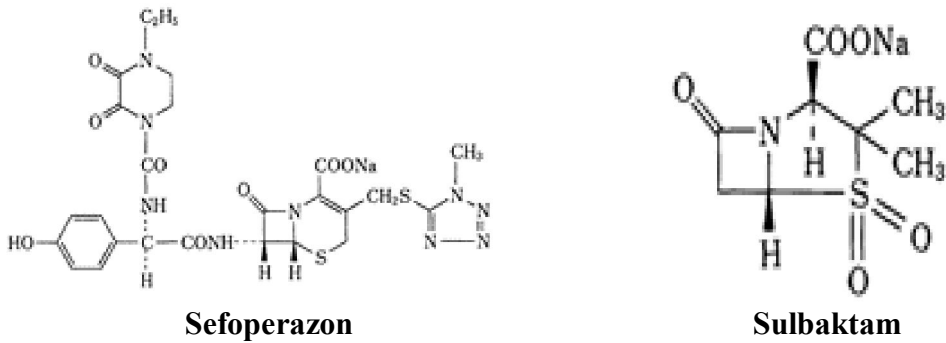
**Üçüncü kuşak sefalosporinler:** Üçüncü kuşak sefalosporinler pozitif mikroorganizmalara karşı etkili değildir. GSBL pozitif mikroorganizmalar antibiyotik duyarlılık testinde sefalosporinler duyarlı olsa bile, bu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılmamalıdır (85, 108).

**Dördüncü kuşak sefalosporinler:** Sefepim özellikle SHV türü bir çok GSBL’ye in vitro etkilidir. Bununla birlikte bakteri inokulumunun arttırılması ile sefepim duyarlılığında azalma görülebilir. GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlarda sefepim kullanımı sonucu tedavi başarısızlığı veya GSBL pozitif

suşların seleksiyonu görülebilir. GSBL pozitif mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonlarda kullanılması önerilmemektedir (85, 101, 108, 109).

**Sefamisinler:** Sefoksitin ve sefotetan diğer sefalosporinlere göre GSBL enzimlerinden daha az etkilenir ve in vitro olarak bu antibiyotiklere duyarlıdırlar (101). Bununla birlikte GSBL pozitif mikroorganizmalarla oluşan ciddi infeksiyonlarda tedavi sırasında porin mutasyonuna bağlı hızla direnç gelişmesi nedeniyle tedavi başarısızlığı görülebilir. Ülkemizde yakın zamana kadar kullanımda olan sefoksitin artık kullanımda değildir (85, 108).

**Beta laktam / beta laktamaz inhibitörleri:** GSBL enzimleri genellikle, klavulonik asit, sulbaktam ve tazobaktam ile inhibe olurlar. Bu grup için en belirgin örnek sefoperazon sulbaktam (CES) kombinasyonudur (Şekil 8). In vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda beta laktam/beta laktamaz inhibitörlerinin GSBL pozitif mikroorganizmalara karşı etkili olduğu gösterilmiştir (101). Mikroorganizmalarda yüksek oranda yapılan beta laktamaz enzimi, diğer beta laktamazların (özellikle inhibitor dirençli beta laktamazların) yapılması veya porin defekti olması gibi durumlarda etkisiz kalabilirler. AmpC indüklenebilir beta laktamazlara beta laktamaz inhibitörleri etkili değildir. Klavulonik asit beta laktamaz induksiyonuna neden olabilir. Ciddi sistemik infeksiyonlarda beta laktam/beta laktamaz inhibitor kombinasyonlarının aminoglikozidlerle birlikte kullanılması tedavi başarısını arttıran etkenlerdendir (85, 108).



Şekil 8. Sefoperazon ve sulbaktam'ın kimyasal yapısı (101).

**Aminoglikozidler:** Aminoglikozidler GSBL pozitif mikroorganizmalarla oluşabilen infeksiyonların tedavisinde kullanılabilirler. Bununla birlikte GSBL taşıyan plazmidler aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabilirler. GSBL pozitif suşlar sıklıkla aminoglikozidlere de dirençlidirler (85, 108).

**Kinolonlar:** Kinolonlar, GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotiklerdir. Bununla birlikte GSBL direnci ve kinolon direncinin birlikte görülme sıklığı artmaktadır (110). Bunun nedeni hedef enzimlerdeki değişiklikler veya hedef enzime girişte bozulmadır. Bu direnç kromozomal mutasyon ile gerçekleşir. Kinolonların pMG 252 plazmidi ile çoğul ilaç direnci taşıdığı gösterilmiştir. GSBL pozitif suşlarda %10-40 arasında değişen kinolon direncinin görülmesi, kinolonların kullanımını kısıtlamaktadır (85, 108).

**Karbapenemler:** GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiklerdir. Tedavide tek başına kullanılabılırler (85, 108). AmpC, TEM ya da SHV tipi GSBL, dış membran proteinlerinin kaybıyla olduğunda *K. pneumoniae*'de karbapenem direnci ortaya çıkmaktadır (110, 111). GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonların kontrol altına alınması için sürveyans programlarının uygulanması, antibiyotik kullanımının denetlenmesi ve dirençli suşların hastalar arasında yayılmasının engellenmesi gerekmektedir (13, 108, 111).

#### **1.1.5. GSBL İçin Risk Faktörleri**

##### **1.1.5.1. Hastane Kökenli GSBL'ler İçin Risk Faktörleri**

Nozokomiyal enfeksiyonlarda GSBL(+) patojenlerle kolonizasyon ya da enfeksiyon için risk faktörleri (85, 88, 112, 113):

- Son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı (Üçüncü kuşak sefalosporin, TMP-SMZ, Kinolon ya da çoklu antibiyotik kullanımı),
- Uzun süre hastanede yatma,
- Yoğun bakım ya da yeni doğan yoğun bakım ünitesinde kalma,
- Bakımevinde kalıyor olma,
- İleri yaş,
- Düşük doğum ağırlığı,
- Uygun tedavinin gecikmesi,
- Üriner kateter, santral venöz kateter, arteriyel kateter, biliyer drenaj gibi kateterlerin varlığı,
- Gastrostomi, jejunostomi ve ya trakeostomi,
- Dekübit ülseri,
- Endotrakeal ya da nazogastrik tüp,

- Entübasyon ve mekanik ventilasyon,
- Malignite ve kalp yetmezliği gibi altta yatan ciddi hastalık varlığı,
- Acil abdominal cerrahi olarak sıralanmaktadır.

#### **1.1.5.2. Toplum kökenli GSBL'ler İçin Risk Faktörleri**

Genellikle nozokomiyal enfeksiyon olarak karşımıza çıkan GSBL (+) mikroorganizmalarla meydana gelen enfeksiyonlar son yıllarda toplum kökenli olarak karşımıza çıkmaktadır.

Toplum kökenli GSBL üreten izolatlar ilk kez 1998 yılında İrlanda'da yaşlı bir hastanın idrarında izole edilen *E.coli*'de belirlenen nalidiksik asit dirençli GSBL'dir. Fakat enzim tipi belirlenememiştir. Hastanede yatış öyküsü olmayan bu hastanın risk faktörü yakın zamandaki çoklu antibiyotik kullanımı olarak belirlenmiştir (114).

Son yıllarda yapılan vaka kontrol çalışmalarında toplum kökenli izolatlarda GSBL (+) *E.coli* suşları için risk faktörleri:

- Diabetes mellitus,
- Antibiyotik kullanım öyküsü (kinolon, üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı gibi),
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyon öyküsü,
- Hastanede yatış öyküsü,
- 60 yaş üzeri olma,
- Hayvanlarda antibiyotik kullanımı olarak belirlenmiştir (115, 116).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine idrar yakınmaları ile başvuran ve kliniklerinde üriner enfeksiyon tanısı ile yatan hastalardan elde edilen idrar örneklerinde saptanan *E.coli* suşlarında çalışıldı. Çalışmaya alınan suşların imipenem, doripenem, ertapenem ve sefoperazon-sulbaktam antibiyotiklerinin in vitro duyarlılıkları, CLSI önerilerine göre broth mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan, idrar kültüründe GSBL sentezleyen *E.coli* üreyen hastaların yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalığı (diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, benign prostat hiperplazisi, nefrolitiazis), hastanede yatış veya son 3 ayda en az 48 saat süreyle antibiyotik kullanma hikayesi, son 3 ayda 1 haftadan uzun idrar sondası veya diğer kateterlerinin (double j, nefrostomi kateteri gibi) bulunması, son 6 ay içerisinde en az 2 ya da 1 yıl içerisinde en az 3 kez ÜSİ geçirme öyküsü hazırlanan hasta formlarına kaydedildi.

### 2.1. Klinik Örneklerin İdentifikasyonu

Hastalardan usulüne uygun olarak alınan idrar kültür örneklerinin %5 koyun kanlı agar ve EMB agara ekimi yapıldı. Klinik örnekler aerobik koşullarda 37 °C 'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda EMB besiyerinde üreyen bakterilerin koloni morfolojileri, üreme özellikleri, oksidaz ve katalaz aktiviteleri, gram boyama ve biyokimyasal özellikleri incelendi. Gram boyama ile gram-negatif oldukları gösterilen mikroorganizmalar için oksidaz deneyi yapıldı. Hareketi, glukozdan asit ve gaz oluşturma, sukroz ve laktoza etki ve H<sub>2</sub>S oluşturma özelliklerini incelemek için üç şeker ve demirli besiyerine, indol, metil kırmızısı ve Voges Proskauer, sitrat tüketimi ve üreye etkilerini araştırmak için de ilgili besiyerlerine ekimler yapıldı. Yirmidört saatlik inkübasyon sonrası suşlar değerlendirmeye alındı (117). EMB de mor-siyahımsı ve madeni parlaklık veren, oksidaz negatif, üç şekerli ve demirli besiyerinde dipte gaz, hem dipte hem de yatık kısımda asit (sarı) reaksiyona giren, H<sub>2</sub>S oluşturmayan, metil kırmızısı olumlu, Voges Proskauer, sitrat ve üre testi olumsuz, az hareketli bakteriler *E.coli* olarak isimlendirildi. *E.coli* olarak identifiye edilen 75 suş

mikrobanklara (saklama besiyeri) alınarak çalışma gününe kadar -20 °C’de bekletildi. Çalışmaya başlamadan önce tüm suşlar saflık açısından kontrol edildi.

## **2.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri**

### **2.2.1. Disk Diffüzyon Testi**

*Escherichia coli* olarak tanımlanmış suşların antibiyotiklere karşı duyarlılığı CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton Agar’da ticari antibiyotik diskleri kullanılarak antibiyogram testleri yapıldı. Steril, tek kullanımlık, 9 cm çaplı petri plaklarına 4 mm yükseklikte besiyeri olacak şekilde Mueller-Hinton agar döküldü. Kullanıma kadar buzdolabında bekletildi. Bakterilerin taze plak kültüründen 5–10 koloni alınıp 1 mililitrelik triptik soy buyyon besiyerine ekim yapıldı. Bakteriler sıvı besiyerinde 4-5 saat enkübe edildikten sonra MacFarland 0.5 standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu besiyerinin yüzeyine yayıldı. Standart antibiyotik diskleri bir petri kutusuna kenardan 15 mm, birbirinden 25–30 mm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirildi. 35–37°C’de 18–24 saatlik inkübasyondan sonra inhibisyon zon çapları ölçülerek duyarlılık ve dirençlilik durumları değerlendirildi (118).

Tanımlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri CLSI kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile Oxoid marka diskler kullanılarak yapıldı. Ampisilin, amikasin, gentamisin, aztreonam, sefepim, seftriakson, siprofloksasin, levofloksasin, imipenem, ertapenem, doripenem, piperasilin-tazobaktam ve trimetoprim-sülfametoksazole karşı bakterilerin in-vitro etkinliği test edildi. Ertapenemin etkinliği için 10 µg etken madde içeren diskler kullanıldı, 15 mm ve daha küçük inhibisyon zonları dirençli, 19 mm ve daha büyük zon çapları duyarlı olarak değerlendirildi. İmipenemin etkinliği için 10 µg etken madde içeren diskler kullanıldı, 13 mm ve daha küçük inhibisyon zonları dirençli, 16 mm ve daha büyük zon çapları duyarlı olarak kabul edildi. Sefoperazon sulbaktamın etkinliği için ise 75 µg etken madde içeren diskler kullanıldı, 15 mm ve daha küçük inhibisyon zonları dirençli, 21 mm ve daha büyük zon çapları duyarlı olarak değerlendirildi (118). CLSI, doripenem için duyarlılık sınır değerlerini henüz belirlememiştir. Ancak doripenemin *Enterobacteriaceae* için Food and Drug Administration (FDA) tarafından belirlenen

minimal inhibitör konsantrasyonu  $\leq 0.5$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  ve 10  $\mu\text{g}$ 'lık disklerle inhibisyon zonu çapı değeri  $\geq 23$  mm olarak tanımlanmıştır (119).

