

Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* Suşlarının Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimleri ve Anti-mikrobiklere Direnç Oranları

Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK *, Zeynep ŞENTÜRK KÖKSAL **, Ayşe ERTÜRK ***,
Seher Aziret GETİR **, Osman Birol ÖZGÜMÜŞ *

* Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ve *** Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalları,

** Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Şubat 2010-Mart 2011 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerde üreyen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının anti-mikrobik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Laboratuvarımıza gönderilen idrar, balgam, yara yeri ve diğer klinik örnekler kanlı ve eozin metilen blue (EMB) agara; kan örnekleri bifazik Rosmedia (GBL) besiyerine ekilmiş ve rutin prosedürlerine uygun olarak koyun kanlı ve EMB agara pasajlanmıştır. Üreme sonucunda mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ile biyokimyasal özelliklerine göre tanımlanmıştır. Tanımlama sonrasında antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin kriterlerine göre yapılmıştır. *E. coli* ve *Klebsiella* izolatlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi çift disk sinerji yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Laboratuvara gelen klinik örneklerden 501 *E. coli*, 90 *Klebsiella* suşu izole edilmiştir. *E. coli*'de GSBL pozitiflik oranı %17 (n=85), *Klebsiella* suşlarında %21.1 (n=19) olarak saptanmıştır. Her iki bakteride de GSBL üretimi poliklinik hastalarında klinik hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. GSBL üreten izolatların GSBL üretmeyenlere göre özellikle amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson ve sefazoline yüksek oranlarda dirençli oldukları bulunmuştur. GSBL oluşturan ve oluşturmayan *E. coli* ve *Klebsiella* izolatlarında en etkili anti-mikrobiklerin karbapenemler ve amikasin olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda da artan oranlarda GSBL üretimi olduğundan akılcı antibiyotik kullanım politikaları hızla yaygınlaştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar

SUMMARY

Extended Spectrum Beta-Lactamase Production and Antimicrobial Resistance Rates of the *Escherichia coli* and *Klebsiella* Strains Isolated From Various Clinical Specimens in 82nd Year State Hospital, Rize, Turkey

Objective: In this study, antimicrobial susceptibilities of *Escherichia coli* and *Klebsiella* strains isolated from various clinical specimens sent to the clinical microbiology laboratory in 82nd Year General State Hospital in Rize, Turkey during February 2010 - March 2011, were investigated retrospectively.

Materials and Methods: Clinical specimens such as urine, sputum, wound and the others were inoculated on eosine methylene blue (EMB) agar and blood agar; blood samples were inoculated into biphasic Rosmedia (GBL) medium, and subcultured onto EMB and sheep blood agars according to the routine procedures. The microorganisms were identified by biochemical reactions and conventional methods. Antimicrobial susceptibility testing was performed by Kirby-Bauer disk diffusion method according to the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. Presumptive identification of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* and *Klebsiella* strains was done by double-disk synergy test.

Results: A total of 501 *E. coli* and 90 *Klebsiella* strains were isolated from the clinical specimens. Seventeen percent of *E. coli* (n=85) and 21.1% of *Klebsiella* (n=19) were ESBL-producers. ESBL positivity was more frequent among outpatients than inpatients. ESBL-positive strains were found to be more resistant to amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin, ceftriaxone and ceftazolin than the ESBL negative strains. The most effective antibiotics against both ESBL producers and non-producers were carbapenems and amikacin.

Conclusion: The high rate of ESBL positivity among outpatient isolates emphasizes the need to improve rational use of antimicrobial agents.

Key words: *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, extended spectrum beta-lactamases

Alındığı tarih: 08.03.2011

Kabul tarihi: 21.08.2011

Yazışma adresi: Ayşegül Çopur Çiçek, Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize

e-posta: draysegulcicek@yahoo.com

GİRİŞ

Antibiyotiklere karşı gelişen direnç, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavi edilmesinde karşılaşılan önemli sorunlardan biridir. *Enterobacteriaceae* üyelerinden özellikle *Klebsiella* türlerinde 1980'li yılların başlarından beri saptanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin en önemli mekanizmasıdır⁽¹⁻³⁾. Bir bölge ya da merkezde GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının oranının bilinmesi ampirik tedavide antibiyotik seçimi için yol göstericidir⁽⁴⁾. GSBL ilk kez Almanya'da 1983'te tanımlanmıştır^(2,3,5). Klinik izolatlarda bugüne kadar en az 500 tip beta-laktamaz saptanmıştır. GSBL üretimi 1980-1990 yılları arasında *K. pneumoniae*'da baskın iken, 2000'li yıllarda *E. coli*'de de giderek artan oranda saptanmaya hatta öne geçmeye başlamıştır. GSBL üreten *Klebsiella* türleri genelde nozokomial enfeksiyonlardan izole edilirken, *E. coli* daha sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda görülmektedir⁽⁴⁾. GSBL penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençten sorumlu olan enzimlerdir. GSBL tespitinde kullanılan çift disk sinerji (ÇDS) testi, üç boyutlu test, dilüsyon yöntemleri, otomatize sistemler (Vitek) ve Etest gibi yöntemlere alternatif olarak kromojenik besiyerleri de son yıllarda maliyetlerinin düşük ve güvenilir olmaları nedeniyle rutin laboratuvarlarda kullanılmaya başlanmıştır^(6,7). GSBL tarama yöntemleri içerisinde en sık kullandığımız ÇDS testi özgülüğü yüksek ve kolay uygulanabilir bir metottur. Ayrıca Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), GSBL varlığının fenotipik doğrulanmasında kombine (modifiye) disk difüzyon testinin kullanılmasını da önermektedir⁽⁵⁾.

Bu çalışmada, Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Şubat 2010-Mart 2011 tarihleri arasında çeşitli poliklinik ve servislerden gönderilen örneklerdeki GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarının oranını saptamak ve GSBL pozitif ve negatif suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırarak ampirik tedavide kullanılabilecek antibiyotikleri belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarına

Şubat 2010 ile Mart 2011 tarihleri arasında gönderilen idrar, balgam, kan, yara yeri ve diğer klinik örneklerden izole edilen 501 *E. coli* ve 90 *Klebsiella* suşu olmak üzere toplam 591 enterik bakterinin GSBL üretme oranı ve bu bakterilerin çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. Gelen klinik örnekler kanlı ve eozin metilen blue (EMB) agara; kan örnekleri bifazik Rosmedia (GBL) besiyerine ekilmiş ve rutin prosedürlere uygun olarak koyun kanlı ve EMB agara pasajlanmıştır. Mikroorganizmaların tanımlanması klasik mikrobiyolojik yöntemlerle, anti-mikrobik duyarlılık testleri CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. GSBL tespiti için de ÇDS testi kullanılmıştır. Standart prosedürlere göre ekim yapılan Mueller-Hinton agara (MHA) (Merck, Almanya) amoksisilin/klavulanik asit (AMC, 20/10µg) diski ortada, etrafına seftriakson (CRO, 30µg), sefotaksim (CTX, 30µg), seftazidim (CAZ, 30µg) ve aztreonam (ATM, 30µg) diskleri merkezden merkeze 25 mm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilmiştir. Hazırlanan plaklar 35°C'de 18-24 saat bekletilmiş ve disklerden herhangi birinin AMC diskine bakan etrafında inhibisyon zonunda genişleme olması ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreten alanda üremenin olmadığı bir bölgenin görülmesi GSBL üretimi olarak değerlendirilmiştir⁽⁸⁾. CLSI'ın fenotipik doğrulama testi olarak önerdiği kombine disk (modifiye) sinerji yönteminde ise MHA'a suşlar sürüntü yöntemiyle ekilmiş ve oda sıcaklığında 15 dakika bekletilmiştir. Ekim yapılan plaklara CAZ (30µg), CTX (30µg), seftazidim-klavulanik asit (30/10µg) ve sefotaksim-klavulanik asit (30/10µg) diskleri yerleştirilmiş ve 35°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra CTX ve CAZ diskinin inhibisyon zon çapının, klavulanik asit ile test edildiğinde tek başına test edilmesine göre >5mm artması GSBL üretimi lehine kabul edilmiştir^(5,8,9).

BULGULAR

Örneklerden 501 *E. coli*, 90 *Klebsiella* suşu izole edilmiştir. Her iki mikroorganizma da en çok idrar kültürlerinden izole edilmiş olup, suşların klinik örneklerle göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. *E. coli*'de GSBL üretme oranı %17 (n=85), *Klebsiella*'da %21.1 (n=19) olarak saptanmıştır.

