

T. C  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKÜ AHMET NECDET SEZER ARAŞTIRMA VE UYGULAMA  
HASTANESİNDE YOĞUN BAKIMDAN İZOLE EDİLEN  
BAKTERİLERDE GSBL ORANININ YILLARA GÖRE DAĞILIMI**

**BİO. MEHMET BAYAR**

**MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**DOÇ. DR. ZAFER ÇETİNKAYA**

**AFYON-2010**

**İÇİNDEKİLER**

KABUL VE ONAY	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
SUMMARY	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
TABLolar	XI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
3.MATERYAL VE METOD	19
4.BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	33
6.KAYNAKLAR	39

**KABUL VE ONAY**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07/04/2010

Doç. Dr. Orhan Cem AKTEPE

Jüri Başkanı

Doç Dr. Zafer ÇETİNKAYA

Üye

Doç. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Üye

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Mehmet BAYAR' ın 'AKÜ Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Yoğun Bakımdan İzole Edilen Bakterilerde GSBL Oranının Yıllara Göre Dağılımı' başlıklı tezi 07/04/2010 günü saat 9:00'da Lisansüstü Eğitim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zehra BOZKURT

Enstitü Müdürü

**TEŐEKKÖR**

Bu seviyeye gelebilmem için her türlü fedakarlığı gösteren aileme, yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan danışman hocam Doç. Dr. Zafer ÇETİNKAYA' ya, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. O. Cem AKTEPE' ye ve Doç. Dr. Mustafa ALTINDİŐ' e, değerli fikirlerinden yararlandığım Doç. Dr. Korhan ALTUNBAŐ' a ve birlikte çalışma imkanı bulduğum arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bio. Mehmet BAYAR

## ÖZET

Yoğun bakım üniteleri genellikle altta yatan ağır hastalığı bulunan hastaların yatırıldığı, invaziv girişimlerin sıkça uygulandığı birimlerdir. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon hızının yüksek olmasının sebepleri arasında, sıklıkla uygulanan invaziv girişimler ve hastane infeksiyonları ile alet kullanım oranları arasında pozitif bir korelasyon olması yer alır.

Bu çalışmanın amacı; yoğun bakım ünitelerinde karşılaşılan direnç sorunlarının ve GSBL pozitifliğinin hastanemizde yıllara göre saptanma oranını belirlemek ve gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olmaktır. Antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek için Kirby Bauer Disk Diffüzyon Tekniği ile CLSI kriterleri esas alınarak incelenmiştir. GSBL pozitifliğini anlamak amacıyla ise Çift Disk Sinerji Testi uygulanmıştır.

Bizim yaptığımız 5 yıllık çalışma periyodunda yoğun bakım ünitelerinden 629 suş saptanmıştır. Saptanan bu suşların %15.2'si kan, %28.5'i trakeal aspirat, %23.7'si idrar, %24.1'i yara yeri, %1.7'si balgam, %4.8'i kateter, %2'si de sonda ucu kültürlerinden izole edilmiştir. Örneklerin servislere göre oranları ise; %35.1'i anestezi, %23.5'i dahiliye, %10.8'i kalp-damar, %2.5'i beyin cerrahisi, %16.7'si genel cerrahi, %10.2'si göğüs, %1'i çocuk servisi şeklindedir.

Çalışmamızda GSBL dağılımı (Toplam 629 suş için) yıllara göre 2004 %17, 2005 %21.8, 2006 %27.3, 2007 %18, 2008 %16.5 oranında gerçekleşti. Etkene göre dağılımı ise *E.coli* %13.3, *Klebsiella* %1.5, *Enterobacter* %0.4 ve *Pseudomonas* %3.8 oranında saptanmıştır.

Çalışmamızda; 2006 yılındaki GSBL artış sebebinin o yıl hastanede yapılan onarımdan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. 2007 ve 2008 yıllarındaki artışların sebebi ise hastanemizdeki yatak sayısının üç katına çıkmış olmasıdır. Yoğun bakım ünitelerindeki GSBL oranlarının düşürülmesi ve kontrol altına alınabilmesi için Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesinin daha etkin çalışması, kontrol periyotlarının sıklaştırılması gerektiği kanısına varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** GSBL, bakteri direnci, antibiyogram, yoğun bakım.

## SUMMARY

Intensive care units are sections which are hospitalized of patients who have serious illness and frequently applied invasive practices. In intensive care units, the reasons of high rate of infection are frequently performed invasive practices and a positive correlation between rate of equipment utilizations and hospital infections.

The purpose of this study is to determine the observing rate of ESBL positivity by year in our hospital and help for being taken necessary precautions. Antibiotic sensitivity was determined by using Kirby Bauer disc diffusion technique, and on the basis of CLSI criteria The double disk synergy test was applied for understanding the positivity of ESBL.

In studying period for 5 years, 629 bacterial species were isolated from blood, tracheal aspirat, urine, wound, sputum, catheter and catheter tip cultures in the intensive care units. The rate of the species was 15.2 %, 28.5%, 23.7%, 24.1%, 1.7%, 4.8% and 2% respectively. The rates of samples by service were 35.1% anesthesia, 23.5% internal medicine, 10.8% cardiovascular, 2.5% brain surgery, 16.7% general surgery, 10.2% thoracic surgery, 1% child service.

The distribution of ESBL by year were 17% in 2004, 21.8% in 2005, 27.3% in 2006, 18% in 2007 and 16.5% in 2008 in our study (for 629 bacterial species in total). The distribution according to factors were also 13.3% for *E.coli*, 1.5% for *Klebsiella*, 0.4% for *Enterobacter* and 3.8% for *Pseudomonas* respectively.

In our study; proportional increase in 2006 has been concluded due to maintenance of the hospital in that year. The reason of increases in 2007 and 2008, the number of beds have tripled in our hospital. To reduce ESBL rates in intensive care units and to can be controlled, it has been concluded that hospital infection control committee should work more effectively and control periods should be intensified.

**Key words:** ESBL, resistance of bacteria, antibiogram, intensive care unit.

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. YOĞUN BAKIM	3
2.2. BETA LAKTAMAZ	3
2.2.1. BETA LAKLAMAZLARIN SENTEZİ VE HÜCREDEKİ YERİ	3
2.2.2. BETA LAKLAMAZLARIN ETKİ MEKANİZMALARI	4
2.2.3. BETA LAKLAMAZLARIN SINIFLANDIRILMASI	4
2.2.4. BETA LAKLAMAZLARIN İSİMLENDİRİLMESİ	8
2.3. GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZLAR	9
2.3.1. GSBL TİPLERİ	10
2.3.2. GSBL' LERİN TANI YÖNTEMLERİ	12
2.3.3. KLAVULONİK ASİT İÇEREN KOMBİNASYON DİSKLERİN KULLANIMI	14
2.3.4. GSBL' LERİN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	15
2.3.5. GSBL PREVALANSI	16
3. MATERYAL VE METOD	19
3.1. ÖRNEK TOPLAMA	19
3.2. ÖRNEKLERİN SEÇİLMESİ	19
3.3. İDENTİFİKASYON	19
3.4. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ	21
3.5. ÇİFT DİSK SİNERJİ TESTİ	22
3.6. KULLANILAN BESİYERLERİ VE AYIRAÇLAR	22
3.7. PETRİ KUTULARININ HAZIRLANMASI	26
3.8. KAĞIT DİSKLER	26
3.9. DİSKLERİN YERLEŞTİRİLMESİ	28
3.10. PETRİ KUTULARININ İNKÜBE EDİLMESİ, İNHİBİSYON ZONLARININ ÖLÇÜLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	28
3.11. GSBL DENEYİ	28
4. BULGULAR	30