### **2.3. GSBL Enziminin Araştırılması**

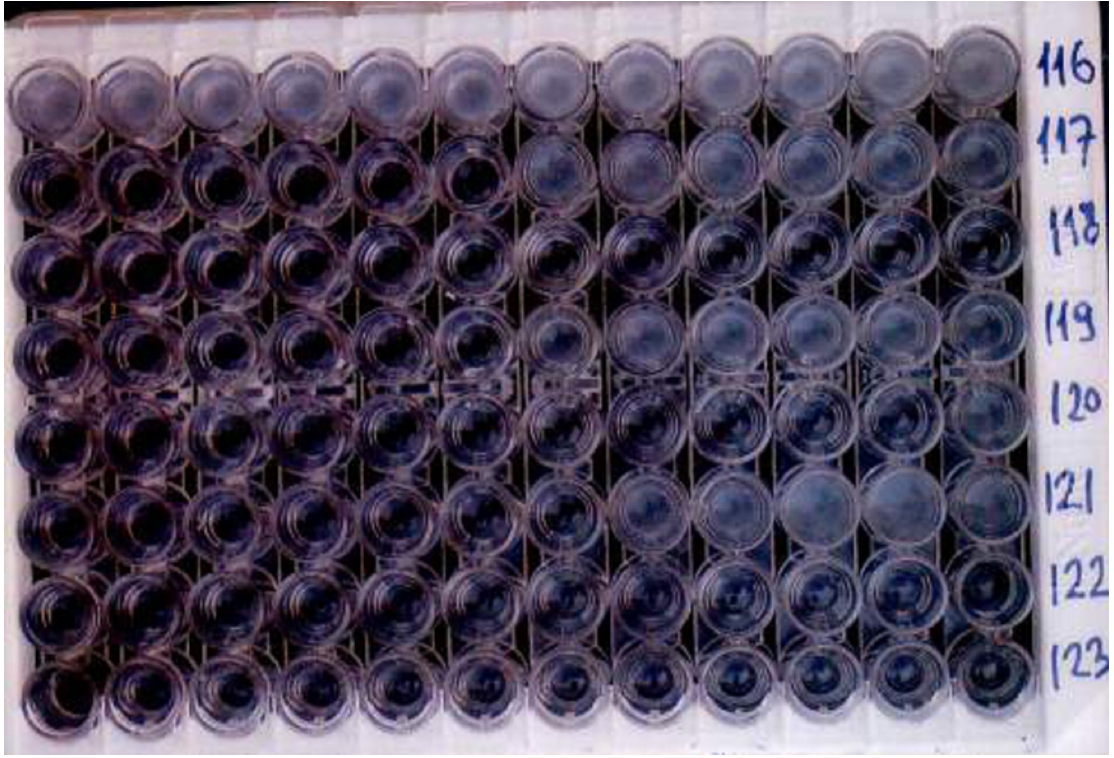
Bakterilerde GSBL enziminin varlığı çift disk sinerji testi ile araştırıldı. Çift disk sinerji testinde, disk difüzyon yönteminin standartları kullanıldı. Mueller-Hinton agarının merkezine amoksisilin klavulanik asit (20/10 $\mu\text{g}$ ) diski ve bu diskin etrafına merkezden merkeze uzaklıkları 20 mm olacak şekilde seftriakson (30 $\mu\text{g}$ ), sefotaksim (30 $\mu\text{g}$ ), seftazidim (30  $\mu\text{g}$ ) ve aztreonam (30  $\mu\text{g}$ ) diskleri dispenser ile yerleştirildi. Plaklar 18-20 saat süreyle 35°C'de inkübe edildi. Disklerden herhangi birinin inhibisyon zonunun amoksisilin klavulanik asit diskinin bakan kısmında genişleme olması GSBL pozitifliği olarak değerlendirildi (120).

Çalışmada *E.coli* ATCC 25922 suşu kontrol suş olarak kullanıldı.

### **2.4. GSBL Üreten Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması**

#### **Broth Mikrodilüsyon Testi**

Taze kültürlerden alınan kolonilerden serum fizyolojik içinde son konsantrasyon  $5 \times 10^5$  cfu/ml olacak şekilde Mc Farland 0.5 standardına göre bakteri süspansiyonları hazırlandı. İmipenem, Ertapenem ve doripenem için çözücü ve dilüent olarak distile su kullanıldı ve başlangıç konsantrasyonları 32, 32 ve 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  olacak şekilde dilüe edildi. Sefoperazon sulbaktam çalışılırken her iki preparat için çözücü ve dilüent olarak distile su kullanıldı. Başlangıç konsantrasyonları 256 ve 256  $\mu\text{g}/\text{ml}$  olacak şekilde dilüe edildi ve 1:1 oranı sağlanacak şekilde karıştırıldı. Antibiyotikler çalışılırken steril otomatik mikropipetler kullanılarak mikropiplardaki kuyucuklara başlangıçta 50  $\mu\text{l}$  Mueller-Hinton buyyon konuldu. Daha sonra ilk kuyucuklara antibiyotiklerin başlangıç solüsyonlarından 50  $\mu\text{l}$  konuldu ve 12. kuyucuğa kadar seri dilüsyonlar yapıldı. Son olarak da tüm kuyucuklara 50  $\mu\text{l}$  bakteri süspansiyonu eklendi ve kuyucuklardaki bakteri inokulumunun son konsantrasyonunun  $5 \times 10^5$  cfu/ml olması sağlandı. Her suş için antibiyotik içermeyen bakteri kontrolü ve besiyeri kontrolü yapıldı. Mikropipların üzeri kapatılarak 35°C'de 18-24 saat inkübe edildi (Şekil 9).



**Şekil 9.** Broth Mikrodilüsyon Testi

Bu sürenin sonunda plaklardaki kuyucuklarda gelişen üreme veya ürememe durumları çıplak gözle bulanıklığın tespitinin yapılması ile değerlendirildi. MİK, gözle görülür üremenin olmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu olarak tanımlandı. Seri dilüsyon skalasında bulanıklığın kaybolduğu yani üremenin gerçekleşmemiş olduğu yoğunluk o suş için MİK olarak kaydedildi. Bakteri suşlarının yarısının üremesini engelleyen MİK ortalaması MİK<sub>50</sub>, %90'ının üremesinin engelleyen MİK ortalaması ise MİK<sub>90</sub> değeri olarak hesaplandı.

### **2.5. İstatistiksel Değerlendirme:**

Toplum ve hastane kökenli suşların çalışılan antibiyotiklere dirençlilik durumlarının karşılaştırılmasında Student t testi ve Mann-Whitney U testi uygulandı. Diğer değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki kare testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Hastaların Cinsiyeti

Üriner sistem enfeksiyonu semptomları olan, alınan idrar örneğinde üropatojen *E.coli* üreyen 75 olgunun 45'i (%60) erkek, 30'u (%40) kadın idi. Hastane kökenli olduğu kabul edilen hastaların %64,9'u erkek, %35,1'i bayan cinsiyete sahipken, toplum kökenli olduğu kabul edilen hastaların %44,4'ü erkek, %55,6'sı bayan olarak saptandı. Her iki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (P=0.122) (Tablo 3).

#### 3.2. Örnekler

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ürettiği saptanan suşların 57'si (%76) cerrahi ve dahili klinikleri ile birlikte yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastaların idrar örneklerinden, geriye kalan suşların 18'i (%24) ise hastanemiz polikliniğine son 3 ayda hastane ile ilişkisi olmayan toplum kökenli GSBL üreten üropatojen *E.coli* suşları arasından soyutlandı. Hastane kaynaklı patojenlerin 24'ü (%42.1) cerrahi kliniklerden, 20'si (%35) dahili kliniklerden, 13'ü (%22.8) ise hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerden elde edildi. Bir hastadan birden çok kez soyutlanan ve aynı fenotipik özellikler gösteren suşlardan sadece bir tanesi çalışmaya alındı.

**Tablo 3.** Hastane ve toplum kaynaklı GSBL üreten E.coli'nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlu hastaların demografik özellikleri, epidemiyolojik ve klinik değişkenlerin ilişkisi

	<b>HASTANE KAYNAKLI (n:57)</b>	<b>TOPLUM KAYNAKLI (n:18)</b>	<b>P</b>
<b>KADIN/ERKEK</b>	20(%35)/37(%64)	10(%55)/8(%44)	0.122
<b>ORTALAMA YAŞ</b>	63	47	-
<b>İLERİ YAŞ (50 yaş üstü)</b>	47(%82)	7(%38)	0.003
<b>DM</b>	16(%28)	2(%11)	0.142
<b>KBY</b>	7(%12)	1(%5)	0.420
<b>BPH</b>	6(%10)	1(%5)	0.527
<b>NEFROLİTİAZİS</b>	5(%8)	3(%16)	0.344
<b>KATETER VARLIĞI</b>	48(%84)	1(%5)	0.000
<b>SON 3 AYDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI</b>	45(%78)	13(%72)	0.552
<b>SON 3 AYDA HASTANEDE YATIŞ</b>	22(%38)	-	-
<b>3 AY ile 1YILDAN ÖNCE HASTANE- DE YATIŞ</b>	-	5(%27)	-
<b>TEKRARLAYAN ÜSİ VARLIĞI</b>	15(%26)	8(%44)	0.146
<b>DEKÜBİT VARLIĞI</b>	2(%3)	-	-

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E.coli* suşu ile oluşan hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında yaklaşık olarak bayan/erkek oranı ½ iken, toplum kökenli üriner enfeksiyonlarında bayanlar ağırlık kazanmakta idi (Tablo 3).

Diabetes Mellitus, kronik böbrek yetmezliği, benign prostat hiperplazi ileri yaşta sık gözlenirken, nefrolitiazis %16 oranı ile toplum kökenli üriner enfeksiyonlarında daha sık gözlenmekte idi (Tablo 3).

Olguların yaş ortalaması hastane kökenli suşların izole edildiği hastalar için 63.14±13.77, toplum kökenli suşların izole edildiği hastalar için ise 47±11.30 idi. İleri yaş (50 yaş üstü), hastane kökenli GSBL pozitif *E.coli* suşları açısından risk faktörü olarak tesbit edildi (P=0.003) (Tablo 3).

Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri ile hastane ve toplum kökenli grup arasında kateter varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu dikkat çekmektedir (P<0.0001) (Tablo 3).

### 3.3. Antibiyotik Duyarlılık Oranları

Hastane ve toplum kaynaklı GSBL üreten suşların imipenem, ertapenem, sefoperazon-sulbaktam ve doripenem antibiyotiklerine karşı duyarlılıkları tablo 4’de sunulmuştur.

**Tablo 4.** Çalışılan antibiyotiklere karşı duyarlı suş sayısı ve antibiyotiklerin duyarlılık oranları

BAKTERİLER	ANTİBİYOTİKLER (Sayı (%))			
	EPM	DPM	İPM	CES
Hastane kökenli GSBL <i>E.coli</i> (n:57)	55(96.4)	57(100)	57(100)	41(71.9)
Toplum kökenli GSBL <i>E.coli</i> (n:18)	18(100)	18(100)	18(100)	13(72.2)

Çalışmamızda hem toplum hem de hastane kaynaklı GSBL üreten *E. coli*’de imipenem ve doripeneme karşı direnç saptanmadı. Ertapenem toplum kaynaklı suşların %100 de duyarlı iken hastane kaynaklı suşların %96.4 de etkili olduğu tesbit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0.05). Beta-laktamaz inhibitörü içeren kombine antibiyotiklerden sefoperazon-sulbaktam hastane kaynaklı

*E. coli*'de %71.9, toplum kaynaklı *E. coli*'de %72.2 oranında etkin bulunmuştur (Tablo 4). Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0.05$ ).