GSBL üreten ve üretmeyen *E. coli* ve *Klebsiella* suş-

Tablo 1. Suşların klinik örneklerle göre dağılımı.

	GSBL(-) <i>E. coli</i>	GSBL(+) <i>E. coli</i>	GSBL(-) <i>Klebsiella</i> suşları	GSBL(+) <i>Klebsiella</i> suşları
İdrar	393	66	42	14
Balgam	10	5	18	4
Kan	2	7	5	1
Yara yeri	0	5	4	0
Diğer örnekler	11	2	2	0
TOPLAM	416	85 (%17)	71	19 (%21.1)

Tablo 2. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında anti-mikrobiklere dirençli suş sayısı ve oranı.

	AK	CİP	CRO	CAZ	SXT	GN	CES	AMC	ATM	CZ	FEP	MEM	İPM	AMP
ESBL (+) <i>E. coli</i>	4 4.7	36 42.3	85 100	31 36.5	48 56.5	37 43.5	8 9.4	85 100	47 55.3	79 92.9	28 32.9	1 1.2	1 1.2	85 100
ESBL (-) <i>E. coli</i>	11 2.6	60 14.4	81 19.5	60 14.4	121 29.1	59 14.2	16 3.8	169 40.6	50 12	133 32	65 15.6	1 0.2	0 0	258 62
ESBL (+) <i>Klebsiella</i> spp.	3 15.8	4 21	18 94.7	5 26.3	12 63.2	5 26.3	4 21	19 100	13 68.4	17 89.5	6 31.6	0 0	0 0	19 100
ESBL (-) <i>Klebsiella</i> spp.	0 0	4 5.6	12 16.9	9 12.7	16 22.5	8 11.3	7 9.9	34 47.9	12 16.9	29 40.8	18 25.3	0 0	0 0	71 100

AK; Amikasin, CIP; Siprofloksasin, CRO; Seftriakson, CAZ; Seftazidim, SXT; Trimetoprim sulfametaksazol, GN; Gentamisin, CES; Sefaperazon sulbaktam, AMC; Amoksisilin klavulonikasin, ATM; Aztreonam, CZ; Sefazolin, FEP; Sefepim, MEM; Meropenem; İPM; İmipenem, AMP; Ampisilin

Tablo 3. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarının hastane birimlerine ve örnek türlerine göre dağılımları.

GSBL Pozitif Örnekler	Çocuk Hastahkları Poliklinik	Çocuk Hastahkları Servisi	KHD Poliklinik	KHD Servisi	Enfeksiyon Hastahkları Poliklinik	Enfeksiyon Hastahkları Servisi	Üroloji Poliklinik	Üroloji Servisi	YBÜ	Dahiliye Servisi	Cerrahi Servisi	Beyin Cerrahi Servisi	Ortopedi Servisi	Göğüs Hastahkları Servisi	KBB Poliklinik	Toplam Poliklinik	Toplam Servis	TOPLAM
İdrar <i>E. coli</i>	24	5	16	3	2	5	2	3	2	2	2					44	22	66
İdrar <i>Klebsiella</i>	6		1		2		1	1		1		1	1			10	4	14
Balgam <i>E. coli</i>									4					1				5
Balgam <i>Klebsiella</i>								1	3									4
Kan <i>E. coli</i>								4	2	1								7
Kan <i>Klebsiella</i>								1										1
Yara yeri <i>E. coli</i>								2	2	1								5
Yara yeri <i>Klebsiella</i>																		0
Diğer örnekler <i>E. coli</i>			1												1	2		2
Diğer örnekler <i>Klebsiella</i>																		0
TOPLAM <i>E. coli</i>	24	5	17	3	2	5	2	7	10	5	3			1	1	46	39	85
TOPLAM <i>Klebsiella</i>	6		1		2		1	2	4	1		1	1			10	9	19

larının çeşitli anti-mikrobiklere karşı direnç oranlarına bakıldığında direncin GSBL üreten suşlarda üretmeyen suşlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle GSBL pozitif *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında ampisilin ve amoksisilin-klavulonik asite %100 direnç gözlenirken, seftriakson ve sefazoline her iki bakteri için sırasıyla %100, %92.9 ve %94.7 ve %89.5 oranlarında direnç saptanmıştır. Her iki grup bakteri için de en etkili anti-mikrobiklerin imipenem, meropenem ve amikasin olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