5. TARTIŞMA	33
6. KAYNAKLAR	39



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>AmpC</b>	:Ambler grup C
<b>°C</b>	:Celsius
<b>CLSI</b>	:Clinical Laboratory Standards Institute
<b>EDTA</b>	:Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
<b>EMB</b>	:Eozin Metilen Blue
<b>g</b>	:Gram
<b>GSBL</b>	:Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
<b>HCl</b>	:Hidroklorik asit
<b>İMVIC</b>	:İndol, Metil Red, Voges Proskauer, Sitrat
<b>IRT</b>	:İnhibitör direnci
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	:Potasyum dihidrojen fosfat
<b>K<sub>2</sub>HPO</b>	:Dipotasyum sülfat
<b>KNS</b>	:Koagülaz Negatif Stafilokok
<b>KOH</b>	:Potasyum hidroksit
<b>µg</b>	:Mikrogram
<b>MgSO<sub>4</sub></b>	:Magnezyum sülfat
<b>MHA</b>	:Mueller Hinton Agar
<b>MİK</b>	:Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
<b>ml</b>	:Mililitre
<b>mm</b>	:Milimetre

<b>MR/VP</b>	:Metil Red/Voges Proskauer
<b>MRKNS</b>	:Metisiline dirençli koagülaz negatif Stafilokok
<b>MRSA</b>	:Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>MSSA</b>	:Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>NaCl</b>	:Sodyum klorür
<b>NCCLS</b>	:National Committee of Clinical Laboratory Standards
<b>NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	:Monoamonyum fosfat
<b>PBP</b>	:Penisilin Bağlayan Protein
<b>pH</b>	:Hidrojen potansiyeli
<b>TSI</b>	:Three Sugar Iron

**TABLÖLAR**

<b>Tablo 2.1</b>	:Antibiyotiklerin Kullanıma Girmesi ve Beta Laktamaz Üretimi	6
<b>Tablo 2.2</b>	:Beta Laktamazların Sınıflandırılması	7
<b>Tablo 2.3</b>	:Bazı Ülkelerde K.pneumoniae ve E.coli' de GSBL Prevalansı	16
<b>Tablo 2.4</b>	:GSBL Enzimlerinin Coğrafik Dağılımı	17
<b>Tablo 2.5</b>	:GSBL Üreten Bakteri ile İnfeksiyon Riski	18
<b>Tablo 3.1</b>	:İMVİC Test Sonuçları	21
<b>Tablo 3.2</b>	:Kağıt Diskler ve Duyarlılıkları	27
<b>Tablo 3.3</b>	:GSBL Tarama Testleri	29
<b>Tablo 4.1</b>	:Bakterilerin Yıllara Göre Üremeleri	30
<b>Tablo 4.2</b>	:Kliniklere Göre Üreme	31
<b>Tablo 4.3</b>	:Üreyen Bakterilerin Klinik Materyallere Göre Dağılımları	32

## 1. GİRİŞ

Hastane içerisinde dirençli mikroorganizmaların ve hastane infeksiyonlarının görüldüğü birimler yoğun bakım üniteleridir. Bu birimlerde yatan hastalara uygulanan müdahaleler ve girişimler sebebiyle oluşan infeksiyonlar ve yüksek mortalite tüm dünyada sorun olmaya devam etmektedir (1). Nozokomiyal infeksiyonların (hastane infeksiyonu) oluşmasına sebep olan mikroorganizma kaynakları; diğer hastalar, hastane ortamı, sağlık çalışanları ve kendi florasıdır (2). Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinde giderek artan oranlarda sorun oluşturan patojenler ise nonfermentatif Gram (-) basillerdir. Özellikle yoğun bakım üniteleri için korkulacak boyuta ulaşan mikroorganizmalar; *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'dir (3). Nozokomiyal infeksiyon oluşturan etkenler arasında *Escherichia coli* ilk sırada, ikinci sırada ise *Klebsiella pneumoniae* yer alır ve nozokomiyal infeksiyonların % 3-17'sinden sorumludur (4, 5).

Yatan hastalarda nozokomiyal infeksiyonların prevalansının görülme oranının %6 olmasına rağmen bu oran, yoğun bakım ünitelerinde 5-10 kat artmaktadır. Nozokomiyal infeksiyonlarda, bütün infeksiyonların %15-20'si yoğun bakım ünitelerinde oluşmakta ve burada yatan hastalarda da %45 oranında nozokomiyal pnömoni ve sepsis görülmektedir. Nozokomiyal infeksiyonların %20'si yoğun bakım ünitelerinde olmasına rağmen hastanedeki yatak sayısının %5-10 kadarı bu ünitelerdedir. Üriner kateter, mekanik ventilasyon ve intravasküler alet kullanımı infeksiyon oranının yüksek olmasına sebep olan etkenler olarak kabul edilmektedir (6-8). Yoğun bakım ünitelerinde, tıbbi teknoloji ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen sepsis, hayatı tehdit eden önemli bir sorun olmayı sürdürmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm sebepleri arasında 13. sırada, yoğun bakım ünitelerinde ise 2. sıradadır (9).

Yoğun bakım üniteleri genellikle altta yatan ağır hastalığı bulunan hastaların yatırıldığı, invaziv girişimlerin sıkça uygulandığı birimlerdir (10). Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon hızının yüksek olmasının sebepleri arasında, sıklıkla uygulanan invaziv girişimler ve hastane infeksiyonları ile alet kullanım oranları arasında pozitif bir korelasyon olması yer alır. Yoğun bakım ünitelerinde kullanılan alet kullanım oranlarının değişken olması ile güncel bir sürveyans yöntemi olan, yoğun bakım ünitelerinde invaziv alet kullanımı ile ilişkili nozokomiyal infeksiyonların sürveyansı tercih edilmektedir (11).

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar, nozokomiyal infeksiyonlar yönünden önlem alınması; mortalite, morbidite ve yüksek maliyet artışına sebep olmalarıyla değerlendirilmesi gerekir (12).

Antibiyotik direnci, hem toplum hem de nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde başarısızlığa yol açmakta ve giderek büyük bir sorun haline gelmektedir. Klinik tedavilerde yeni antibiyotiklerin kullanılması ile bu ilaçlara karşı dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmıştır (13-15).

Beta laktam antibiyotiklerin etkilerinin azalması ve buna karşı gelişen direncin artmasının sebebi, tüm dünyada beta laktam antibiyotik kullanımının hızla yaygınlaşmasıdır (15). *Enterobacteriaceae* üyeleri ve diğer bakteriler için önemli direnç mekanizması, beta laktam antibiyotiklerini hidrolize eden ve etkisiz hale getiren beta laktamaz üretimidir. Yapılan araştırmalarda sayıları 350'ye ulanan beta laktamaz enzimlerinden 150 tanesinin GSBL (Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz) olduğu; bunların plazmidlerce kodlandıkları ve çeşitli yollarla bakteriler arasında aktarımlarının yapılabildiği saptanmıştır (16).

Beta laktamaz üretimini ve buna bağlı olarak beta laktam direncini belirlemek için rutin olarak uygulanan antibiyotik duyarlılık testleri doğru sonuç vermede yetersizdir. Bu testlerle laboratuvar ortamında beta laktam antibiyotiklere duyarlı oldukları gösterilen bazı *Enterobacteriaceae* suşlarıyla meydana gelen infeksiyonlarda tedavide başarısızlık ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple beta laktamazlara bağlı antibiyotik direncinin doğru olarak saptanması için *Enterobacteriaceae* suşlarında farklı yöntemler geliştirilmiştir (17).

Geniş spektrumlu beta laktamaz enziminin bakteriler tarafından üretilmesini çoklu direnç geni taşıyan plazmidler sağlamaktadır. (18).