### 3.4. Hastane ve Toplum Kökenli Grubun Ortalama MİK değerleri

Hastane ve toplum kökenli *E.coli* suşlarında araştırılan antibiyotiklerin ortalama MİK değerleri karşılaştırıldığında, tüm antibiyotiklerin ortalama MİK değerlerinin toplum kökenli suşlarda daha düşük olduğu gözlenirken, ertapenem ve imipenem için farkın daha bariz olduğu gözlemlendi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hastane ve toplum kökenli *E.coli* suşlarının antibiyotiklerdeki ortalama minimum inhibitör konsantrasyon değerleri

Ortalama MİK Değerleri (µg/ml)			
Antibiyotikler	Hastane kökenli Grup	Toplum kökenli Grup	P
Ertapenem	0.3314	0.0858	0.374
Doripenem	0.0501	0.0483	0.706
Imipenem	0.4934	0.2772	0.084
Sefoperazon	34.3443	20.2917	0.390
Sulbaktam			

#### Ertapenem dirençli suşa sahip hastaların klinik bulguları;

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten 75 *E. coli* izolattan 2 suştan biri ertapeneme dirençli, diğeri ise az duyarlıydı. Bu mikroorganizmaların her ikisi de hastane kökenli *E. coli* idi ve sırasıyla biri 8 diğeri ise 4 MİK konsantrasyonu değerine sahipti. MİK değeri 8 olan, piyelonefrit tanısı alan ve daha önce sık aralıklarla çeşitli antibiyotikler kullanan bu hastada DM ve KBY bulunmakta idi. Hasta 17 gün süreyle imipenem ile tedavi edildi. İmipenem için bu izolatin MİK değeri 75 izolat içinde en yüksek olanıydı. MİK değeri 4 olan hasta ise 77 yaşında, sık sık idrar yolu enfeksiyonu geçiren, son 2 aydan beri sürekli üriner katateri olan bir bayan hastaydı. Her iki suş Sefoperazon sulbaktam'a karşı dirençliydi.

Minimum inhibitör konsantrasyon değerlerine göre GSBL üreten üropatojen 75 adet *E.coli* suşlarının dağılımı incelendiğinde, hastane kökenli olarak kabul edilen grup içinde 27 suşun ertapenem için MİK değeri 0.06 µg/ml, 0.03 µg/ml ya da daha düşük iken, doripenem için bu MİK değerinde ki suş sayısının 56 olduğu görüldü. Imipenem ve sefoperazon sulbaktam için ise bu MİK değerlerine sahip suş saptanmadı. Toplum kökenli olarak kabul edilen grup içinde ise MİK değeri 0.06 µg/ml, 0.03 µg/ml ya da daha düşük olan suş sayısı ertapenem için 10, doripenem için 18 ve imipenem için 5 olarak saptandı. Sefoperazon sulbaktam için ise bu MİK değerlerinde de suş saptanmadı. Ayrıca; hastane kökenli grupta ertapenem için MİK değeri 0.5 µg/ml ve üzeri olan 5 suş varken, toplum kökenli grupta ertapenem için bu MİK değerlerinde suş yoktu. Hastane kökenli grupta, CLSI kriterlerine göre imipenem için duyarlılık sınırının üst değeri olarak kabul edilen MİK 4 µg/ml değerinde GSBL üreten üropatojen *E.coli* suşu bulunurken, toplum kökenli grupta imipenem için en yüksek MİK değeri 1 µg/ml idi (Tablo 6).

**Tablo 6.** MİK değerlerine göre suşların sayısı

<b>ANTİBİYOTİKLER</b>	<b>&lt;0.03</b>	<b>0.06</b>	<b>0.125</b>	<b>0.25</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>64</b>	<b>128</b>	<b>256&lt;</b>
<b><u>Hastane kaynaklı E.coli (n:57)</u></b>	16	11	16	9	3			1	1					
<b>Ertapenem</b>			5	12	37	2		1						
<b>İmipenem</b>			3	5		8		7	12	6	4	7	1	4
<b>Sefoperazon sulbaktam</b>	21	35	1											
<b>Doripenem</b>														
	<b>&lt;0.03</b>	<b>0.06</b>	<b>0.125</b>	<b>0.25</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>64</b>	<b>128</b>	<b>256&lt;</b>
<b><u>Toplum kaynaklı E.coli (n:18)</u></b>														
<b>Ertapenem</b>	6	4	7	1										
<b>İmipenem</b>	2	3	2	6	4	1								
<b>Sefoperazon sulbaktam</b>			2	2	1			3	2	3	3	1	1	
<b>Doripenem</b>	7	11												
<b><u>Total (n:75)</u></b>														
<b>Ertapenem</b>	22	15	23	10	3			1	1					
<b>İmipenem</b>	2	3	7	18	41	3		1						
<b>Sefoperazon sulbaktam</b>			5	7	1	8		10	14	9	7	8	2	4
<b>Doripenem</b>	28	46	1											

Antibiyotiklerin direnç düzeyinin belirlenmesi amacı ile çalışılan ilaçların MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri araştırıldığında; Ertapenem için hastane kökenli grupta MİK<sub>50</sub> değeri 0.125 µg/ml, toplum kökenli grupta 0.06 µg/ml iken, MİK<sub>90</sub> değeri hastane kökenli grupta 0.25 µg/ml, toplum kökenli grupta 0.125 µg/ml olarak bulundu. Imipenem için ise hastane kökenli grupta MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml olarak saptanmışken, toplum kökenli grupta bu değer 0.25 µg/ml idi. Doripenem ve sefoperazon sulbaktam için MİK<sub>50</sub> ve imipenem, doripenem ve sefoperazon sulbaktam için ise MİK<sub>90</sub> değerleri arasında herhangi bir fark yoktu. Ayrıca ertapenem için MİK değerlerinin 0.03 µg/ml ile 8 µg/ml, imipenem için 0.03 µg/ml ile 4 µg/ml, doripenem için 0.03 µg/ml ile 0.125 µg/ml ve sefoperazon sulbaktam için ise 0.125 µg/ml ile 256 µg/ml arasında değiştiği saptandı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Çalışılan antibiyotiklerin MİK<sub>50</sub> - MİK<sub>90</sub> değerleri ve MİK sınırları

	EPM		IPM		DPM		SCF	
	H	T	H	T	H	T	H	T
<b>MİK<sub>50</sub></b> (µg/ml)	0.125	0.06	0.5	0.25	0.06	0.06	8	8
<b>MİK<sub>90</sub></b> (µg/ml)	0.25	0.125	0.5	0.5	0.06	0.06	64	64
<b>MİK Sınırları</b>	<0.03 /8		<0.03 /4		<0.03/0.125		0.125 /256<	

H: Hastane kaynaklı *E.coli*

T: Toplum kaynaklı *E.coli*

Hastane kökenli hastalarda sefoperazon sulbaktam'a karşı DM tanısı olan ve olmayan hastalarda soyutlanan GSBL üreten *E.coli* suşlarının duyarlılık oranları arasındaki fark istatistiksel olarak, DM tanısı olmayan hasta lehine anlamlı (P <0.05) bulunmuşken, diğer antibiyotiklere karşı böyle bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, ertapenem için DM olmayan hastalarda MİK değeri 0.1934 µg/ml ile DM olan hastalarda 0.6850 µg/ml olarak saptanması dikkat çekicidir (Tablo 8).

**Tablo 8.** DM ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki

ANTİBİYOTİK	Ortalama MİK Değerleri (µg/ml)		P
	DM olmayan hasta (n:41)	DM olan hasta (n:16)	
EPM	0.1934	0.6850	0.152
DPM	0.0476	0.0566	0.084
CES	23.1799	62.9531	0.041
İPM	0.4299	0.6563	0.128

Hastane kökenli hastalarda ertapenem, doripenem ve imipenem'e karşı KBY'si olan ve olmayan hastalarda soyutlanan GSBL *E.coli* suşlarının duyarlılık oranları arasındaki fark istatistiksel olarak, KBY'si olmayan hasta lehine anlamlı bulunmuşken sefoperazon sulbaktam'a karşı böyle bir fark saptanmamıştır (Tablo 9).

**Tablo 9.** KBY ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki

ANTİBİYOTİK	Ortalama MİK Değerleri (µg/ml)		P
	KBY olmayan hasta (n:50)	KBY olan hasta (n:7)	
EPM	0.1910	1.3343	0.013
DPM	0.0480	0.0650	0.016
CES	28.7275	74.4643	0.088
İPM	0.4325	0.9286	0.013

İstatistiksel olarak, BPH ile hastane kökenli üropatojen GSBL *E.coli* antibiyotik duyarlılığı arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte, ertapenem için BPH'ı olmayan hastada MİK değerleri 0.3526 µg/ml iken, BPH'si olan hastada 0.1508 µg/ml ile düşük olarak saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10.** BPH ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki

ANTİBİYOTİK	Ortalama MİK Değerleri (µg/ml)		P
	BPH olmayan hasta (n:51)	BPH olan hasta (n: 6)	
EPM	0.3526	0.1508	0.691
DPM	0.0495	0.0550	0.477
CES	34.3015	34.7083	0.989
İPM	0.4975	0.4583	0.859

İstatistiksel olarak, nefrolitiazis ile hastane kökenli üropatojen GSBL *E.coli* antibiyotik duyarlılığı arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte, ertapenem için nefrolitiazisi olmayan hastada MİK değerleri 0.3507 µg/ml iken, nefrolitiazisi olan hastada 0.1310 µg/ml olarak saptandı. Sefoperazon sulbaktam için de benzer bir durum söz konusu olup, nefrolitiazisi olmayan hastada MİK değeri 35.8005 µg/ml, nefrolitiazisi olan hastada 19.2000 µg/ml idi (Tablo 11).

**Tablo 11.** Nefrolitiazis ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki

ANTİBİYOTİK	Ortalama MİK Değerleri (µg/ml)		P
	Nefrolitiazisi olmayan hasta(n:52)	Nefrolitiazisi olan hasta (n:5)	
EPM	0.3507	0.1310	0.690
DPM	0.0497	0.0540	0.609
CES	35.8005	19.2000	0.598
İPM	0.4928	0.5000	0.976

İstatistiksel olarak, kateter ile hastane kökenli üropatojen GSBL *E.coli* antibiyotik duyarlılığı arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte, sefoperazon sulbaktam için kateteri olmayan hastada MİK değerleri 9.1806 µg/ml iken, kateteri olan hastada 39.0625 µg/ml ile yüksek olarak saptandı. Ertapenem için de benzer bir durum söz konusu olup, kateteri olmayan hastada MİK değeri 0.0961 µg/ml,

kateteri olan hastada 0.3755 µg/ml idi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Kateter ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki

ANTİBİYOTİK	Ortalama MİK Değerleri (µg/ml)		P
	Kateteri olmayan hasta(n:48)	Kateteri olan hasta (n:9)	
EPM	0.0961	0.3755	0.512
DPM	0.0400	0.0520	0.062
CES	9.1806	39.0625	0.218
İPM	0.3472	0.5208	0.347

İstatistiksel olarak, son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü ile hastane kökenli üropatojen GSBL üreten *E.coli* suşunun antibiyotik duyarlılığı arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda ortalama MİK değerleri ertapenem için 0.3978 µg/ml, sefoperazon sulbaktam için 41.4944 µg/ml iken, ertapenem için son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü olmayan hastalarda MİK değerleri 0.0825 µg/ml, sefoperazon sulbaktam için ise 7.5313 µg/ml olduğu izlenmektedir (Tablo 13).

**Tablo 13.** Son 3 ayda antibiyotik kullanma ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki

ANTİBİYOTİK	Ortalama MİK Değerleri (µg/ml)		P
	Son 3 ayda antibiyotik kullanımı olmayan hasta(n:12)	Son 3 ayda antibiyotik kullanımı olan hasta(n:45)	
EPM	0.0825	0.3978	0.408
DPM	0.0475	0.0508	0.573
CES	7.5313	41.4944	0.116
İPM	0.3958	0.5194	0.455

Hastane kökenli hastalarda doripenem ve sefoperazon sulbaktam'a karşı son 3 ay içerisinde hastanede yatmış olan ile olmayan hastalarda soyutlanan GSBL *E.coli* suşlarının duyarlılık oranları arasındaki fark istatistiksel olarak, son 3 ay

içerisinde hastanede yatma öyküsü olmayan hasta lehine ( $P < 0.05$ ) anlamlı idi. Diğer antibiyotiklerde böyle bir fark saptanmadı. Ancak ertapenem için son 3 ayda hastanede yatış öyküsü olmayan hastadaki MİK değeri  $0.1927 \mu\text{g/ml}$  iken, son 3 ayda hastanede yatış öyküsü olan hastada MİK değeri  $0.5520 \mu\text{g/ml}$  olarak saptandı ( $P > 0.05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Son 3 ayda hastanede yatma ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki

ANTİBİYOTİK	Ortalama MİK Değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )		P
	Son 3 ayda hastanede yatmayan hasta(n:35)	Son 3 ayda hastanede yatan hasta(n:22)	
<b>EPM</b>	0.1927	0.5520	0.259
<b>DPM</b>	0.0463	0.0561	0.040
<b>CES</b>	16.8571	62.1648	0.011
<b>İPM</b>	0.4179	0.6163	0.155

İstatistiksel olarak, tekrarlayan ÜSİ geçirme öyküsü ile hastane kökenli üropatojen GSBL *E.coli* antibiyotik duyarlılığı arasında anlamlı bir fark bulunmasa da sefoperazon sulbaktam için tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olmayan hasta da ortalama MİK değeri  $31.7054 \mu\text{g/ml}$  ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olan hasta da bu değer  $41.7333 \mu\text{g/ml}$  idi (Tablo 15).