GSBL pozitif *E. coli* %54.1 poliklinik %45.9 oranla servislerden gelen örneklerde tespit edilirken, GSBL pozitif *Klebsiella* suşları benzer şekilde %52.6 oranında poliklinik, %47.4 oranında servis örneklerinde saptanmıştır. GSBL üreten *E. coli* suşları en çok çocuk hastahkları polikliniği ve kadın hastahkları ve doğum polikliniğinden gelen idrar kültürlerinden izole edilmiş olup, bunu yoğun bakım ünitesinden gönderilen balgam kültürleri takip etmiştir. Yine benzer şekilde GSBL üreten *Klebsiella* suşları en çok

çocuk hastalıkları polikliniğinden gönderilen idrar ve yoğun bakım ünitesinden gelen balgam örneklerinde saptanmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Penisilin, sefalosporin, monobaktam ve karbapenem gibi beta-laktam antibiyotikler dünyada en yaygın kullanıma sahip anti-bakteriyel ilaç grubunu oluşturur. Ancak, günümüzde bu antibiyotiklere karşı gram negatif bakterilerde artan bir direnç söz konusudur. Bu direncin en önemli nedeni bu antibiyotikler üzerinde hidrolitik aktiviteye sahip GSBL enzimleridir ^(2,5,10-14). GSBL kromozomal olarak kodlanabilir veya plazmid ve transpozonlar üzerinde bulunabilir. Plazmid ve transpozonlar üzerinde bulunan GSBL kolayca yayılabilir. Geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanımının seçicilik özelliği de bu yayılımı artırır. GSBL gelişmesi iki basamakta oluşur. İlk olarak nokta mutasyonu ile plazmid ilişkili TEM ve SHV tipinde beta-laktamazlar gelişir. Bunlar daha sonra çevreden GSBL genlerini yakalayarak gelişirler (örneğin horizontal transfer ile CTX-M enzimlerini kodlayan genlerin yakalanması). Önceleri TEM ve SVH tüm dünyada yaygın iken, şimdilerde CTX-M tipi daha yaygındır. GSBL en sık *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de ve diğer gram negatif bakterilerde de (*Enterobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* ve *Serratia marcescens*) bulunur ⁽²⁾. GSBL içinde en yaygın olan CTX-M'nin farklı varyantları, farklı ülkelerde daha baskın olabilir. CTX-M-15 tüm dünyada en yaygın olan tiptir ⁽²⁾. GSBL enzimlerinin son yıllardaki hızlı artışı bu enzimleri taşıyan bakteriler tarafından oluşan enfeksiyonların tedavisinde güçlükler neden olmaktadır. GSBL kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok beta-laktam dışı antibiyotiğe karşı da direnç kodlayan genetik materyal taşımaktadır. Dolayısıyla GSBL taşıyan bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim/sülfametoksazol direnci de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir ^(2,11,12).

CLSI'nin yenilenen son standardından önce, GSBL üreten *Klebsiella* ve *E. coli* suşlarının, rutin duyarlılık testleri ile geniş spektrumlu sefalosporinlere, penisilinlere ve monobaktamlara duyarlı bulunsalar da klinik olarak dirençli kabul edilip bu şekilde rapor edilmeleri yönündeydi ^(2,5,10). CLSI daha sonra GSBL

ile ilgili standartları güncellenmiştir. Yeni kurallar gereği GSBL epidemiyolojik amaçlarla aranmalı, hasta sonuçları ise GSBL pozitif dahi bulunsa antibiyogram sonucuna göre ve yenilenmiş zon çaplarına bakarak duyarlı ya da dirençli olarak rapor edilmelidir ⁽¹⁵⁾. Ancak, bu çalışmanın yapıldığı dönemde geçerli olan CLSI 2008 standartları kullanılmış ve değerlendirmeler buna göre yapılmıştır.

Enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalarda GSBL varlığı tedavi stratejisinin belirlenmesinde önemlidir. GSBL üretimi bölgeden bölgeye değiştiği ve ampirik tedavide antibiyotik seçiminde yol gösterici olduğu için, bir bölgede klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL oranının bilinmesi yararlı olacaktır ^(3,16,17).

Yapılan klinik çalışmalarda GSBL pozitif izolatların erken tanısının hastanede kalış süresini kısalttığı ve hasta başına maliyeti azalttığı bildirilmektedir ⁽¹⁸⁾. Bu çalışmada, laboratuvarımıza rutin inceleme için gönderilen idrar, balgam, yara yeri, kan kültürü ve kulak, vajen, aspirat gibi diğer örneklerden izole edilen; *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin varlığı, bu mikroorganizmaların GSBL üretimleri, anti-mikrobiklere duyarlılıkları ve hastanenin klinik ve polikliniklerine göre dağılımı açısından değerlendirilmiştir.

Ülkemizde bu konu ile ilgili olarak çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda farklı oranlar elde edilmiştir. *E. coli* suşlarında GSBL üretme oranı %13-49 olarak rapor edilmiştir ^(3,9,10,14,16,19-23). *Klebsiella pneumoniae* için GSBL pozitifliğinin ise %21.9-45 arasında dağılım gösterdiği görülmüştür ^(10,14,16,19-21). GSBL pozitiflik oranı bazı çalışmalarda *Klebsiella*'larda fazla iken ^(10,16,19), bazı çalışmalarda *E. coli* izolatlarında daha yüksek oranda saptanmıştır ^(14,22-24).

Bu çalışmada *Klebsiella* suşlarında %21.1 oranında GSBL pozitifliği saptanırken, *E. coli*'de %17 olarak saptanmıştır. Merkezler arasında antibiyotik kullanım politikalarının ve çalışmada yer alan örnek sayısının farklılığına bağlı olarak farklı sonuçlar alınabilmektedir. Çalışmamızda suşlara karşı etkili antimikrobiklerin imipenem, meropenem ve amikasin olduğu bulunmuştur. En yüksek direnç ampisilin, amoksisislin-klavulonik asit, seftriakson ve sefazoline karşı tespit edilmiştir. *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında antibiyotik direnci ile ilgili yapılan çalışmalar-

da da benzer sonuçlar elde edilmiştir^(5,9,14,23,25).

Deveci ve ark.⁽³⁾ GSBL pozitif *E. coli*'lerde imipeneme %11.1 oranında direnç gözlerken, özel bir hastanede yapılmış bir çalışmada GSBL üreten her iki bakteride de imipenem ve meropenem hiç direnç saptanmamıştır⁽²⁵⁾. Aynı zamanda, ampisilin, aztreonam, sefazolin, seftazidim, seftriakson ve sefuroksime %100 direnç olduğu görülmüştür.

GSBL üreten *E. coli* izolatlarında siprofloksasine direnç birçok çalışmada %37-86 gibi değişik oranlarda bulunmuştur^(5,10,14,16,19,26-28). Benzer şekilde GSBL pozitif *Klebsiella* izolatlarında siprofloksasin dirençini %0-64 gibi farklı oranlarda bildiren çalışmalar da mevcuttur^(10,14,16,19,26). Bu çalışmada ise siprofloksasine direnç GSBL pozitif *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında sırasıyla %42.3 ve %21 oranlarında bulunmuştur. Çalışmamızda her iki bakteride denenen antimikrobiklere direnç oranları GSBL oluşturan suşlarda, oluşturmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Amikasin birçok çalışmada bu çalışmada olduğu gibi karbapenemlerden sonra en duyarlı anti-mikrobik olarak göze çarpmaktadır. GSBL üreten *E. coli* suşlarında %0-25^(5,16,19,26,28), *Klebsiella* izolatlarında ise %6-32 arasında direnç oranları bildirilmiştir^(16,19,26). Çalışmamızda benzer şekilde amikasin direnci GSBL üreten *E. coli*'lerde %4.7, *Klebsiella* suşlarında %15.8 olarak bulunmuştur. Yine birçok çalışmayla uyumlu olarak çalışmamızda trimetoprim-sulfametaksozole direnç GSBL pozitif *E. coli* ve *Klebsiella* suşları için sırasıyla %56.5 ve %63.2 gibi oldukça yüksek oranda saptanmıştır^(5,10,14,16,26). Gentamisine direnç değerlendirildiğinde ise çeşitli çalışmalarda GSBL üreten *E. coli* için %45.2-64 oranları bildirilirken, *Klebsiella* için %77.8 gibi yüksek oranlara karşılık, %13 gibi daha düşük oranlar da bildirilmiştir^(10,14,16,19). Bu çalışmada ise GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* için sırasıyla %43.5 ve %26.3 oranlarında gentamisine direnç bulunmuştur.