Bu çalışmanın amacı; yoğun bakım ünitelerinde karşılaşılan direnç sorunlarının hastanemizde yıllara göre saptanma oranını belirlemek ve gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. YOĞUN BAKIM

Son yıllarda tıp ve teknoloji alanındaki hızlı gelişmelerle birlikte hastaların fizyopatolojileri hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olunması, durumu ağır ve herhangi bir tedavi yönteminin fayda sağlamayacağı fikriyle bakılan hastaların düzelebileceğini düşündürmüştür. Bu çok yönlü bakım ve cihazların, tedavide zorlanılan veya acil tedavi gerektiren hastalarda kullanılmaya başlanması, yoğun bakım kavramını ortaya atmış ve yoğun bakım hedeflerinin belirlenmesini sağlamıştır (19).

Yoğun bakım; tıbbın birçok dalıyla ilgili ve multidisipliner yaklaşım gerektiren, bir veya daha fazla organ yetersizliğinden dolayı ya da geçirdikleri cerrahi uygulamalar sebebiyle hayati bulguları tehdit altında bulunan hastaların bakım ve tedavisinin yapıldığı ünitelerdir. Yoğun bakıma ihtiyacı olan hastalar; mevcut hastane bakım ve tedavisinin yeterli gelmediği, organ ve sistem faaliyetlerinin kısmen veya tamamen yitirildiği, zehirlenme, travma, ağır bir hastalık veya operasyon gibi sebeplerden dolayı ölüm riski yüksek hastalardır. Böyle durumlarda hastalığı oluşturan temel tedavisinden evvel vital faaliyetlerin korunması veya tekrar sağlanması ilk amaçtır. Bu sebeple altta yatan hastalığın tedavisiyle birlikte sürdürülen yoğun bakım tedavisi prensipleri temel olarak aynıdır (20).

Günümüze kadar yoğun bakım kavramı değişim ve gelişim göstermiştir. Yoğun bakım pek çok yönüyle modern tıbbın diğer alanlarından ayrılır (21). Yoğun bakım dışındaki tıp alanları insan organizmasının ve tedavisinin bir kısmıyla ilgiliyken; yoğun bakım üniteleri birçok hastalık ve buna bağlı komplikasyonların birlikte bulunduğu hasta grubunun tedavisi ve bakımıyla ilgilidir (22, 23).

### 2.2. BETA LAKTAMAZLAR

#### 2.2.1. Beta laktamazların sentezi ve hücredeki yeri

Beta laktamazlar, plazmide bağımlı genler veya kromozomal genlerce sentezlenebilir. Antimikrobiyal direncin yayılmasında en önemli sebeplerden biri plazmitlerdir (24). Gram pozitif bakterilerde, ilaç inaktivasyonu için gerekli enzim fazla olduğundan beta laktamazlar ekzoenzim olarak hücre membranından dışarıya salgılanır. Gram negatif bakterilerde ise enzimin periplazmik alanda bulunmasından dolayı enzim az

miktarda olsa dahi sitoplazmik membrana bağlı penisilin bağlayan proteinlere ulaşmalarından önce antibiyotiklerin etkisiz hale getirilmesine sebep olur (25-28).

### **2.2.2. Beta laktamazların etki mekanizmaları**

Beta laktam antibiyotiklerin hedef molekülünün penisilin bağlayan proteinler (PBP) olduğunu Spratt 1975'te tanımlamıştır. Beta laktam antibiyotikler kovalan bağlarla bu moleküllere bağlanarak peptidoglikan sentezini inhibe eder ve bakteri üremesini engellerler. Bakteri sitoplazmik membranında bulunan PBP' ler, peptidoglikan sentezinde görev yapan; transpeptidaz, karboksipeptidaz veya glikozil transferaz yapısında olabilen enzimlerdir. (29-32).

Gram negatif bakteriler beta laktam antibiyotiklere karsı üç şekilde direnç geliştirirler (32, 33):

- 1-Beta laktamaz enzimleri sentezleyip beta laktam antibiyotiklerini parçalayarak,
- 2-Dış membrandan geçebilmek için gereken kanalların daralması veya kanal sayılarının azalması,
- 3-Beta laktam antibiyotiklerin bağlanarak etkilerini gösterdikleri PBP yapısında değişiklik yaparak antibiyotiğin bağlanmasının engellenmesidir.

Beta laktamazlar, antibiyotikleri hedef bölgesine erişmeden beta laktam halkasını hidrolize ederek etkisiz hale getirirler (26, 28, 30). Ayrıca, beta laktam halkasındaki amid bağlarını parçalarlar. Substratları olan antibiyotik ile karşılıklı etkileşim haline geçerek kompleks bir ara ürün oluştururlar. Daha sonra bu kompleks yapı, su ile hidrolize olur. Aktif enzim tekrar serbestleşir ve yeni beta laktam molekülleriyle etkileşime girer. Bu şekilde ağığa çıkan beta laktam antibiyotiklerin asidik deriveleri etkisiz hale gelir ve antibakteriyel özelliklerini kaybederler (32-34).

A, C ve D grubunda yer alan beta laktamazların aktif bölgelerinde serin aminoasidi bulunmaktadır. B grubundaki beta laktamazların aktif bölgesinde ise diğerlerinden farklı olarak çinko içeren enzimler bulunur (26, 28).

### **2.2.3. Beta Laktamazların Sınıflandırılması**

Penisilin geliştirilmesinden sonraki yirmi yıl içinde penisilinaz sentezleyen stafilokoklar tüm dünyada yayılmıştır. 1960'lardan sonra yarı sentetik penisilinler ve birinci kuşak sefalosporinlerin keşfedilmesi ile Gram negatif basillerde bulunan beta laktamazlar önemli bir direnç mekanizması haline gelmiştir. Beta laktam antibiyotiklerin

yaygın kullanımı sonucu farklı substrat özgülüğü gösteren çok çeşit ve sayıda beta laktamaz enzimi saptanmıştır.

Gram negatif basillerde bulunan beta laktamazlar, yirmi beş yıl kadar birkaç çeşit ile sınırlı kalmış, ancak 1978'ten sonra birçok yeni beta laktam antibiyotiğin kullanıma girmesi ile birlikte beta laktamazların sayısı ve çeşidinde ani bir artış gözlenmiştir (Tablo 2.1) (24, 35). Bu durum göz önüne alınarak beta laktamazların gruplandırılması gerekli görülmüş ve farklı zamanlarda birçok sınıflandırma şeması önerilmiştir (25, 35). Yaygın olarak kabul gören ilk sınıflandırma şeması 1960'larda Richmond ve Sykes tarafından önerilmiştir. Fakat zamanla bu şemada hatalar ve eksiklikler ortaya çıktığının fark edilmesiyle 1989'da Karen Bush tarafından değiştirilmiştir. Nükleotid dizilerine dayalı moleküler düzeydeki sınıflamanın ilk temellerini 1980 yılında Ambler yapmıştır.



**Tablo 2.1. Antibiyotiklerin kullanıma girmesi ve beta laktamaz üretimi (24, 35)**

<b>Antibiyotik dönemi</b>	<b>Antibiyotik</b>	<b>Ortaya çıkan beta laktamaz</b>	<b>Üreten Mikroorganizma</b>
Penisilin dönemi (1940-1960)	Penisilin G	Penisilinaz	<i>S.aureus</i> <i>E.faecalis</i>
Geniş spektrumlu penisilinler ve sefalosporinler (1960-1978)	Metisilin Oksasilin Ampisilin Sefalotin Karbemisilin Sefazolin	AmpC sefalosporinazlar Geniş spektrumlu beta laktamazlar	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P.aeruginosa</i>
Sefamisinler 3. kuşak sefalosporinler Aztreonam (1978-1986)	Sefoksitin Sefotaksim Piperasilin Sefaperazon Sefuroksim Seftriakson Seftazidim Aztreonam	GSBL (1983-Almanya)	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P.aeruginosa</i>
Karbapenemler (1985)	İmipenem	Metallo beta laktamazlar Karbapenemaz	<i>S. maltophilia</i> <i>S. marcescens</i>
(1984-1993)	Amoksisilin/klavulonat Tikarsilin/klavulonat Ampisilin/sulbaktam Piperasilin/tazobaktam	İnhibitör dirençli beta laktamazlar	<i>K.pneumoniae</i> <i>E.coli</i>

Günümüzde en sık kullanılan şemalardan biri olan sınıflama substrat profilleri ve beta laktamaz inhibitörlerine duyarlılık temel alınarak 1995 yılında Bush-Jacoby-Medeiros tarafından yapılmıştır. (Tablo 2.2) (25, 28, 34, 35).