**Tablo 15.** Tekrarlayan ÜSİ geçirme ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki

ANTİBİYOTİK	Ortalama MİK Değerleri (µg/ml)		P
	Tekrarlayan ÜSİ olmayan hasta(n:42)	Tekrarlayan ÜSİ olan hasta (n:15)	
EPM	0.3935	0.1577	0.504
DPM	0.0487	0.0540	0.323
CES	31.7054	41.7333	0.620
İPM	0.4970	0.4833	0.929

**Tablo 16.** Dekübit varlığı ile hastane kaynaklı üropatojen GSBL *E.coli*'nin antibiyotik duyarlılığı arasındaki ilişki

ANTİBİYOTİK	Ortalama MİK Değerleri (µg/ml)		P
	Dekübüti olmayan hasta(n:55)	Dekübüti olan hasta (n:2)	
EPM	0.3366	0.1875	0.860
DPM	0.0497	0.0600	0.425
CES	34.1386	40.0000	0.904
İPM	0.4932	0.5000	0.985

Hastane kökenli üropatojen *E.coli* saptanan hastalarda diğer değişkenler için ise GSBL *E.coli* suşlarının duyarlılık oranları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (P>0.05).

Toplum kökenli üropatojen *E.coli* saptanan hastalarda imipenem ve sefoperazon sulbaktam'a karşı DM si olan ve olmayan hastalardan soyutlanan GSBL *E.coli* suşlarının duyarlılık oranları arasındaki fark istatistiksel olarak (P <0.05) anlamlı bulunmuşken diğer antibiyotiklere karşı böyle bir fark bulunmamıştır. Son üç aydan 1 yıla kadar hastanede yatış öyküsü olan ve olmayan toplum kökenli hastaların hepsinde çalışılan tüm antibiyotiklere karşı gözlenen duyarlılık oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak (P <0.05) anlamlı olduğu tesbit edilmiştir. Diğer değişkenler için ise böyle bir fark saptanmamıştır (Tablo 17).

**Tablo 17.** Antibiyotiklerin toplum kökenli grup içindeki değişkenlere göre analizi

<b>DEĞİŞKENLER</b>	<b>EPM P değeri</b>	<b>DPM P değeri</b>	<b>İPM P değeri</b>	<b>SCF P değeri</b>
<b>DM</b>	0.054	0.245	0.036	0.047
<b>KBY</b>	0.083	0.425	0.092	0.099
<b>BPH</b>	0.359	0.425	0.235	0.285
<b>NEFROLİTİAZİS</b>	0.754	0.834	0.855	0.765
<b>KATETER</b>	0.359	0.425	0.843	0.627
<b>SON 3 AY İÇİNDE ANTİBİYOTİK</b>	0.322	0.268	0.336	0.274
<b>SON 3 AYDAN ÖNCE HASTANEDE YATIŞ</b>	0.006	0.041	0.005	0.006
<b>TEKRARLAYAN ÜSİ</b>	0.205	0.293	0.254	0.227

#### 4. TARTIŞMA

Ülkemizde ve dünyada antibiyotik kullanımında ciddi sorunların yaşandığı bir gerçektir. Kuşkusuz bu sorunların içinde antibiyotiklere karşı gelişen direnç önemli bir yer oluşturmaktadır. Beta laktamazlara veya diğer direnç mekanizmalarına bağlı olarak ortaya çıkan direnç, patojen mikroorganizmalarla oluşmuş enfeksiyonların tedavisinde zorlukların yanısıra ekonomik kayıplara da neden olmaktadır. Gram negatif basillerde etken dağılım oranları ve antibiyotik direnci yıllar içerisinde değişiklikler göstermektedir. Bu bakterilerin hastane içindeki oranları ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye, şehirden şehre hatta aynı hastanenin birimleri arasında dahi farklılıklar göstermektedir (121). Bu nedenle her merkezin kendi enfeksiyon etkenlerinin dağılımını ve antimikrobiyal ajanlara direnç durumlarını gösteren düzenli ve sürekli sürveyans çalışmalarına ihtiyacı vardır (122). Bu çalışmada GSBL üreten *E.coli* de tedavi seçeneği olan karbapenemlerden imipenem, doripenem ve ertapenem ile beta laktam-beta laktamaz inhibitör kombinasyonu olan sefoperazon sulbaktamın duyarlılıkları araştırılmıştır. Sonuçta, antibiyotik direncinin en azından hastane düzeyinde bilinmesi sağlanarak, hastalarda antibiyotik seçiminin doğru yapılması ve dirençli bakteri kökenlerinin yayılmasını engellemek için önlemler alınması hedeflenmiştir.

Toplum ve hastane kökenli idrar yolu enfeksiyonlarında ampirik antibiyotik tedavisinin yaygın olarak benimsenmiş olması dirençli suşların ortaya çıkmasında etkili bir faktördür. Uzun süreli ve uygunsuz antibiyotik kullanımı önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda genişlemiş spektrumlu sefalosporinler, florokinolon, trimetoprim sulfametaksazol ve aminoglikozid gibi farklı grup antibiyotiklerin kullanımı ile direnç arasındaki ilişki gösterilmiştir (123). Colodner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GSBL üretimi ile ikinci kuşak sefalosporin, kinolon ve penisilin kullanımı ile ilişkili saptanırken, trimetoprim sulfametaksazol ve aminoglikozitlerle böyle bir ilişki gösterilememiştir (115). 2007 yılında Ankara'da yapılan, toplum kökenli ÜSİ'lerinde GSBL üreten *E.coli* izolatları için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, hastaların %70 oranında son üç ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü saptanmıştır (124). Çalışmamızda da hastane ile ilişkil hastalar da %78 oranında, toplum kökenli hastalar da ise %72 oranında son

3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü bulunmakta idi. Hastane kökenli hastalarda son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü olan ve olmayan hastalarda antibiyotik duyarlılığı arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ( $P>0.05$ ), son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda ortalama MİK değerleri ertapenem için  $0.3978 \mu\text{g/ml}$ , sefoperazon sulbaktam için  $41.4944 \mu\text{g/ml}$  iken, son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü olmayan hastalarda MİK değerleri ertapenem için  $0.0825 \mu\text{g/ml}$ , sefoperazon sulbaktam için ise  $7.5313 \mu\text{g/ml}$  ile daha düşük olarak saptanmıştır (Tablo 13). Bu durum, ertapenem ve sefoperazon sulbaktam'ın son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olmayan hastalardan soyutlanan, GSBL üreten üropatojen *E.coli* suşunun tedavisinde öncelikli olarak tercih edilebileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konu da daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pek çok çalışma ile altta yatan hastalık varlığının hem toplum hem hastane kaynaklı GSBL üretimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. KBY, BPH, DM ve nefrolitiazis birçok çalışmada risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (115, 116, 125, 126). Ankara'da toplum kökenli GSBL üreten *E.coli* suşları üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %24'ünde DM saptanmıştır (124). Çalışmamızda ise hastane kökenli grupta DM %28 oranında iken, KBY %12 oranında, BPH %10 oranında ve nefrolitiazis %8 oranında saptanmıştır. Toplum kökenli grupta bu oranlar DM için %11, KBY için %5, BPH için %5 ve nefrolitiazis için ise %16 oranında idi. Hastane kökenli grupta altta yatan hastalıklarla toplum kökenli grupta altta yatan hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da ( $P>0.05$ ), oranlar arasında bariz fark bulunmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmaması, sayısal olarak yeterli vaka olmaması ile açıklanabilir.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı konanmuş, diyabetik 192 hasta ile diyabetik olmayan 1052 hastayı kapsayan bir çalışma da imipenemin tedavi etkinliğinin, DM tanısı olan ile olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı ortaya konmuştur ( $P=0.29$ ). Çalışma, diyabetik hastalarda verilen diğer bazı antibiyotiklerin etkinliğinin düşük olmasını ise bu hastalarda sık antibiyotik kullanımına ve dirençli mikroorganizmaların daha fazla enfeksiyon etkeni olarak görülmesine bağlamıştır (116). Çalışmamızda ise hastane ile ilişkili ÜSİ olarak kabul edilen, DM tanısı olan hastalar ile DM tanısı olmayan hastalardan soyutlanan, GSBL üreten *E.coli* suşlarının sefoperazon sulbaktam'a karşı

duyarlılık oranları DM tanısı olmayan hastalar lehine anlamlı bulunmuşken (Tablo 8), toplum kökenli ÜSİ tanısı konan hastalarda sefoperazon sulbaktam'ın yanı sıra imipenem için de duyarlılık oranları DM'si olmayan hastalar lehine anlamlı bulunmuştur (Tablo 17) ( $P<0.05$ ). Bu durum, DM tanısı olan hastalarda sık antibiyotik kullanımı, immün sistem disfonksiyonu, diyabetli bir hastanın özellikle daha dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyonu ve sonrasında enfeksiyon riskinin artmasına bağlanabilir. Çalışmamıza dahil edilen hastalar içinde, DM tanısı olan hastalarda sefoperazon sulbaktam ve imipenem'in daha fazla kullanıldığı görülmektedir. Ertapenem ve doripenem ise kullanıma yeni giren antibiyotik olmaları, DM tanısı olan ve olmayan hastalardan soyutlanan GSBL üreten *E.coli* suşlarının ertapenem ve doripenem için duyarlılık oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasını ( $P>0.05$ ) açıklayabilir.

Hastane ile ilişkili hastalarda ertapenem, doripenem ve imipenem için KBY olan ve olmayan hastalardan soyutlanan GSBL üreten *E.coli* suşlarının duyarlılık oranları arasındaki fark, KBY olmayan hastalar lehine anlamlı saptanmıştır (Tablo 9) ( $P<0.05$ ). Bu durum, KBY hastalarının özellikle hemodiyaliz merkezlerinde dirençli mikroorganizmalarla kolonize olmasına, böylece enfeksiyon gelişme riskinin artmasına ve immunsupressif olan bu hastalarda gelişen kateter enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyonlarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıkça kullanılmasına bağlanabilir. KBY tanısı olan ve olmayan hastalardan soyutlanan GSBL üreten *E.coli* suşlarının sefoperazon sulbaktam'a karşı duyarlılık oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, sefoperazon sulbaktam'ın safra yolları ile itirah edilmeleri nedeniyle KBY tanısı olan hasta da KBY tanısı olmayan hasta kadar sık kullanılması şeklinde değerlendirilebilir.

Çoğu çalışmada hastanede yatış bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (115, 125, 126). 2007 yılında yapılan ve toplum kökenli suşların esas alındığı çalışmada %30 oranında hastaların son üç aydan 1 yıla kadar hastanede yatış öyküsü mevcutmuş. Bu oran çalışmaya alınan hastalarda altta yatan kronik hastalıkların varlığı ile ilişkilendirilmiştir (124). Çalışmamızda da hastane ile ilişkili grupta son 3 ay içerisinde hastanede yatış oranı %38, toplum kökenli grupta ise son 3 aydan önce 1 yıla kadar hastanede yatış oranı %27 olarak tesbit edilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda, hastane ile ilişkili hastalarda doripenem ve sefoperazon

sulbaktam'a karşı, son 3 ay içerisinde hastanede yatmış olan ile olmayan hastalarda soyutlanan GSBL üreten *E.coli* suşlarının duyarlılık oranları (Tablo 14), hastane de yatış öyküsü olmayan hastalar lehine anlamlı saptanmıştır (P<0.05). Ertapenemde ise hastanede son 3 ayda yatış öyküsü olan ile olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması ve son 3 ayda hastanede yatış öyküsü olan hastadaki ortalama MİK değeri 0.5520 µg/ml, yatış öyküsü olmayan hastada ortalama MİK değeri 0.1927 µg/ml ile düşük görülmesi, doripenem ve sefoperazon sulbaktamdan sonra hastanede yatış öyküsü olmayan hastaların tedavisinde ertapenemin de tercih edilebileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konu da daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (Tablo 14). Ayrıca toplum kökenli grupta (Tablo 17) hastaların son 3 ay öncesinden 1 yıla kadar hastanede yatış öyküsünün varlığı veya yokluğu arasındaki, tüm çalışılan antibiyotiklerde görülen anlamlı istatistiksel farklılık hastanede yatarak daha dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyonun artması sonucu olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte hastanede yatış öyküsünün altta yatan hastalıkla paralellik göstereceği unutulmamalıdır. Bizim çalışmamızda imipenem ve sefoperazon sulbaktam da görülen anlamlı istatistiksel farklılık altta yatan DM hastalığı ile ilişkilendirilebilir.