Yapılan birçok çalışmada poliklinik örnekleri ile kliniklerde yatan hastalardan alınan örnekler değerlendirildiğinde, klinik örneklerden izole edilen GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* suş oranlarının poliklinik izolatlarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Örneğin Delialioğlu ve ark.⁽¹⁹⁾ yatan ve poliklinik hastalarından izole edilen *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitiflik oranını sırasıyla %35.8 ve

%15.4, *E. coli* suşlarında sırasıyla %29 ve %7.7 olarak belirlemişler ve aradaki farkı da anlamlı bulmuşlardır. Yine benzer çalışmalarda da yatan hasta örneklerinde üreyen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL pozitiflik oranı, poliklinik örneklerinden üreyen suşların GSBL pozitiflik oranından daha yüksek bulunmuştur^(16,21,29-31). Ancak Albayrak ve Şafak⁽¹⁶⁾, *E. coli*'nin GSBL üretim oranını poliklinik hastalarından elde edilen izolatlarda klinik hastalarından elde edilen izolatlarla göre daha fazla bulmuş; *K. pneumoniae* suşlarının GSBL üretimini klinik örneklerden izole edilen izolatlarda poliklinik izolatlarına göre daha yüksek olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise her iki bakterinin de GSBL üretimi poliklinik hastalarında yatan hastalara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu durum GSBL pozitif suşların nozokomiyal enfeksiyonların yanı sıra toplum kaynaklı enfeksiyonlardan da artan sıklıkla izole edildiğini göstermektedir. Özellikle toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL üretim oranı dramatik şekilde artmıştır^(32,33). Yine aynı şekilde *E. coli* suşları en çok çocuk hastalıkları, ikinci olarak da kadın hastalıkları ve doğum polikliniğinden gelen idrar örneklerinden izole edilirken, servis örnekleri ise en çok yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait bulunmuştur. *Klebsiella* izolatları da aynı şekilde en çok çocuk hastalıkları polikliniği ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiştir. Servis hastalarında GSBL pozitifliğinin daha yüksek olması beklenirken, poliklinik hastalarında bilinenlerin aksine daha yüksek bulunması bakımından bu durum dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, antibiyotiklere karşı artan direnç oranları nedeniyle tedavi başarısızlığını önlemek ve akılcı antibiyotik kullanma politikalarını oluşturmak amacıyla *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarının GSBL üretim oranları sürekli izlenmelidir. Lokal direnç oranları saptanmalı, klinik mikrobiyoloji laboratuvarları ile enfeksiyon kontrol komiteleri ve hastane eczaneleri işbirliği ile antibiyotik komiteleri aktif çalışmalıdır. Tedavide tercih edilen geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin dikkatli kullanımı konusunda da klinisyenlerin bilgilendirilmesi şarttır.

KAYNAKLAR

1. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-86.