**Tablo 2.2. Beta laktamazların sınıflandırılması (25, 28, 34, 35)**

Bush Jacoby Medeiros (1995)	Bush (1989)	Ambler (1980)	Richmond Sykes (1968-73)	Tercih edilen Substrat	Klavulonik asit etkisi	Örnek enzimler
1	1	C	Ia, Ib, Id	Sefalosporinler	-	Gram negatif bakterilerdeki AmpC enzimleri MIR-1
2a	2a	A	-	Penisilinler	+	Gram pozitif bakterilerdeki penisilinazlar
2b	2b	A	III	Penisilinler Sefalosporinler	+	TEM-1 TEM-2 SHV-1
2be	2b	A	-	Penisilinler Dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler Monobaktamlar	+	TEM 3-26 SHV 2-6 <i>K.oxytoca</i> K1
2br	-	A	-	Penisilinler	+ -	TEM 30-36 TRC-1
2c	2c	A	II, V	Penisilinler Karbemisilin	+	PSE-1 PSE-3 PSE-4
2d	2d	D	V	Penisilinler Kloksasilin	+ -	OXA 1-11 PSE-2
2e	2e	A	Ic	Sefalosporinler	+	İndüklenebilir sefalosporinazlar ( <i>Proteus vulgaris</i> )
2f	-	A	-	Penisilinler Sefalosporinler Karbapenemler	+	Sme-1 ( <i>Serratia marcescens</i> )
3	3	B	-	Karbapenemler dahil bir çok beta laktam	-	L1 ( <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> )
4	4	-	-	Penisilinler	-	Penisilinaz ( <i>Pseudomonas cepacia</i> )

### **Grup 1 (Ambler C Sınıfı) Beta Laktamazlar**

Bu grupta bulunan enzimler beta laktamaz inhibitörlerine dirençlidir ve genellikle kromozomal genler tarafından kodlanırlar. Bu şekilde kromozomal olarak kodlanan enzimlerin sentezi, bakteri beta laktam antibiyotikle karşılaştığında sayısı çok fazla artabilir. Bu tür enzimlere indüklenebilen beta laktamazlar da denmektedir. Birinci grup enzimler daha sık olarak *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa*' da bulunmaktadır (14, 33, 36, 37).

### **Grup 2 (Ambler A Sınıfı) Beta Laktamazlar**

Bu gruptaki enzimler plazmid tarafından taşınan genler tarafından kodlanmaktadır. Plazmidlerin bakteriden bakteriye geçebilme özelliklerinden dolayı, bu tip enzimler yayılabilmektedir. 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 genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar ortaya çıkmıştır. Grup 2 enzimler klavulonik asit, sulbaktam, tazobaktam gibi beta laktamaz inhibitörleri tarafından etkisiz hale getirilebilir (33, 37).

### **Grup 3 (Ambler B Sınıfı) Beta Laktamazlar**

Grup 3 beta laktamazlar karbapenemleri inaktive eden metallo beta laktamazlardır. Aktiviteleri için çinko iyonlarına gereksinim duyarlar ve klavulonik aside direnç gösterirler. Bu grup enzimler *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacteroides fragilis* ve *P.aeruginosa*' da bulunmaktadır (33, 37).

### **Grup 4 Beta Laktamazlar**

Diğer üç gruba dahil edilemeyen *Burkholderia cepacia*' nın ürettiği penisilinaz gibi enzimleri içerirler (33, 37).

#### **2.2.4. Beta Laktamazların İsimlendirilmesi**

Beta laktamazların isimlendirilmesindeki farklı yaklaşımlar, bu enzimleri göründüklerinden daha karmaşık bir hale getirmiştir. Bazı enzimler tercih ettikleri genlerine göre (Amp-C, CepA), substratlara göre (CARB, FUR, IMP, OXA), biyokimyasal özelliklerine göre (SHV, NBC), suşlara göre (P99), izole edildikleri bakterilere göre (AER,

PSE), 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, ancak daha sonra SHV-1 enziminin aktif bölgesinin sülfidril değil, serin hidroksil olduğu anlaşılmıştır. Yine bu 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 (inhibitor rezistan) gibi tanımlayıcı isimler verilmiş ve bu da bir karmaşaya yol açmıştır. Bu konuda tavsiye edilen ise, TEM'den köken alan tüm enzimlerin TEM 26, TEM 43 gibi numara ile belirtilmesidir (25, 27, 28, 38).

### 2.3. GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZLAR

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL), aktif bölgelerinde serin içermektedirler. Sefamisinler hariç tüm sefalosporinleri, penisilinleri ve aztreonamı hidrolize edebilen enzimlerdir.

Grup 2b'de yer alan ve penisilin türevleri ile dar spektrumlu sefalosporinleri parçalayan enzimlere göre daha geniş spektrumlu oldukları için bu şekilde adlandırılmaktadırlar (35, 39, 40)

Bu enzimler, Bush-Jacoby-Medeiros grup 2be ve 2d'de, Ambler'in moleküler sınıflamasında ise grup A veya grup D içinde yer almaktadır. Sefamisinler ve karbapenemler GSBL'lerden etkilenmezler. Bu enzimler çoğunlukla bakteri suşları ve türleri arasında geçebilen büyük plazmidlerde kodlanmaktadır. GSBL'ler klavulonik asit, tazobaktam ve daha az oranda sulbaktam gibi beta laktamaz inhibitörlerine duyarlıdırlar. (39-41). GSBL'ler başta *K.pneumoniae* olmak üzere, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Shigella dysenteriae*, *Serratia marcescens*, *P.aeruginosa*, *B.cepacia* gibi birçok Gram negatif bakteride bulunabilmektedir (40-43).

GSBL'lerin aktif bölgelerinde köken aldıkları enzimlerden 1-7 aminoasitte değişiklik bulunmaktadır. Oluşan en önemli farklılık spektrumu genişletenlerin yapmış olduğu farklılıklardır. Bunlar aktif bölgenin genişlemesiyle enzimin oksiimino yan zincirini içeren beta laktamlar ile etkileşime girmesini sağlamaktadır. Sonuç olarak GSBL'ler, köken aldıkları TEM-1, TEM-2, SHV-1 enzimlerinden farklı olarak, oksiimino

grubu içeren beta laktamları (seftazidim, sefotaksim, seftriakson, sefuroksim ve aztreonam) hidroliz edebilmektedir. Bazı aminoasit değişiklikleri de GSBL'lere farklı substrat özgüllüğü sağlamaktadır (41).

### 2.3.1. GSBL Tipleri

GSBL'ler iki gruba ayrılabilir.

1-TEM ve SHV türevleri

2-TEM ve SHV dışı GSBL'ler

TEM ve SHV türevi enzimler, TEM-1, TEM-2, SHV-1 gibi enzimlerden nokta mutasyonu ile köken almış, geniş spektrumlu beta laktamları hidrolize edebilen enzimlerdir (28, 39, 40).

Son zamanlarda beta laktamazların sayısının oldukça arttığı ve klinik açıdan önemli yeni enzim tiplerinin tanımlandığı gözlemlenmektedir. Günümüzde SHV türü beta laktamazların sayısı 60'ı, TEM türevi beta laktamazların sayısı 130'u geçmiştir (39).