Pek çok çalışmada 50 yaş üzeri hastalarla GSBL üretimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (P<0.05). Bu durum ileri yaş hastalarda çeşitli sebeplerle sık antibiyotik kullanımına, altta yatan kronik hastalıkların varlığına ve hastanede yatış öyküsünün olmasına bağlanmıştır (115, 126). Çalışmamızda hastane kökenli gruptaki yaş ortalaması bu görüşü destekler şekilde sonuçlanmıştır. Toplum kökenli grupta böyle bir ilişki bulunmaması ise bu çalışma grubumuzdaki 50 yaş üstü hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda hastane kaynaklı GSBL *E.coli* suşlarının erkek popülasyonda daha fazla olduğu görülmektedir. Pek çok çalışmada bu sonucu desteklemektedir (115). Bu durum erkeklerde sıkça rastlanan BPH'a bağlı olarak gelişen, komplike ÜSİ'nin daha fazla görülmesi ile ilişkilendirilebilir.

Nozokomiyal bakteriürilerin yaklaşık %80'i üriner sistem kateteri olan hastalarda meydana gelirken, %5-10'u da kalıcı kateter dışında herhangi bir girişimi takiben gelişmektedir. (30, 127, 128). Çalışmamızda hastane ile ilişkili grupta bu oran %84, toplum kökenli grupta ise %5 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark saptanmıştır ( $P < 0.01$ ). Hastane ile ilişkili hastalarda, kateter varlığı ile antibiyotik duyarlılıkları arasındaki ilişki incelendiğinde sefoperazon sulbaktam için istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte, kateteri olmayan hastalarda MİK değerleri 9.1806 µg/ml iken, kateteri olan hastaların MİK değerleri 39.0625 µg/ml ile belirgin oranda yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 12). Bu durum belki de gelecekte kateteri olan hastaların tedavisinde sefoperazon sulbaktam'ın daha yüksek dozlarda kullanılması gerekeceğini düşündürmektedir. Toplum kökenli grupta ise kateterin varlığı veya yokluğu ile antibiyotik duyarlılığı arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmamıştır (Tablo 17).

Hastane ilişkili üriner sistem enfeksiyonu bulunan ve idrarında GSBL üreten *E. coli* saptanan hastalarda, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu ile çalışılan antibiyotiklerin MİK değerlerinin araştırılmasında; genellikle tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu bulunan hastalarda ki bakterilerde MİK değerleri daha yüksek olarak bulundu. Bunlar arasında en büyük fark sefoperazon sulbaktam arasında idi (Tablo 15). Bu durum tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olmayan hastalarda sefoperazon sulbaktam'ın öncelikle tercih edilebileceğini düşündürmüştür.

Hastane kökenli suşlar arasında GSBL oranları yüksek saptanmaktadır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda hastane kökenli suşlarda GSBL oranları %3.4-39 olarak bildirilmiştir (129, 130). 2009 yılında Türkiye'de hastane enfeksiyonu etkenleri ile yapılan çok merkezli bir çalışmada ise GSBL sıklığı; *E. coli* suşlarında %42 olarak bulunmuştur (131). 2009 senesinde hastanemizin *E. coli* suşunun GSBL oranı ise %51.5 olarak rapor edilmiştir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ise toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında farklı oranlarda GSBL üretimi bildirilmektedir (125, 132-134). Astal ve ark.'ları (133) toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında %3.3 oranında GSBL pozitifliği bildirmişlerdir. De Champs ve ark.'ları (134) Fransa'da *E.coli* suşlarında GSBL pozitifliği oranını %0.2 olarak bildirmişlerdir. Aynı ülkede yapılan bir diğer çalışmada *E.coli* suşları içinde GSBL pozitifliği %0.3 olarak bulunmuştur (128). İspanyada yapılan bir çalışmada ise 4 yıllık bir süreçte GSBL üreten toplum kökenli *E.coli* oranının %0.4'ten %1.7'ye yükseldiği bildirilmiştir (125). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda ise toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole

edilen *E.coli* suşlarında farklı oranlarda GSBL pozitifliği bildirilmiştir. Ertuğrul ve Çolak (135) *E.coli*'lerde GSBL sıklığını %7, Pullukçu ve ark.'ları (136) %17.7 olarak saptamışlardır.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde, özellikle ciddi infeksiyonlarda ilk seçenek olarak karbapenemler önerilmektedir (137-139). Karbapenemler, GSBL üreten bakterilere karşı kullanılacak en etkili antibiyotik olma özelliklerini hala devam ettirmektedir (140-142). Ancak hayatı tehdit edici infeksiyonlar dışında her GSBL (+) infeksiyonda karbapenemler kullanılmamalıdır. Son yıllarda, GSBL enzimlerinin hastanelerde aşırı yaygınlaşması sonucu klinisyenler gerek ampirik gerekse profilaktik amaçla başlanan antibiyotik tedavilerinde karbapenemleri daha çok tercih etmektedirler. Bu ise, gereksiz ve yoğun karbapenem kullanımını beraberinde getirmiş ve karbapenem dirençli bakteri suşlarının neden olduğu ciddi hastane kökenli infeksiyonların gelişmesine neden olmuştur (140, 143).

Çeşitli çalışmalar da GSBL üreten *E.coli* suşlarının karbapenemlere karşı duyarlılıkları bildirilmiştir.

Toplum kökenli *E. coli* suşlarında yapılan çalışmalarda karbapenemlere direnç saptanmamıştır (135, 144). Kiffer ve ark.'ları (145) GSBL üreten *E.coli* izolatlarının karbapenemlere %100 oranında duyarlı olduğunu söylemişlerdir. Samaha-Kfoury ve ark.'ları (146) *E. coli* izolatının ertapeneme %100 oranında duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Mody ve ark.'nın (147) test ettikleri GSBL üreten 100 izolatın da ertapeneme duyarlı olduklarını ortaya koymuştur. İtalya'da 2007 yılında yapılan çalışmada, Colodner ve ark.'ları (148) GSBL üreten *E. coli* izolatlarının %5'inden daha azının ertapenem dirençli olduğunu ve %0.9'unun tüm karbapenemlere dirençli olduğunu göstermişlerdir; GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* ailesi bakteriler ile yapılan benzer çalışmalarda, ertapeneme %0-10.9 oranında direnç bildirilmiştir (147, 149-151). Türkiye'de de 2008 yılı içinde bildirilen bir çalışmada hastane kökenli GSBL pozitif 49 *E. coli* suşunda % 2.5 oranında ertapenem direnci bildirilmiştir (111). Ertapeneme direnç mekanizması Gram negatif bakteriler içinde yetersiz birikim ve periplazmik aralıkta beta-laktamazlarca hidroliz olarak açıklanmıştır (56). Çalışmamızda da toplum kökenli suşların ertapeneme duyarlılığı %100 oranında iken, hastane ile ilişkili izolatların %96.4 oranında ertapeneme

karşı duyarlı olduğu saptanmıştır. Duyarlı olarak kabul edilmeyen suşlardan biri ertapeneme karşı dirençliyen bir diğeri az hassastı. Direncin düşük olması ertapenemin yeni kullanıma girmiş bir ajan olması ve sık kullanılmamasına bağlanabilir.

Gram negatif bakteriler için önemli seçeneklerden biri imipenemdir. Malatya'da 2006 yılında Yetkin ve ark.'ları (152), İzmir'de 2004 yılında Erdem ve ark.'ları (153) ve Avusturya'da 2008 yılında Prelog ve ark.'ları (154) tarafından yapılan çalışmalarda tüm suşların imipeneme duyarlı olduklarını bildirmişlerdir. Manisa'da yapılan bir çalışmada da imipenem tüm suşlar için duyarlı bildirilmiştir (155). Başka bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarında imipenem direnci %3 olarak saptanmıştır (34). Çalışmamızda hastane ve toplum kökenli tüm suşlar imipeneme duyarlı olarak bulunmuştur.

Randomize, çift kör, çok merkezli faz 3 çalışmasında komplike üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde doripenemin levofloksasinden daha zayıf olmadığı gösterilmiştir. Değerlendirilebilen hastalardaki klinik olarak düzeme oranları, doripenem ve levofloksasin gruplarında sırasıyla %95.1 ve %90.2 olarak gözlenmiştir (156). Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında imipenem ile doripenem'in karşılaştırıldığı, 2008 yılında yapılan bir çalışmada antibiyotiklerin etkinliği imipenem için %89, doripenem için ise %95 olarak saptanmıştır (157). Çok merkezli COMPACT çalışmasının Türkiye verisi, doripenemin *E. coli* (n=115)'ye karşı meropenemin etkinliğine benzer etkinlik gösterdiğini (MIC<sub>90</sub> 0.12 µg/ml); imipenemin etkinliğinin ise doripenemden 4 kat daha az (MIC<sub>90</sub> 0.5 µg/ml) olduğunu ortaya koymuştur (158). Boston'da 2004 senesinde yapılan diğeri bir çalışmada da GSBL üreten *E.coli* izolatının doripeneme %100 duyarlı olduğu bildirilmiştir (159). Çalışmamızda da çalışılan tüm suşlar doripeneme duyarlı saptanmıştır. Bu durum doripenemin yeni kullanıma girmiş olması ile ilişkilendirilebilir.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli* suşlarında dünyanın farklı yerlerinde karbapenemlerin çeşitli MİK değerleri rapor edilmiştir.

Alhambra ve ark.'nın (160) GSBL üreten *E. coli* izolatlarına karşı ertapenemin MİK değerini araştırdığında, 0.03 µg/ml'lik MİK<sub>50</sub> değerini rapor etmişlerdir. Sorlozano ve ark. (161) imipenemin MİK değerlerinin 0.03 µg/ml ve 2 µg/ml arasında (MİK<sub>50</sub> 0.125 µg/ml, MİK<sub>90</sub> 0.25µg/ml), ertapenemin MİK

değerlerinin  $<0.008 \mu\text{g/ml}$  ve  $0.5 \mu\text{g/ml}$  arasında (MİK<sub>50</sub>  $0.03 \mu\text{g/ml}$ , MİK<sub>90</sub>  $0.125 \mu\text{g/ml}$ ) değiştiğini rapor etmişlerdir. Ertapenemin GSBL(+) suşları için en düşük MİK'e sahip antibiyotik olduğunu ve ertapenemin en düşük MİK<sub>90</sub> değerini gösterdiğini belirtmişlerdir. Hernandez ve ark. (162) *E.coli* izolatlarına (n=289) karşı, ertapenem MİK<sub>50</sub> değerini  $<0.03 \mu\text{g/ml}$ , imipenem MİK<sub>50</sub> değerini  $0.125 \mu\text{g/ml}$  ve ertapenem MİK<sub>90</sub> değerini  $0.125 \mu\text{g/ml}$ , imipenem MİK<sub>90</sub> değerini  $0.125 \mu\text{g/ml}$  olduğunu bildirmişlerdir. Jones ve arkadaşları, 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada (163) ertapenemin, GSBL üretildiğinde MİK<sub>90</sub> değerinin  $<0.016 \mu\text{g/ml}$ 'den  $0.25 \mu\text{g/ml}$ 'e yükseldiğini, periplazmik aralıkta beta laktamazlarca hidrolize daha az stabil olabileceğini göstermişlerdir. 2008 yılında ülkemizde yapılan bir çalışma da ertapenemin MİK<sub>50/90</sub> değerleri ise  $0.125/0.25 \mu\text{g/ml}$  olarak sonuçlanmıştır. Aynı çalışmada imipenem MİK<sub>50/90</sub> değerleri  $0.06/0.125 \mu\text{g/ml}$  olduğu bildirilmiş (111). Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten suşlar üzerinde, 2009 yılında yapılan bir çalışmada doripenem, imipenem ve ertapenem için MİK<sub>90</sub> değeri sırasıyla,  $<0.06 \mu\text{g/ml}$ ,  $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$  ve  $0.25 \mu\text{g/ml}$  olarak sonuçlandığı belirtilmiştir (164). Çalışmamızda ise hastane ile ilişkili *E. coli* izolatlarına (n=57) karşı, MİK<sub>50/90</sub> değerleri ertapenem için  $0.125/0.25 \mu\text{g/ml}$ , imipenem için  $0.5/0.5 \mu\text{g/ml}$  ve doripenem için  $0.06/0.06 \mu\text{g/ml}$  olarak bulunmuştur. Toplum kökenli *E. coli* izolatlarına (n=18) karşı, MİK<sub>50/90</sub> değerleri ertapenem için  $0.06/0.125 \mu\text{g/ml}$ , imipenem için  $0.25/0.5 \mu\text{g/ml}$  ve doripenem için  $0.06/0.06 \mu\text{g/ml}$  olarak saptanmıştır. 2005 yılında hastanemizde yapılan bir çalışmada imipenemin MİK<sub>50/90</sub> değerleri GSBL sentezleyen *E.coli* için  $0.5/0.5 \mu\text{g/ml}$ , olarak saptanmış ve tüm suşların duyarlı olduğu bildirilmiştir (165). Çalışmamızdaki veriler ile 2005 yılındaki MİK<sub>50/90</sub> değerlerinin aynı olması, hastanemizde basamak tedavisinin uygulanması ve ampirik tedavide çok gerekli görülmedikçe imipenemin yer almaması ile ilişkilendirilmiştir (Tablo 7). Hastane ve toplum kökenli hastalardan izole edilen üropatojen GSBL *E.coli* suşlarının antibiyotik MİK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olsa da toplum kökenli grupta ertapenemin ve imipenemin MİK değerleri, hastane kökenli gruba göre GSBL üreten üropatojen *E.coli* suşlarının üremesini engelleyecek antibiyotik konsantrasyonunun daha düşük olduğunu düşündürür.