- <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>
PMid:16223952 PMCid:1265908
2. **Taşova Y.** Gram negatif enterik bakteri infeksiyonlarının yönetimi. *ANKEM Derg* 2011; 25(Ek:2): E34-44.
 3. **Deveci Ö, Yula E, Tekin A.** İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Derg* 2010; 1:182-6.
 4. **Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M.** Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains that produce extended spectrum beta-lactamase. *Joint Dis Rel Surg* 2007; 21:155-60.
 5. **Falagas ME, Karageorgopoulos DE.** Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009; 73:345-54.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.021>
PMid:19596491
 6. **Stürenburg E, Sobottka I, Laufs R, Mack D.** Evaluation of a new screen agar plate for detection and presumptive identification of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamase. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51:51-5.
PMid:15629229
 7. **Glupczynski Y, Berhin C, Bauraing C, Bogaerts P.** Evaluation of a new selective chromogenic medium for detection of extended-spectrum beta-lactamases producing *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2007; 45:501-5.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02221-06>
PMid:17182756 PMCid:1829029
 8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th informational supplement, M100-S18. Wayne PA: CLSI, 2008.
 9. **Eryılmaz M, Bozkurt ME, Yıldız MM, Akın A.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığının araştırılması. *Marmara Eczacılık Derg* 2010; 14:10-2.
 10. **Ekşi F, Özer G, Balcı İ.** Kısa bildiri: *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. klinik izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının ve antibiyotik direncinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bul* 2007; 41:447-52.
PMid:17933257
 11. **Koçoğlu E, Karabay O, İnce NK, Özkardeş F, Yıldırım R.** Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. *ANKEM Derg* 2007; 21:5-9.
 12. **Akova M.** Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (eds). Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:85-95.
 13. **Yurtman AN, Hoşgör-Limoncu M, Ermertcan Ş, Eraç B.** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların saptanmasında fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması. *İnfek Derg* 2009; 23:5-8.
 14. **Iraz M.** Malatya Devlet Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği ile antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2009; 23:161-5.
 15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 20th informational supplement, M100-S20. Wayne PA: CLSI, 2010.
 16. **Albayrak N, Şafak K.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimleri ve antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009; 39:16-21.
 17. **Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M.** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. *ANKEM Derg* 2007; 21:155-60.
PMid:20455405
 18. **Bayındır BF, Can F, Çolakoğlu Ş ve ark.** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten suşların tanısında iki farklı kro-mojenik agarın performansı. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:105-10.
 19. **Delialioğlu N, Öcal ND, Emekdaş G.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz oranları. *ANKEM Derg* 2005; 19:84-7.
 20. **Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Aygül K ve ark.** Nazokomiyal kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi. *Turkish Med J* 2007; 1:150-3.
 21. **Aydemir H, Yalçın A, Pişkin N ve ark.** *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretme ve antibiyotik direnç oranları. *ANKEM Derg* 2006; 19:63-8.
 22. **Mehli M, Zer Y, Gayyurhan E.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterobacteriaceae* suşlarında GSBL oluşturmalarının ÇDST ve Vitek2 yöntemleri ile araştırılması. *ANKEM Derg* 2007; 21:71-5.
 23. **Güzel TÖ, Tozlu KD, Dizbay M, Hızal K.** Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2008; 22:188-92.
 24. **Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A.** Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı. *ANKEM Derg* 2008; 22:175-82.
PMid:19149097
 25. **Akyar I.** Özel bir hastanede idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42:713-5.
 26. **Gür D, Gülay Z, Hitit 2 Sürveyans Çalışma Grubu.** Gram negatif hastane izolatlarında antibiyotiklere direnç- Hitit-2 sürveyans çalışmasının sonuçları. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, 25-29 Mart 2009, Antalya: Türkiye. Sayfa.196.
 27. **Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, Tekerekoğlu MS.** *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu-beta laktamaz (GSBL) varlığı. *Fırat Tıp Derg* 2010; 15:197-200.
 28. **Yılmaz N, Ağuş N, Köse Ş, Yurtsever SG, Öner Ö.** Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009; 39:80-4.
 29. **Karavelioğlu S, Karatuna O, Söyletir G.** Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde infeksiyon etkeni olarak saptanan *Enterobacteriaceae* izolatlarında GSBL bulunma sıklığı. 6. Antimikrobik ve Kemoterapi Günleri Kitabı, 8-10 Nisan 2004, İstanbul: Türkiye. Sayfa161.
 30. **Aydemir Ş, Uluer S, Akıncı P, Tünger A, Çilli F, Özinel MA.** Toplum ve hastane kökenli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin araştırılması. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, 19-23 Eylül 2004, Kuşadası: Türkiye, Sayfa 392.
 31. **Karlı Ş, Ceran N, Genç İ ve ark.** Toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarında tişesiklin duyarlılığının araştırılması. *ANKEM Derg* 2010; 24:209-14.
PMid:18154538
 32. **Canton R, Novais A, Valverde A, et al.** Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(Suppl 1):S144-53.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01850.x>
PMid:21341156
 33. **Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y.** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45: 28-35.