### CTX-M Grubu

İlk CTX-M beta laktamaz 1989 yılında Almanya'da *E.coli*'de bildirilmiş, o tarihten bugüne kadar *Salmonella spp.* başta olmak üzere bir çok *Enterobacteriaceae* türünde saptanmış ve 1995 yılından itibaren büyük bir artış göstermiştir. Günümüzde CTX-M ailesinde 40 enzim bulunmaktadır. CTX-M-14, CTX-M-3, CTX-M-2 bu grupta en yaygın olan enzimlerdir. Bu enzimler hem insanlarda hem de sağlıklı hayvanlarda izole edilmişlerdir. Yayılmaları hem plazmid hem de hareketli genetik elementlere bağlıdır. CTX-M enzimleri çoğunlukla hastane infeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmalarda bulunmaktadır, ancak SHV ve TEM enzimlerinden farklı olarak *Vibrio cholerae*, tifo dışı *Salmonella* ve *Shigella spp.* gibi toplumdaki infeksiyon etkenlerinde de bildirilmektedir (39-41, 44).

Son yıllarda GSBL'lerin arasına yeni bir grup katılmıştır. CTX-M olarak tanımlanan bu grup beta laktamazlar substrat olarak sefotaksimi tercih etmektedir. Seftazidimi bir miktar hidroliz etmekle birlikte klinikte direnç yol açacak kadar önemli değildir. Bu enzimlerin önemli bir özelliği de bunlara karşı tazobaktamın inhibitör etkisinin klavulonik asit ve sulbaktama göre fazla olmasıdır (39-41, 44).

### **SHV Grubu**

SHV grubu enzimlerin öncüsü olan SHV-1 enzimi en sık *K.pneumoniae*'da bulunmaktadır ve bu türde plazmid kökenli ampisilin direncinin %20'sine sebep olmaktadır.

SHV türü enzimlerin geniş spektrumlu ilk türevi 1983 yılında bulunmuş ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır. SHV grubu enzimler *K.pneumoniae*'dan başka *Citrobacter diversus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa*'da bildirilmiştir (39-41, 44).

### **TEM Grubu**

TEM grubu beta laktamazlar, *E.coli* ve *K.pneumoniae* basta olmak üzere *Enterobacter aerogenes*, *M.morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri* ve *Salmonella spp.* gibi *Enterobacteriaceae* üyelerinde sık bulunmaktadır ve daha nadir olarak *P.aeruginosa*'da bildirilmiştir (39-41, 44).

TEM-1 Gram negatif bakterilerde en sık bulunan enzimdir ve ampisiline dirençli *Escherichia coli*'lerin %90'ında dirençten bu enzim sorumludur. TEM-1 ve onun kimyasal benzeri TEM-2 enzimleri dar spektrumlu enzimlerdir; penisilin ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize edebilir ancak oksiiimino-sefalosporinlere karşı aktiviteleri yoktur. GSBL fenotipi gösteren ilk TEM türevi TEM-3'tür ve 1987 yılında bildirilmiştir. O günden başlayarak TEM grubu beta laktamazların sayısı ve çeşidinde büyük bir artış gözlenmiştir. TEM enziminde oluşan aminoasit değişiklikleri sonucunda GSBL'lerin fenotiplerinde önemli değişiklikler olmakta, örneğin belirli oksiiimino-sefalosporinleri hidroliz etme özellikleri veya izoelektrik noktaları değişebilmektedir (39-41, 44).

### **OXA Grubu**

OXA grubu enzimler Ambler grup D'de yer alan ve daha çok *P.aeruginosa*'da bulunan GSBL'lerdir. Bu enzimlerin OXA-1'den OXA-10'a kadar olanları dar spektrumlu enzimlerdir. TEM ve SHV türevlerinde olduğu gibi aminoasit dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oksiiimino-sefalosporinleri hidroliz edebilen geniş spektrumlu enzimler haline gelmişlerdir (40, 41).

Geniş spektrumlu OXA enzimlerinden ilki OXA-11 enzimidir ve Türkiye'de izole edilen bir *P.aeruginosa* suşunda bulunmuştur. Daha sonra yine dünyada ilk kez OXA-14, OXA-15, OXA-16, OXA-17 beta laktamazları Türkiye'de izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında tanımlanmıştır (40, 41). Bu enzim genlerinin çoğunluğu plazmid, transpozon veya integron kontrolündedir. OXA enzimleri içinde OXA-20, OXA-23, OXA-24 gibi yeni

tanımlanan enzimler karbapenemaz aktivitesi göstermektedir, bunlar GSBL değildir (40, 41, 44, 45).

### **İnhibitörlere Dirençli Beta Laktamazlar**

İnhibitörlere dirençli olan beta laktamazların üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize edememelerine rağmen TEM ve SHV türü enzimlerden köken aldıkları için GSBL'lerle birlikte ele alınmaktadırlar. Beta laktamaz inhibitörlerinin klinikte kullanılmaya başlandıktan sonra 1997 yılından itibaren bazı amoksisilin-klavulonik aside dirençli *E.coli*'ler bildirilmeye başlanmıştır.

Günümüzde inhibitörlere dirençli enzimlerin (IRT) sayısı 22 civarındadır. IRT'ler en sık olarak *E.coli* de bulunmakla birlikte *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *Proteus mirabilis* ve *Citrobacter freundii*'de de bildirilmektedir (15, 37, 40, 41).

### **Diğer GSBL'ler**

Son yıllarda TEM, SHV, OXA veya CTXM gibi beta laktamazlardan köken almamış genişlemiş spektrumlu bazı enzimler bildirilmeye başlanmıştır. Bu enzimlerden biri de PER-1 enzimidir. Bu enzim *Pseudomonas aeruginosa* suşunda bulunmuş kromozomal bir enzim olarak bildirilmiş ve ilk kez Fransa'da bir Türk hastadan izole edilmiştir.

Kısa bir süre sonra Türkiye'de 14 *P.aeruginosa* suşunda bulunan GSBL'nin PER-1 olduğu belirlenmiş ve ilk kez plazmid kontrolünde olduğu gösterilmiştir. Daha sonra İstanbul'da *Salmonella spp*'lerde de gösterilmiştir. İzolatların seftazidime çok dirençli olmasına karşın piperasilin için daha düşük bir direnç göstermesi PER-1 enzimi içeren *P.aeruginosa*'nın en belirgin özelliğidir. Bu enzimler klavulonik asit ve tazobaktama duyarlıdır. VEB-1 enzimi ilk kez Vietnam'da bir *E.coli* suşundan daha sonra Tayland'da bir *P.aeruginosa* suşundan elde edilmiştir (40, 41). PER-1, PER-2, VEB-1, CME-1, TLA-1 enzimleri %50 homoloji göstermektedir ve oksimino-sefalosporinlere özellikle seftazidime ve aztreonama etkilidirler. CME-1 enzimi bir *Chryseobacterium meningosepticum* suşundan, TLA-1 bir *E.coli* suşundan elde edilmiştir. (40, 41, 46, 47).

### **2.3.2. GSBL'lerin Tanı Yöntemleri**

GSBL üreten etkenlerle infekte hastalara geniş spektrumlu beta laktam ajanların uygulanması genel olarak tedavi başarısızlığıyla sonuçlanmaktadır. Bu sebeple klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının bu tip enzimleri saptamak için geliştirilmiş standart tarama ve doğrulama testlerini uygulaması ve sonuçları doğru yorumlaması gerekmektedir (39).

GSBL üreten suşların rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, eski=NCCLS), sefalosporinlere duyarlı görünseler bile bütün sefalosporinler, penisilinler ve aztreonama dirençli olarak bildirilmesini önermektedir. Yanlış GSBL negatif bildirimler tedavi başarısızlığına, yanlış pozitif bildirimler ise günümüzde en etkili ve en önemli tedavi seçeneği olan karbapenemlere karşı direnç gelişimine, maliyet artısına, aynı zamanda yol açacaktır (48, 49).