Çalışmamızda Ertapenem için MİK değerlerinin  $0.03-8 \mu\text{g/ml}$ ,

imipenem için 0.03-4 µg/ml, doripenem için 0.03-0.125 µg/ml ve sefoperazon sulbaktam için ise 0.125-256 µg/ml arasında değiştiği saptanmıştır. Böylece en geniş MİK aralığına sahip olan antibiyotiğin sefoperazon sulbaktam olduğu, en dar MİK aralığına sahip olan antibiyotiğin ise doripenem olduğu görülmüştür. Çalışmamızda (Tablo 6) hastane kökenli olarak kabul edilen grup içinde 27 suşun ertapenem için MİK değeri 0.06 µg/ml, 0.03 µg/ml ve daha düşük iken, doripenem için bu MİK değerinde ki suş sayısının 56 olduğu saptanmıştır. İmipenem ve sefoperazon sulbaktam için ise bu MİK değerlerine sahip suş saptanmamıştır. Toplum kökenli olarak kabul edilen grup içinde ertapenem için 10, doripenem için 18 ve imipenem için 5 *E. coli* suşunun MİK değeri 0.06 µg/ml, 0.03 µg/ml ve daha düşük seviyelerde saptanmıştır. Ancak toplum kökenli grup içinde sefoperazon sulbaktam için ise bu MİK değerlerinde suş saptanmamıştır. Bu veriler, hem hastane hem de toplum kökenli hastalarda imipenem ile ertapenem karşılaştırdığında, ertapenemin daha düşük konsantrasyonda bile etkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda hem hastane hem de toplum kökenli gruplarda doripenemin en düşük MİK düzeylerine sahip olduğu görülmektedir. İspanya'da 2006 yılında hastane ve toplum kökenli *E. coli* suşlarında karbapenemlerin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, sonuçlarımıza benzer şekilde ertapenemin MİK düzeylerinin imipenemden daha düşük olduğu gözlenmiştir (162). GSBL üreten bakterilere karşı, 2009 yılında yapılan iki ayrı çalışma da doripenemin, imipenemden 2-4 dilüsyon daha üstün olduğu ortaya konulmuştur (64, 65). Bu durum ertapenem ve doripenemin yeni kullanıma başlanmış olmasına bağlanabilir. Ayrıca; hastane kökenli grupta ertapenem için MİK değeri 0.5 µg/ml ve üzeri olan 5 suş varken, toplum kökenli grupta bu MİK değerlerinde suş olmayışı (Tablo 6), hastane kökenli grup ile toplum kökenli grupun antibiyotik duyarlılığı arasında anlamlı bir fark bulunmasada, hastane kökenli grupta ertapenem MİK değerinin bazı suşlarda toplum kökenli grupta bulunan suşlara göre yüksek olarak görülmektedir. Hastane kökenli grupta, imipenem için CLSI kriterlerine göre duyarlılık sınırının üst değeri olarak kabul edilen MİK 4 µg/ml değerinde GSBL üreten üropatojen *E.coli* suşu bulunurken, toplum kökenli grupta en yüksek MİK değeri 1 µg/ml idi. Bu durum aralarında istatistiksel bir fark olmamakla birlikte, hastane kökenli grupta, toplum kökenli gruba göre GSBL üreten üropatojen

*E.coli* suşunun imipeneme karşı az duyarlı ya da dirençli hale gelme riskinin daha fazla olabileceğini akla getirmiştir.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten üropatojen *E.coli* suşlarının tedavisinde, karbapenemlerden sonra üçüncü kuşak sefalosporin ile beta laktamaz inhibitörlerin kombinasyonu önerilmektedir. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinde Sefoperazon-sulbaktam duyarlılığı ülkemizde %32.7-91 arasında değişen oranlarda saptanırken yurt dışı çalışmalarda genellikle daha yüksek oranlarda duyarlılık saptanmıştır (166-177). Gür ve ark.'nın (131) 2007 yılında yapılan ve HITIT-2 sürveyans çalışması olarak adlandırılan çok merkezli bir çalışmada; tüm *E.coli* izolatlarında sefoperazon-sulbaktama karşı ortalama %10 oranlarında direnç saptanırken, antimikrobiyallere direnç oranlarının çalışma merkezlerine göre değişebileceği belirtilmiştir. GSBL üreten *E.coli*'de ise direnç %19 oranında bulunmuştur. Avcı ve ark.'nın (178) yaptığı bir çalışmada ise GSBL (+) *E.coli* suşlarında sefoperazon-sulbaktama duyarlılığı %72.5, Mohanty ve ark.'nın (179) yaptığı diğer bir çalışmada bu oran %80 olarak belirtilmiştir. 2005 yılında Fırat üniversitesi hastanesinde yapılan bir araştırmada sefoperazon-sulbaktam duyarlılığı *E. coli*' de %72.6 olarak tesbit edilmiş, çalışmamızda sefoperazon sulbaktam duyarlılığı toplum kökenli *E. coli*'de %72.2 iken, hastane kökenli izolatta %71.9 olarak belirlenmiştir (P>0.05).

2005 yılında hastanemizde yapılan araştırma da sefoperazon sulbaktamın MİK<sub>50/90</sub> değerleri ise 8/64 µg/ml olarak sonuçlanmıştır (165). Çalışmamızda hem hastane hem de toplum kaynaklı *E.coli* izolatlarına karşı, sefoperazon-sulbaktam MİK<sub>50/90</sub> değerleri sırasıyla 8/64 µg/m olarak bulunmuştur. 2005 yılındaki veriler ile şimdiki verilerinin aynı olması hastanemizde sefoperazon sulbaktama daha fazla direnç gelişimini durdurmak için, bu antibiyotiğin kullanımının dönem dönem ara verilmesine bağlanabilir.

Sonuç olarak, hastalara ait çeşitli risk faktörlerinin ve çeşitli klinik özelliklerin GSBL üretimindeki katkıları aşikardır. Bizim çalışmamızda altta yatan ciddi kronik hastalık öyküsü, önceden antibiyotik kullanımı, ileri yaş, hastanede yatış öyküsü, nefrolitiazis, üriner kateter kullanımı, tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu geçirmiş olmak GSBL pozitif toplum ve hastane kaynaklı hastaların belirli özellikleri olarak karşımıza çıkmıştır

Daha çok nozokomiyal enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkan GSBL sentezleyen *E.coli* bakterilerinin artık toplumda da enfeksiyona neden oldukları gözlenmektedir. Toplum ve hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni GSBL üreten *E.coli* suşlarına karşı kullanımda fazla sayıda antibiyotik olmaması nedeniyle antibiyotiklerin akılcı kullanımının gerekliliğini birkez daha ortaya koymuştur. Yakın bir gelecekte artan GSBL nedeniyle sadece hastane kaynaklı enfeksiyonlarda değil toplum kökenli enfeksiyonlarda da tedavi başarısızlıklarında artış görülebileceğini akla getirmektedir. Bunu önlemek amacıyla, antibiyotik kullanma kalitesi iyileştirilmeli, klinisyenler antibiyotik kullanımı hakkında bilgilendirilmeli, bölgesel direnç oranları saptanmalı ve buna göre antibiyotik kullanma politikaları oluşturulmalıdır. Ayrıca toplum kökenli ve nozokomiyal enfeksiyon hastalarından soyutlanan *E.coli* suslarında saptanan GSBL oranlarının azımsanmayacak oranlarda olduğu görülmektedir. Bu nedenle GSBL, hastane kaynaklı izolatlarda olduğu kadar, toplum kökenli izolatlarda da rutin olarak izlenmeli, yayılımı takip edilmeli ve buna uygun tedavi protokolleri uygulanmalıdır.

Üriner sistem enfeksiyonları için tedavi planlanırken kültür ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları beklenmemekte, ampirik olarak tedaviye başlanmaktadır. Çalışmalarda da görüldüğü gibi bu grup enfeksiyonlara sebep olan *E.coli* suşlarına direnç gelişebilmektedir. Bu nedenle ampirik tedavi planlanırken o bölgede, o dönemde sık izole edilen üropatojenlerin antimikrobiyal duyarlılık profilinin bilinmesi uygun ilacın seçilebilmesi için oldukça önemlidir.

Direnç gelişimini önlemek için, antibiyotiklerin kullanımı ile ilgili uygun stratejiler belirlenmelidir. İmipenem, Doripenem, Ertapenem ve Sefoperazon-sulbaktam gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin her toplum kaynaklı enfeksiyonlarda kullanılmaması gerekmektedir. Tüm bunların yapılabilmesi için, belirli aralıklarla sürveyans çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır. Ampirik tedavi şemaları hastanedeki direnç durumu araştırarak hazırlanmalıdır. Böylece, tedavinin başarısı artacağı gibi, hastanedeki dirençli bakterilerin seleksiyonu da önlenmiş olacaktır.

Yapılan çalışmalar ertapenemin toplum kökenli GSBL üreten enterik bakterilerle gelişen üriner sistem enfeksiyonlarında ve komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında iyi bir tedavi alternatifi olduğunu göstermektedir (135, 160, 180). Ertapenemin beta-laktamazların çoğuna (TEM, SHV, genişlemiş

spektrumlu beta-laktamaz) dirençli olması bu antibiyotiğin kullanım alanlarını genişletmektedir (181, 182). Mody ve ark.'nın (147) yaptığı bir çalışma sonucunda, ertapenemin toplum kaynaklı enfeksiyonların yanında hastane kaynaklı enfeksiyonlarda da bir seçenek olduğu, günde tek doz kullanımı nedeniyle hem ayaktan parenteral tedavi (APAT) için, hem de ardışık tedavi için uygun bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir. Ertapenemin GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda diğer karbapenemlere alternatif olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamız bu görüşü destekleyecek şekilde sonuçlanmıştır. Hastanemizde de son günlerde karbapenemlere dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter*'lerin görülmesi nedeniyle ertapenemin özellikle *E.coli*, *klebsiella* gibi etkenlerin tedavisinde daha sık kullanılması imipenem ve doripenemin ise daha az kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ertapenemin GSBL pozitif *E.coli* suşlarına in-vitro olarak oldukça yüksek etkinliğinin olduğu gözlenmiştir. Oldukça etkili ve avantajlı olarak gözlenen ertapenemin diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, doğru endikasyonda, ampirik tedaviden ziyade antibiyogram sonucuna göre etkene yönelik olarak kullanılması, kuşkusuz ilaçtan faydalanma zamanımızı uzatacaktır. Burada çalışılan bakterilere karşı ertapenemin gösterdiği iyi aktivite, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'ye karşı bilinen aktivite yoksunluğu, karbapenemaz enzimini indüklememesi ve böylece diğer non fermentatif gram negatif bakterilere etkili karbapenemlere direnç gelişimini tetiklememesi, GSBL üreten bakterilerin yaygınlığının giderek artması göz önüne alındığında, bu ilaç GSBL üreten bakterilerin ürettiği toplum kökenli ÜSİ tedavisinde iyi bir tercih olarak görülmektedir. Ayrıca, karbapenemler içinde ertapenemin karbapenemaz indüksiyonunda bulunmaması diğer karbapenemleri de koruyabilecektir. Çalışmamızda ertapenemin in-vitro olarak GSBL pozitif nozokomiyal *E .coli* suşlarına oldukça etkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle yöremizde ve hastanemizde daha az kullanılan ertapenemin uygun endikasyonlarda daha sık kullanılmasının, diğer karbapenemlerin *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* tedavisi için saklı tutulmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