GSBL'si bulunan veya bulunmayan bakterilerle gelişen infeksiyonlar mortalite, morbidite ve sağlık giderleri açısından karşılaştırıldığında, uygulanan ilk tedavi olarak karbapenemlerin kullanıldığı hastalar haricinde kalan ve GSBL üreten suşlarla gelişen infeksiyonlarda; yatış süresinin daha uzun, mortalitenin ve sağlık giderlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (44).

Tarama ve doğrulama testleri, rutin laboratuvarlar için tanımlanmış GSBL saptama yöntemleridir. GSBL tiplerinin belirlenmesi için bu iki testin dışında araştırma laboratuvarlarında uygulanan tanımlama yöntemleri de bulunmaktadır (44, 50).

#### **GSBL Tarama Testleri**

*E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* izolatlarında GSBL üretiminin taranması ve doğrulanması için CLSI, standartlar geliştirmiştir. Disk difüzyon veya dilüsyon yöntemleriyle sefotaksim, seftriakson, seftazidim, aztreonam veya sefpodoksime karşı duyarlılığın azaldığının saptanması halinde CLSI önerilerine göre doğrulama testleri uygulanmalıdır. Doğrulama testleri, inhibisyon zonlarının daraldığı veya MİK değerlerinin yükseldiği durumlarda da yine yapılmaktadır (48).

#### **GSBL Doğrulama Testleri**

Klavulonik asit ve indikatör olarak sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanan fenotipik doğrulama testleri bulunmaktadır. Fenotipik testler, GSBL'leri beta laktamaz inhibitörlerinden etkilenmeyen Amp-C tipi enzimlerden ayırt etmektedir.

Doğrulama amacıyla değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler; çift disk sinerji yöntemi, klavulonik asit içeren kombinasyon disklerinin kullanımı, E-test stripleri ile MİK' in saptanması, üç boyutlu yöntem, inhibitörle güçlendirilmiş disk difüzyon testi, minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) saptandığı dilüsyon yöntemleri gibi yöntemlerdir (40, 44, 48).



### 2.3.3. Klavulonik Asit İçeren Kombinasyon Disklerinin Kullanımı:

Klavulonik asit içeren diskler, CLSI önerilerine göre laboratuarda hazırlanabilmekte ya da ticari olarak bulunmaktadır. Bu durumda hem klavulonik asit içeren hem de içermeyen seftazidim ve sefotaksim diskleri kullanılır. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon, klavulonik asit içermeyen disk etrafındaki zona kıyasla  $\geq 5$  mm daha genişse, GSBL üretimi açısından izolat pozitif kabul edilir (44, 48, 51).

#### Çift Disk Sinerji Yöntemi:

Bu yöntemde disk difüzyon kurallarına göre test edilecek izolat, agar yüzeyine yayılır. Plağa aralarındaki uzaklık 30 mm olacak şekilde seftazidim, sefotaksim, seftriakson, aztreonam veya sefpodoksim, bu disklerin ortasına ise bir amoksisilin klavulonik asit(AMC) diski yerleştirilir. Sefalosporin veya aztreonam etrafındaki inhibisyon zonunun inkübasyondan sonra AMC diskinde doğru genişlemesi veya arada bakteri üremeyen bir sinerji alanının bulunması, GSBL varlığına işaret eder (40, 44, 52).

Doğrulama ile ilgili testlerde, kromozomal ve indüklenebilir Amp-C enzimi üreten türlerde güçlükler bulunmaktadır (53, 54). Klavulonik asit, Amp-C tipi beta laktamazları indüklediğinden, klavulonik asit yanındaki beta laktamazın etkinliğini artırmaktan ziyade azaltmakta ve bu durumda da GSBL varlığına bağımlı sinerji ortadan kalkmaktadır. Amp-C üreten türlerde klavulonik asit yerine Sulbaktam ve tazobaktam gibi sülfonlarla indüksiyon olmadığı için bu ajanlar kullanılabilir. Sefepim, Amp-C tipi beta laktamazlardan minimal düzeyde etkilendiğinden bu tip enzimleri üreten suşlarda GSBL saptanmasında üçüncü kuşak sefalosporinlere kıyasla daha güvenlidir. Amp-C tipi beta laktamaz üreten suşlarda sefoksitine karşı direnç görülmesi GSBL ayırımında kullanılacak bir parametredir (54).

#### Sulandırma Yöntemleri:

GSBL pozitifliğinin belirlenebilmesi için beta laktamaz inhibitörlerinin varlığında, sefalosporin direnç düzeylerindeki azalmanın gösterilmesi için ayrıca standart mikrodilüsyon yöntemi de kullanılabilir. Bu durumdan yola çıkılarak hem tek başlarına hem de klavulonik asit (4 $\mu$ g/ml) varlığında sefotaksim ve seftazidim MİK değerleri saptanır. Klavulonik asit varlığında GSBL göstergesi, MİK değerlerinde  $\geq 3 \log 2$  (8 kat) azalma olarak kabul edilir (40, 44, 48).

### **GSBL E-Test Stripleri**

Klavulonik asit varlığında MİK değerlerinde azalmayı gösteren bir başka yöntem de GSBL E-test stripleridir. Bu yöntemde kullanılan stripler, bir ucunda seftazidim diğer ucunda seftazidim ve klavulonik asit olacak şekilde hazırlanmıştır. Seftazidim/sefotaksim-klavulonik ve seftazidim/sefotaksim asit MİK değerleri birbiriyle oranlandığında, MİK değerinde sekiz kat azalma olması GSBL varlığını gösterir (40, 44).

### **2.3.4. GSBL'lerin Epidemiyolojik Özellikleri**

GSBL enzimleri tüm dünyada hastane infeksiyonlarında içerisinde önemli bir sorun oluşturmaktadır ve ayakta tedavi edilen hastalarda bile görülme sıklığı her geçen gün artmaya başlanmıştır. GSBL diğer beta laktamazlar ile birlikte de bulunabilmektedir (55, 56).

GSBL *Enterobacteriaceae* üyelerinin birçoğunda görülse de en sık *K.pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E.coli*' de saptanır (57-60).

*Klebsiella spp* yüzeyler üzerinde uzun süre kalarak çapraz infeksiyonlara sebep olabilirler ve kapsülleri olması nedeniyle kuruluğa daha dirençlidirler. Bu bakteriler, GSBL kodlayan plazmidler aracılığıyla farklı suşlar arasında direnç genleri transfer edilerek veya kendi arasında değişik yollarla yayılabilir.

GSBL taşıyan plazmidlerin büyüklüğü 100 kb veya daha büyük olabilmektedir. GSBL genlerini taşıyanlar aynı zamanda aminoglikozid, kloramfenikol, tetrasiklin ve sülfonamid direnç genlerini de taşıyabilmektedir. Birçok merkezde GSBL salgınlarının bu plazmidlerin yayılması veya klonunun yayılması ile oluştuğu bildirilmiştir.

Ara sıra GSBL' yi kodlayan genler transpozon ve integronlara yerleşip bakteriler arasında kolayca yayılabilirler. Bazen bu yayılmanın yoğunluğunun fazlalığından hastanede yatan hastaların üçte biri GSBL üreten suşlarla infekte veya kolonize olurlar. GSBL üreten suşlar hastaların alt gastrointestinal sisteminde yoğun bir şekilde kolonize olur ve hastalar arasında sağlık personelinin elleri ile nakledilerek salgınlara yol açar. Bazı salgınlar ise termometre ve ultrason jeli gibi tıbbi araçlar ve gereçler aracılığıyla olmaktadır (57-61).

### **2.3.5. GSBL Prevalansı**

GSBL' nin saptanması ve rapor edilme yöntemlerinin yetersizliğinden dolayı GSBL üreten mikroorganizmaların sıklığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Hasta, hastanın bulunduğu ünite ve hastane ile coğrafik bölge ve ülke gibi değişik seviyeler göz önünde

bulundurularak GSBL epidemiyolojisi değerlendirilmelidir. Prevalans belirlenirken hastaneler arası farklılıklar olduğundan seçilen hastaneler de önem kazanmaktadır. GSBL sıklığının artışı bütün dünyada bilinen bir gerçektir. Avrupa ülkelerinde GSBL oranları açısından ciddi farklılıklar görülmektedir. Örneğin kuzey ülkelerinde GSBL prevalansı %1,5 civarında iken, Polonya, Rusya ve Türkiye gibi ülkelerde ise bu oran %39-47 civarındadır (Tablo 2.3) (62, 63).

**Tablo 2.3. Bazı ülkelerde *K.pneumoniae* ve *E.coli*' de GSBL prevalansı (62, 63)**

ÜLKE	ÇALIŞMA/YILI	<i>K.pneumoniae</i> GSBL(%)	<i>E.coli</i> GSBL(%)
Avrupa	SENTRY 1997 1999	22,6	5,3
İtalya	2002	20,5	1,2
İspanya	EARSS 2001	-	1,5
Fransa	1996 2000	11,4	-
Hollanda	1997	<1	<1
Uzakdoğu ülkeleri	2002	25,2	10,1
Türkiye	Lelebicioğlu:1999	55,5	15,5
	Durmaz:2001	48,8	1,1
	Özakın:2003	73,3	12,4

GSBL tipleri de farklı dağılım özellikleri göstermektedir. GSBL tipleri ve coğrafik dağılım özellikleri tablo 2.4.' de sunulmuştur (62, 63).

**Tablo 2.4. GSBL enzimlerinin coğrafik dağılımı (62, 63)**

<b>GSBL türleri</b>	<b>Coğrafik dağılımı</b>
TEM ve SHV	Tüm dünyada yaygın
İnhibitör dirençli TEM	Tüm dünyada yaygın
PER	Türkiye, Güney Amerika
OXA	Türkiye
CTX-M	Tüm dünyada yaygın

Gelişen infeksiyonlarda bağımsız risk faktörlerini belirlemek için GSBL üreten mikroorganizmalarla birçok çalışma yapılmıştır. Uzun süreli hastanede kalma, yoğun bakım ünitesinde yatma veya daha önceden de hastanede kalma ve uzun süreli 3. kuşak sefalosprin kullanımı en sık gelişen risk faktörleridir. GSBL üreten suşlarla infeksiyon için tanımlanmış risk faktörleri Tablo 2.5.' de verilmiştir (58-61).

**Tablo 2.5. GSBL üreten bakteri ile infeksiyon riski (58-61)**

<b>Risk Faktörleri</b>	
<b>Hastanın yattığı ünite</b>	<b>Yabancı materyal ve invaziv girişimler</b>
Yoğun bakım	Santral venöz katater
Cerrahi ünite	Sonda
Pediyatrik ve yenidoğan üniteleri	Entübasyon ve mekanik ventilasyon
Rehabilitasyon üniteleri	Trakeostomi
Bakım evleri	Gastrostomi, jejunostomi tüpü
Onkoloji üniteleri	Onkoloji üniteleri
<b>Aldığı tedavi ve süre</b>	<b>Hasta ve altta yatan hastalık</b>
Uzun süreli antibiyotik	İleri yaş
3.kuşak sefalosporin kullanımı	Yaş 12 haftadan küçük olması
Aminoglikozid kullanımı	Düşük doğum ağırlığı
Uzun süreli hastanede kalış	Malign hastalık
Uzun süreli yoğun bakımda kalış	Kalp yetmezliği
	Diabet
	Acil abdominal cerrahi girişim
	Bağırsak kolonizasyonu
	Safra yolu hastalığı

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1.Örnek Toplama

Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi 2004-2008 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan kan, idrar, balgam, trakeal aspirat, kateter, sonda ucu ve yara yerinden örnekler alınarak inceleme yapıldı.

#### 3.2. Örneklerin Seçilmesi

İdrardan, kandan, yara yerinden, kateterden, sonda ucundan, trakeal aspirattan, boğaz ve balgamdan örnekler alınarak, EMB (Oxoid CM0069) agara ekildikten sonra 37°C'lık etüve 24 saat boyunca inkübasyona bırakılmıştır. Kolonilerin koloni morfolojileri ve koloni sayıları EMB (Oxoid CM0069) agarda üretilerek incelenmiştir. EMB (Oxoid CM0069) agarda laktoz pozitif metalik yeşil renk veren koloniler şüpheli kabul edilmiştir. Laboratuara gelen özellikle idrar kültürlerinde koloni sayısı 50000'den fazla olan örnekler değerlendirmeye alınmış ve bu örneklerin gram boyamaları yapılarak gram (-) basil oldukları görülmüştür.

#### 3.3. İdentifikasyon

Şüpheli koloniler alınarak tek koloni oluşturmak amacı ile EMB (Oxoid CM0069) agara pasajlanmıştır. 24 saatlik inkübasyon sonucunda saf koloniler TSI (Oxoid CM0277, UK) agara ekilmiş ayrıca İMVİC testine alınmışlardır. Daha sonra Mio medium (Difco TM 273520) besiyerine ve üreli agara (Christensen agar base, Oxoid CM0053) ekilerek adlandırılma yapılmıştır. TSI (Oxoid CM0277, UK) agara iğne öze yardımıyla alınan saf koloni, besiyerinin dik kısmına batırılarak ekilmiş, yatık kısmının yüzeyine de zikzaklar çizilerek ekim yapılmıştır. Sonuçlar 37°C' da bir gün inkübasyonda bekletildikten sonra değerlendirilmiştir. TSI besiyeri bakterilerin glikoz, laktoz ve sükroz üzerindeki etkilerini ve H<sub>2</sub>S oluşturup oluşturmadıklarını belirlemeye yöneliktir. Glikozu fermente edip, laktozu ve sükrozu parçalayamayan bakteriler dipte sarı, yatık alanda kırmızı renk oluştururlar. Dipte ve yatık alanda sarı renk oluşmuşsa, bakterinin laktozu veya sükrozu ya da her ikisini de fermente edebildiği anlaşılır. Fermantasyon esnasında gaz oluşturması besiyerinin içinde gaz kabarcıkları ya da besiyerinin parçalanmasının görülmesi ile anlaşılır. (64-66) İMVİC test grubu; İndol, Metil Kırmızısı, Voges Proskauer ve Sitrat testlerinden oluşur. İğne öze yardımıyla alınan şüpheli bakteri kolonisi İndol testi için triptofanlı besiyerine (Oxoid CM87) ekilmiştir. Daha sonra Metil Kırmızısı ve Voges

Proskauer testleri için de glikoz fosfatlı besiyelerine ve Sitrat (Oxoid BO0379) besiyerine ekilmiştir. İndol testinde, bir gece 37°C'daki inkübasyon sonunda bakteri triptofonaz enzim aktivitesine sahipse Kovaks ayırıcı damlatıldığında (2ml'ye 5 damla) indol halkası oluşturur. Halka kırmızı renkteyse indol testi pozitif, sarı renkteyse negatif olarak değerlendirilmiştir. *E.coli* için indol testi pozitif, Klebsiella türleri için negatif, Enterobacter için negatif, Proteus için pozitifdir (66).