*Escherichia coli* türlerinde hem hastane hem de toplum kökenli GSBL sıklığı artmaya devam etmekte olup, tedavide halen en güvenilir seçenek olan

karbapenemlerin kullanımı da mecburen artmaktadır. Bunun kaçınılmaz sonucu da karbapenem direncidir. Halen karbapenemaz sıklığının düşük olması sevindirici olmakla birlikte, gelecekte karşılaşılabilecek kötü ihtimaller göz önünde tutularak akılcı antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrol önlemlerine azami dikkat sarf edilmelidir. Çalışmamızda hastane ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen, GSBL pozitif *E.coli* suşları arasında imipenem ve doripenem direnci gözlenmemiştir. Doripenemin MİK düzeyleri ertapenem ve imipenemden düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca GSBL üreten *E. coli*' de imipenem, doripenem ve ertapenem, sefoperazon-sulbaktama göre daha etkin bulunmuştur. Hem hastane hem toplum kökenli GSBL üreten *E.coli* tedavisinde çalışılan antibiyotiklerden doripenem ile imipenem'in her iki durumda etkinliği eşit bulunmuşken, ertapenem ve sefoperazon sulbaktam için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İmipenem, doripenem ve ertapenem GSBL üreten suşların tedavisinde güvenle kullanılabilir ajanlardır. Sefoperazon-sulbaktamın ancak komplike olmayan ve hayati önemi bulunmayan enfeksiyonlarda ampirik kullanımının daha uygun olacağını ve hayati tehdit eden ciddi sistemik enfeksiyonlarda mutlaka duyarlılık testleri sonrası kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 5. KAYNAKLAR

1. Akay H, Duranay M, Akay A. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik duyarlılığı. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 69: 1-4.
2. Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 83-90.
3. Pires MC, Frota S, Martins O, Correia AF, Cortez JJ, Silveira CA. Prevalence and bacterial susceptibility of community acquired urinary tract infection in University Hospital of Brasília, 2001 to 2005. *Rev Soc Bras Ted Trop* 2007; 40: 643-647.
4. Susan A, Mehnert-Kay MD. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. *Am Fam Physicians* 2005; 72: 451-456.
5. Eroğlu Mİ, Koçoğlu E, Karabay O, Semerciöz A. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Üroloji Derg* 2007; 33: 100-103.
6. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. *Postgraduate Med J* 2005; 81: 83-86.
7. Murray PR. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed., Washington: ASM Press, 2003: 234-237.
8. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 589-603.
9. Çelen MK, Hoşoğlu S, Geyik MF, Akalın Ş, Ayaz C. Dicle Üniversitesi Hastanesi'ndeki antibiyotik tüketimi indeksi ve geliştirilen kontrollü antibiyotik

kullanımının etkileri. *Flora* 2005; 10: 180-184.

10. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-84.
11. Bhattacharya S. ESBL from petri dish to the patient. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 20-4.
12. Sobel JD, Kaye D, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Urinary tract infections Principle and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 875-905.
13. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14: 933-51.
14. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006; 34: S20-8.
15. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. First ed. Baltimore: Mosby,1994: 362-387.
16. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 1. Baskı, Ankara: Fakülteler Kitabevi, 1992: 387-411.
17. Ryan KJ. *Sherris medical Microbiology*. First ed., Montreal: Prentice-Hall International, 1994: 323-329.
18. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Enterobacteriaceae, *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5 th, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1999: 171-174.
19. Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli Gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000; 4: 218-221.
20. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the <sub>62</sub> SENTRY antimicrobial

- surveillance program (1997–2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 244-289.
21. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens, *Am J Med* 2002; 113: 14.
  22. Nicolas-chanoine MH. İnhibitor resistant, beta lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 1-3.
  23. Hoşgör M, Coşar G, Ermertcan Ş, Çarıkçı AY. Üropatojen *Escherichia coli* kökenlerinin bazı virulans özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;14: 225-228.
  24. Joklik WK, Willet HP, Amos B, Wilferd GM. *Microbiology*. 18 th ed. Prentice-Hall International Inc, 1984: 603-60.
  25. Eisenstein BI, Zaleznik DF. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2294-2310.
  26. Wagenlehner FME, Ne haber KG. Hospital-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect*, 2000; 46: 171-181.
  27. Rozenberg Arska M, Visser MR. *Infectious Diseases*. 2 th ED., London: Mosby, 1999;17:1-12.
  28. Salyers AA, Whitt DD. *Bacterial Pathogenesis A Molecular Approach*. Washington: ASM Press, 1994: 190-212
  29. Paradisi F, Corti G, Mangani V. Urosepsis in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998;14: 165-180.
  30. Köksal İ. Nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarında tanımlar ve patogenezi. *Hastane İnfeksiyonları Derg* 1999; 3: 65-69.
  31. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Liñares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agent Chemother* 1998; 42(1): 53-58.

32. Hickerson AD, Culley C. The treatment of urinary tract infections and use of ciprofloxacin extended release. *Expert Opinion Invest Drug* 2006; 15: 519-32.
33. Ay S, İşeri L, Duman B. İdrar örneklerinden izole edilen Gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 10: 59-62.
34. Çetin M, Ocak S, Görür O. Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Dergisi* 2006; 20: 169-172.
35. Sanders CC. Beta-lactamases of gram-negative bacteria: New challenges for new drugs. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1089-1099.
36. Neu HC. Beta-lactamases: A perspective on the contribution of these enzymes to bacterial resistance. *Postgraduate Medicine* 1984; 7-21.
37. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R-factors in Enterobacteriaceae. *Nature* 1965; 208: 239-241.
38. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorf-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chem* 1985; 28: 302-307.
39. Sirot D. Extended- spectrum plasmid-mediated beta-lactamases, *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 19-34.
40. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States Hospitals: Project ICARE phase 2. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 245-252.
41. Akalın H. Yoğun bakım ünitelerinde *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve diğer tedavisi zor gram negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999; 3: 202-211.

42. Gür D, Gültekin M, Öğünç D. Comparative in vitro activity of piperacillintazobactam against Gram-negative nosocomial pathogens. 21st International Congress of Chemotherapy, 1999:149.
43. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çalangu S. Antimicrobial resistance of Gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: comparison to previous three years. J Chemother 2000; 12: 294-8.
44. Gür D. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 182-93.
45. Sarı H. Karbapenemlere dirençli gram-negatif basil izolatlarında imipenem-EDTA / meropenem-EDTA disk yöntemi ve modifiye hodge testi ile metallo-beta- laktamaz varlığının araştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji bölümü, 2005.
46. Kfoury JNS, Araj GF. Recent development in B-lactamases and extended spektrum Blactamases. British Journal Medicine 2003; 327: 1209-1213.
47. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2005: 253-270.
48. Orak FF. Hastane Enfeksiyonuna Neden Olan Gram Negatif Bakterilerde Direnç Paterni ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Tayini. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Bölümü, 2005.
49. Chambers HF. Penicillins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2005: 281-293.
50. Harold C, Neu MD. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. Am J Med 1985; 12: 2-13.

51. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 489-495.
52. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 529-544.
53. Endtz HP, Dijk WC, Verbrugh HA. Comparative in vitro activity of meropenem against selected pathogens from hospitalized patients in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 149-156.
54. Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 1-17.
55. Friedrich WL, Burgess D, Warkentin D, Bosso J. Comparative in vitro pharmacodynamics of imipenem and meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 904-908.
56. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 538-542.
57. Hammond ML. Ertapenem: a group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: S7-9.
58. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem, *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 331-344.
59. Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP. New developments in carbapenems, *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 1102-1111.
60. Shah PM, New beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *CMI* 2008; 14: 175-180.
61. Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. *Infect Dis Clin North*

Am 2009; 23: 983-996.

62. Alvarez-Lerma F, Grau S, Ferradez O. Characteristics of doripenem: a new broad-spectrum antibiotic. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3: 173-190.
63. Matthews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broadspectrum carbapenem antibiotic. *Clin Ther* 2009; 31: 42-63.
64. Paterson DL, Depestel DD. Doripenem. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 291-298.
65. Sahm D. In vitro activity of doripenem. *Clin Infect Dis* 2009; 49: S11-16.
66. Kean SJ. Doripenem. A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008; 68: 2021-2057.
67. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24: S19-45.
68. Gülay Z. Beta-laktamlara direnç mekanizmaları. *Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi. Mezuniyet Sonrası Eğitim Dizisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: 9-35.*
69. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-1233.
70. Gür D. Hastane enfeksiyonlarında önem kazanan Gram olumsuz bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1997; 1: 38-45.
71. Orak FF. Hastane Enfeksiyonuna Neden Olan Gram Negatif Bakterilerde Direnç Paterni ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Tayini. *Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji bölümü, 2005.*
72. Gür D.  $\beta$ -laktamazlar. *Flora Dergisi* 1997; 3: 5-16.

73. Edelstein MV.  $\beta$ -lactamases of Aerobic Gram-Negative Bacteria: Description, Principles of Classification, Methods of Detection and Typing. Beta-Lactamases, KMAX 3, Institute of Antimicrobial Chemotherapy of Smolensk Medical Academy, Russia: 2001.
74. Gür D.  $\beta$ -laktamazlar, Hacettepe Tıp Dergisi 2002; 33: 102–109.
75. Bush K. New beta-lactamases in Gram-negative bacteria: diversity and impact on the Mselection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 2001;32: 108-159.
76. Yorgancıgil B. Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1999 ; 6: 176-82.
77. Köksal İ. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004.
78. Gülay Z. ESBL'lerin Tanı Yöntemleri, Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel TıpYayınevi, 2004; 13-16.
79. Thomson KS, Moland ES. Version 2000: the new beta lactamases of gram negative bacteria at the dawn of the new millenium. Microbes and Infection 2000; 1225-1235.
80. Gill VJ, Fedorko DP, Witebsky FG. The clinician and microbiology laboratory,“Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livigstone, 2005:184-221.
81. Tenover FC, Raney PM, Williams PP, Rasheed JK, Biddle JW, Oliver A et al. Evaluation of the NCCLS extended-spectrum beta-lactamase confirmation methods for Escherichia coli with isolates collected during Project ICARE. J Clinical Microbiol 2003; 41: 3142-3146.
82. Bush K, Jacoby GA. Nomenclature of TEM beta lactamases. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 1-3.
83. Gür D. Temel tıptan klinige beta laktamazlar. Hacettepe Tıp Dergisi

2002; 33: 102-109.

84. Tanır G, Göl N. Antibiyotik direnci. KLİMİK Dergisi 1999; 12(2): 47-54.
85. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. J Infect 2003; 47: 273-295.
86. Dolapçı İ. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, tedavi ve enfeksiyon kontrolündeki rolleri. Mikrobiyol Bülteni 2005; 39: 229-240.
87. Livermore DM.  $\beta$ -Lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 25-41.
88. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases [supplement article]. Clin Infect Dis 2006; 42: 1153-1163.
89. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) and ESBL producing microorganisms [review]. Clin Microbiol Infect Dis 2001; 7: 597-608.
90. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-686.
91. Gür D. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ulusoy S (Editör). Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi'nde. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: 70-88
92. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the CTX-M enzymes Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1-14.
93. Tzouvelekis LS, Tzelepi E, Tassios PT, Legakis NJ. CTX-M-type  $\beta$ -lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes. Int J Antimicrob Agents 2000; 14: 137-1342.

94. Danel F, Hall LMC, Gur D, Livermore DM. OXA-15, an extended-spectrum variant of OXA-2  $\beta$ -lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 785-790.
95. Hall LMC, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalın HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2)  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1637-1644.
96. Danel F, Hall LMC, Gur D, Livermore DM. OXA-14, another extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2)  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1881-1884.
97. Danel F, Hall LMC, Gur D, Livermore DM. OXA-16, a further extended-spectrum variant of OXA-10  $\beta$ -lactamase, from two *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3117-3122.
98. Danel F, Hall LMC, Duke B, Gur D, Livermore DM. OXA-17, a further extended spectrum variant of OXA-10  $\beta$ -lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1362-1366.
99. Toleman MA, Roltson K, Jones RN, Walsh TR. Molecular and biochemical characterization of OXA-45, an extended-spectrum class 2d'  $\beta$ -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2859-2863.
100. 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* 1993; 37: 962-969.
101. Akova M. Dikkat: genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) var! *ANKEM Dergisi* 2004;18: 98-107.
102. Leblebicioğlu H. ESBL'lerin klinik önemi ve tedavi yaklaşımları. *Yeni Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Genişlemiş Spektrumlu  $\beta$ -Laktamazlar.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 31-34.
103. Paterson DL, Ko WC, Von<sub>70</sub> Gottberg A, Mohapatra S, Casellas

- JM, Goossens H et al. Antibiotic therapy for *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 31-37.
104. Kang CI, Kim SH, ParkWB, Lee KD, Kim HB, Kim EC et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48: 4574–4581.
105. Samaha-Kfoury JN, Araj GF. Recent development in  $\beta$  lactamases and extended spectrum  $\beta$  lactamases [clinical review]. *Br Med J* 2003; 327: 1209-1213.
106. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. CLSI document M100-S16, Pennsylvania, Wayne, 2006.
107. Gheldre YD, Struelens MJ, Glupczynski Y, De Mol P, Maes N, Nonhoff C et al. National epidemiologic surveys of *Enterobacter aerogenes* in Belgian hospitals from 1996 to 1998. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 889-896.
108. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused *Enterobacteriaceae* producing extended spectrum beta lactamases (ESBL). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460-463.
109. Vahaboğlu H, Hall LM, Mülazımoğlu L, Dodanlı S, Yıldırım I, Livermore DM, Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase, in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. *J Med Microbiol* 1995; 43: 294-299.
110. Sıla A. Yoğun Bakım Birimlerinde Antibiyotik Direnç Problemi ve Tedavide Güncel Durum: Gram Negatif Enterik Çomaklar (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*) III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları

Sempozyumu; KLİMİK Dergisi 2007; 20: 2.

111. Kiremitci A, Dinleyici EC, Erben N, Durmaz G, Yargic ZA, Aybey AD, Usluer G. In vitro activity of ertapenem and other carbapenems against extended-spectrum betalactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in a tertiary care center in Turkey. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1441-1449.
112. Giamarellou H. Multidrug resistance in Gram negative bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 1-16.
113. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: Implications for control. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: 37-45.
114. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing ESBLs in the community. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 56: 52-59.
115. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sarkan W, Raz R. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 163-167.
116. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1089-1094.
117. Bilgehan H. Enterobacteriaceae Familyası. *Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*. İzmir: 2000; 1-103.
118. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards

for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S18. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute, 2008.

119. Başaran S, Korten V. Doripenem: Klinik uygulamada yeni bir karbapenem. *Klinik Dergisi* 2010; 23: 2-5.
120. Thomson KS, Sanders CC: Detection of extended-spectrum beta-lactamases in members of family Enterobacteriaceae: comparison of the double disk and three-dimensional tests. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1877-1882.
121. Arman D. Türkiye'de hastane infeksiyonu kontrolüne yönelik çalışmalar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1997; 1:144-152.
122. Sümerkan B. Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotik Duyarlılık Testleri ve Sonuçların Yorumu. Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları. *Bilimsel Tıp Yayınevi*, 2004:133-147.
123. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1162-1171.
124. Öztürk S. Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında GSBL(+) *E.coli* İzolatlarında Risk Faktörleri ve Moleküler Tiplendirme. *Uzmanlık Tezi*, Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları, 2007.
125. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S, Vila J. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 780-783.
126. Arpin C, Dubois V, Maugein J, Jullin J, Dutilh B, Brochet JP et al. Clinical and molecular analysis of extended-spectrum beta lactamase-producing

- Enterobacteriaceae in the community setting. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5048-5054.
127. Stamm WE. Urinary Tract Infections. Bennet JV, Brachmen PS (eds). Hospital Infections. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998: 477-485.
128. Wagenlehner FME, Ne haber KG. Hospital-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect* 2000; 46: 171-181.
129. Aktaş F. Gram negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi, Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (editörler). Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 183-206.
130. Dizbay M. Beta-laktamazlar ve klinik önemi, Arman D, Leblebicioğlu H (editörler): Hastane İnfeksiyon Etkeni Gram Negatif Mikroorganizmalarda Direnç Sorunu Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 49-59.
131. Gur D, Hascelik G, Aydın N, Telli M, Gültekin M, Ogülnç D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: Results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother* 2009; 21: 383-389.
132. Arpin C, Coulange L, Dubois V, André C, Fischer I, Fourmaux S et al: Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in community and private health care centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3506-3514.
133. Astal Z, Sharif FA, Abdallah SA, Fahd MI: Extended spectrum beta-lactamases in Escherichia coli isolated from community-acquired urinary tract infections in the Gaza Strip, Paletsine. *Ann Saudi Med* 2004; 24: 55-57.
134. De Champs C, Sirot D, Chanal C, Bonnet R, Sirot J: A 1998 survey of extended-spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae in France. The French Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3177-

3179.

135. Ertugrul MB, Çolak N. İdrardan izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Dergisi 2004; 18: 161-165.
136. Pullukçu H, Taşbakan M, Aydemir Ş. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, ANKEM Dergisi 2006; 20: 26-30.
137. Akova M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi, Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (editörler): Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları kitabında. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 85-94.
138. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 26-32.
139. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA. The continuing challenge of ESBL. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 459-469.
140. Wang H, Chen M, Wei X, Xu Y, Zhang X, Zhang Y et al. In vitro activity of meropenem and four other antibiotics against 554 clinical strains obtained from Beijing in 1999. *J Infect Chemother* 2000; 6: 178-183.
141. Goossens H. MYSTIC Program: summary of European data from 1997 to 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41: 183-189.
142. Patterson JE. Antibiotic utilization, is there an effect on antimicrobial resistance. *Chest* 2001; 119: 426-430.
143. Rahal JJ. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *klebsiella*. *JAMA* 1998; 280: 1233-1237.
144. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonu etkeni GNB'lerde çeşitli antibiyotiklere direnç. ANKEM

Dergisi 2001; 15:753-759.

145. Kiffer CR, Kuti JL, Eagye KJ, Mendes C, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of imipenem, meropenem and ertapenem against clinical isolates of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *klebsiella* spp. from Brazil. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 340-344.
146. Samaha-Kfoury JN, Kanj SS, Araj GF. In vitro activity of antimicrobial agents against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control* 2005; 33: 134-136.
147. Mody RM, Erwin DP, Summers AM, Carrero HA, Selby EB, Ewell AJ, et al. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007; 6: 6.
148. Colodner R, Samra Z, Keller N, Sprecher H, Block C, Peled N, et al. First national surveillance of susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. to antimicrobials in Israel. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 201-205.
149. Betriu C, Salso S, Sánchez A, Culebras E, Gómez M, Rodríguez-Avial I, et al. Comparative in vitro activity and the inoculum effect of ertapenem against *Enterobacteriaceae* resistant to extended-spectrum cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 1-5.
150. Livermore DM, Oakton KJ, Carter MW, Warner M. Activity of ertapenem (MK-0826) versus *Enterobacteriaceae* with potent beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2831-2837.
151. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satishchandran V, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide:

- the 2003 Study for Monitoring Antimicrob Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 965-973.
152. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A. İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin geniş spektrumlu betalaktamaz yönünden irdelenmesi. *İnönü Üniviversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 13: 249-252.
153. Erdem H, Avcı A, Pahsa A. Toplum kaynaklı üropatojenik *Escherichia coli* suşlarında antibakteriyel direnç. *ANKEM Dergisi* 2004; 18: 40-44.
154. Prelog M, Schiefecker D, Fille M, Wurzner R, Brunner A, Zimmerhackl LB. Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empirical mono-therapy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 597-602.
155. Gündüz T, Mumcuoğlu İ. İdrar örneklerinden izole Edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2004; 34: 157-161.
156. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, Hedrich D, Redman R. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3782-3792.
157. Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008; 68: 2021-2057.
158. Korten V, Söyletir G, Yalıçın AN. Karbapenemlerin gram negatif patojenlere karşı in vitro aktivitelerinin karşılaştırmalı değerlendirmesi: COMPACT çalışması Türkiye verisi. *Mikrobiyoloji Bülteni*: 2010.
159. Ronald N. Jones,1 Holly K. Huynh, Douglas J. Biedenbach. Activities of Doripenem (S-4661) against Drug-Resistant Clinical Pathogens, *J Antimicrob*

Chemother 2004; 48: 3136–3140.

160. Alhambra A, Cuadros JA, Cacho J, Gómez-Garcés JL, Alós JJ. In vitro susceptibility of recent antibiotic-resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 1090-1094.
161. Sorlózano A, Gutiérrez J, Romero JM, de Dios Luna J, Damas M, Piédrola G. Activity in vitro of twelve antibiotics against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *J Basic Microbiol* 2007; 47: 413-416.
162. Hernández JR, Velasco C, Romero L, Martínez-Martínez L, Pascual A. Comparative in vitro activity of ertapenem against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 457-459.
163. Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 71-74.
164. Mendes RE, Rhomberg PR, Bell JM, Turnidge JD, Sader HS. Doripenem activity tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 415-425.
165. Fırat P. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının karbapenem ve beta laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara karşı duyarlılıklarının araştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, 2005.
166. Özbilge H, Zeyrek FY, İnanç Y. Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç

durumu. ANKEM Dergisi 2003; 17:13.

167. The SENTRY Asia-Pacific Participants. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–99) *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 42: 193-198.
168. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. İmipenem tüketimi tamamlama Antimicrob. Agents and Chemotherapy 2002; 46: 2920-2925.
169. Joumana N, Kfoury S, Kanj SS and Araj GF. In vitro activity of antimicrobial agents against extended-spectrum beta-lactamase producing *E.coli* and *K.pneumoniae* at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control* 2005; 33: 134-136.
170. Jett BD, Ritchie DJ, Reichley R, Bailey TC, Sahm DF. In Vitro Activities of Various Beta-Lactam Antimicrobial Agents Against Clinical Isolates of *E. coli* and *Klebsiella* spp. Resistant to Oxymino Cephalosporins. *Antimicrob. Agents and Chemotherapy* 1995: 1187-1190.
171. Cao W, Tong MH, Wang JG. Extended-spectrum beta-lactamase detection in Enterobacteriaceae and antibiotic susceptibility analysis. *Hunan Yi Ke Da Xue Bao* 2002; 27: 77-78.
172. Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF, Kanaan 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* 2005; 33: 326-332.
173. Bishara J, Livne G, Ashkenazi S, Levy I, Pitlik S, Ofir O, Lev B, Sarma Z. Antibacterial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 336-338.
174. Romero L, Lopez L, Rodriguez-Bano J, Hernandez JR, Martinez ML, Pascual A. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and

*Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum betalactamases. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 625-631.

175. Casellas JM, Tomé G, Bantar C, Bertolini P, Blázquez N, Borda N, et al. Argentinean collaborative multicenter study on the in vitro comparative activity of piperacillin-tazobactam against selected bacterial isolates recovered from hospitalized patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2003; 47: 193-198.
176. Lim VK, Halijah MY. In vitro activity of sulperazon against recent isolates of ceftazidime-resistant bacteria. *Med J Malaysia* 2001; 6: 365-369.
177. Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Keçebaş AA, Seyrek A, Aşçı Toraman Z. GSBL Üreten Bakterilere Karşı Beta-Laktamaz İnhibitörü İçeren Kombinasyonların Etkinliği. 11. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 30 Mart–3 Nisan 2003 İstanbul, Özet Kitabı, 2003: 35.
178. Avcı Z, Abbas F, Çağatay A, Özsüt H. Yoğun Bakım Birimi Hastalarının Endotrakeal Aspiratlarından İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Yapımı. III. Yoğun Bakım İnfeksiyonları Sempozyumu, 2007: 94.
179. Mohanty S, Singhal R, Sood S, Dhawan B, Das BK, Kapil A. Comparative in vitro activity of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against gram negative bacteria. *Indian J Med Res* 2005; 122: 425-428.
180. Raven D, Yinnon AM, Broide E, Rudensky B. Susceptibilities of ESBL-producing Enterobacteriaceae to ertapenem, meropenem and piperacillintazobactam with and without clavulanic acid. *Chemotherapy* 2007; 53: 185-189.
181. Aldridge KE. Ertapenem (MK-0826), a new carbapenem: comparative in vitro activity against clinically significant anaerobes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 181-186.

182. Kohler J, Dorso KL, Young K, Hammond GG, Rosen H, Kropp H, et al. In vitro activities of the potent, broad-spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345) against broad-spectrum betalactamase and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1170-1176.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

26 Aralık 1979 tarihinde, Almanya'nın Mainz şehrinde dünyaya gelmişim. Öğretmen bir anne ile mühendis bir babanın dördüncü kızıyım. İlkokul öğrenimime Almanya'da başladım. Sonra ilkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1998 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2004 yılında mezun oldum. 2004-2005 yılları arasında Elazığ Gümüşkavak sağlık ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2005 yılı Temmuz ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimime başladım. Evliyim ve Yusuf Eren adında, sekiz aylık dünyalar tatlısı bir oğlum var.