Metil kırmızısı testinde bakteriler glukoz fosfatlı besiyerinde 48 saatlik inkübasyon sonunda glukozu kullanarak, karışık asit fermantasyon son ürünleri nedeniyle pH 4.5'un altında asit oluşturduysa besiyerine metil kırmızısı damlatıldığında (2,5ml'ye 5 damla) besiyerinin rengi kırmızıya döner. Besiyeri kırmızı ise pozitif, sarı kalmışsa negatif olarak değerlendirilmiştir. *E.coli* için metil kırmızısı testi pozitif, Klebsiella ve Enterobacter türleri için negatif, Proteus için pozitifdir (66). Voges-Proskauer testinde glikoz fosfatlı besiyerinde 48 saatlik inkübasyon sonunda glukoz fosfattan asetil metil karbinol oluşturmuşsa alfa-naftol (2,5ml'ye 6 damla) ve potasyum hidroksit (2damla) damlatıldığında besiyeri yaklaşık 20 dakika sonra kırmızıya dönüşür. Kırmızı pozitif, sarı renkte kalmışsa negatif değerlendirilmiştir. *E.coli* ve Proteus için Voges Proskauer testi negatif, Klebsiella ve Enterobacter türleri için pozitifdir (66). Sitrat testinde bakterinin karbon kaynağı olarak sitratı kullanıp kullanmadığına bakılmaktadır. Besiyeri içinde bromtimal mavisi bulunmaktadır. Besiyerinin yeşilden maviye dönmesi bakterinin sitratı kullanması anlamına gelir ve test pozitifdir. Renk değişimi olmazsa test negatifdir. Sitrat testi *E.coli* ve Proteus için negatif, Klebsiella ve Enterobacter türleri için pozitifdir (66).

**Tablo 3.1. *E.coli*, *Enterobacter*, *Proteus* ve *Klebsiella* türleri için İMVİC test sonuçları**

İMVİC test grubu	Bakteriler			
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Proteus</i>
İndol	+	-	-	+
Metil kırmızısı	+	-	-	+
Voges Proskauer	-	+	+	-
Sitrat	-	+	+	-

İzole edilen bakteriler üreli (Christensen agar base, Oxoid CM0053) agara ekilmişlerdir. Besiyeri 35°C'da 18-24 saat inkübasyon sonucunda değerlendirilmiştir. İzole edilen bakteriler Mio medium (Difco TM 273520) besiyerine ekilmişlerdir. İğne öze yardımıyla alınan saf koloni besiyerine dik bir şekilde tek bir hatta batırılıp çekilmiş 37°C'de bir günlük inkübasyon sonucunda besiyeri değerlendirilmiştir. Değerlendirme yapılmadan önce besiyeri üzerine 2-3 damla kadar kovaks ayırıcı damlatılmıştır. Bu besiyeri bakterilerin hareket özelliklerini, ornitini kullanmalarını test etmektedir. Ayrıca damlatılan kovaks ayırıcı ile indol testi yapmaktadır (67).

#### 3.4. Antibiyotik Duyarlılık Testi

*E.coli*, *S.aureus*, *C.albicans*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, MRSA, *Klebsiella* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları Kirby Bauer Disk Diffüzyon Tekniği ile CLSI kriterleri esas alınarak incelenmiştir. 22 g toz Mueller Hinton Agar (MHA, Oxoid CM0337) 1000 ml' ye distile su ile tamamlanıp 121 °C ' de 15 dakika otoklavlanarak 12 mm' lik plaklara 20'şer ml dağıtılmıştır. Bakterilerin 0,5 McFarland eşeline uygun süspansiyonları hazırlanmış ve plaklara ekimleri yapılmıştır. Ekilen plaklara trimetoprim/sulfametoksazol (SXT, 1,25/23,75 µg), sulbaktam/ampisillin (SAM, 10/10 µg), amoksisilin/klavulanikasit (AMC, 10/20 µg), siprofloksasin (CİP, 5 µg), aztreonam (ATM, 30 µg), seftriakson (CRO, 30 µg), seftazidim (CAZ, 30 µg), sefepim (FEP, 30 µg ) gentamisin (CN, 10 µg), amikasin (AK, 30 µg), piperasillin/tazobaktam (TZP, 10/1:110 µg), imipenem (İMP, 10 µg) (Oxoid UK) antibiyotik diskleri yerleştirilmiştir. 37°C' da 18 saat inkübasyona bırakılmıştır.



İnkübasyon sonunda zon çapları ölçülerek CLSI kriterlerine göre duyarlı (S), orta duyarlı (I), dirençli (R) olarak değerlendirilmiştir (68)

### 3.5. Çift Disk Sinerji Testi

0,5 McFarland' a uygun süspansiyonlar hazırlanmış ve bakteriler mueller hinton agar (Oxoid CM0337)' a ekilmiştir. Plağın ortasına amoksisilin/klavulanikasit (1/2, 30 µg), etrafına bir disk merkezinden diğer disk merkezine uzaklığı 30 mm olacak şekilde, aztreonam (30 µg), seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg) diskleri yerleştirilmiştir. Zon çaplarının küçük olduğu dirençli suşlarda CLSI kriterlerine uygun olarak diskler arası uzaklık 25 mm, 20 mm, 15 mm olacak şekilde yaklaştırılarak test tekrarlanmıştır. Daha sonra plaklar 37°C'de 18 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda zon çapları ölçülerek amoksisilin/klavulanikasit (1/2, 30 µg) ve diğer antibiyotik diskleri arasında bakterinin üremediği bir sinerji alanı oluşturan plaklar GSBL pozitif kabul edilmiştir (68, 69).

### 3.6. Kullanılan Besiyerleri ve Ayıraçlar

#### EMB agar (Oxoid CM0069)

Pepton	10 g
Laktoz	5 g
Sükroz	5 g
K <sub>2</sub> HPO	4 2 g
Agar	13,5 g

Eozin Y 0,4 g (%2 lik eriyikten 2 ml)

Metilen mavisi 0,065 g (%3,25 eriyikten 0,2 ml)

Saf su ile 1000 ml ye tamamlanır.

pH:7,1

Karıştırılıp kaynatılarak eritilir ve 121°C ' de 15 dakika otoklavlanarak sterillenir (65).

#### TSI (Üç şekerli demirli agar) (Oxoid CM0277, UK)

Polypeptone	20 g
Lactose	10 g
Sucrose	10 g
Dextrose	1 g
Sodium chloride	5 g
Ferric ammonium sulfat	0,2 g

Sodium thiosulfate	0,2 g
Agar	13 g
Phenol kırmızısı	0,025 g
Saf su 1000 ml	

pH: 7,3

Maddeler karıştırılır ve deney tüplerine 7-8 ml kadar dağıtılır. 121°C ' de 15 dakika otoklavlanır. Dipte 2,5-3cm dik bir kısım ve üstte yatık bir kısım oluşacak şekilde katılaştırılır (65).

### **İndol Besiyeri (Oxoid CM87) ve Kovacs Ayıracı**

İndol Besiyeri:

Pepton ya da pankreatik kazein	2 g
Sodium klorür	0,5 g
Saf su	100 ml

Son pH: 7,2

Maddeler ısıtılarak eritilir. Tüplere 3-5 ml kadar dağıtılarak 121°C ' de 15 dakika otoklavlanır.

Kovacs ayıracı:

Saf amyl ya da isoamyl alcohol	150 ml
P-Dimethylaminobenzaldehyde	10 g
HCl konsantre	50 ml

Kovacs ayıracı tüp kenarından akıtılarak besiyeri üzerinde tabakalandırılır.

Birkaç saniye içinde besiyeri ile ayıraç arasında parlak kırmızı halkanın oluşması olumlu sonuç olarak kabul edilir (65).

### **MR/VP Besiyeri, Metil Kırmızısı / Voges Proskauer Deneyi ve Ayıraçları**

Besiyeri:

Polypeptone	7 g
Glukose	5 g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	5 g

Saf su 1000 ml ye tamamlanır.

Maddeler hafifçe ısıtılarak suda eritilir. Süzgeç kağıdıyla süzülür. Soğuduktan sonra pH'sı 6,9'a ayarlanır ve 100 ml' ye tamamlanır. Tüplere 5'er ml konarak 121°C' da 15 dakika otoklavlanır (65).

Metil kırmızısı ayıracı:

Metil kırmızısı	0,050 g
Etil alkol %95 lik	150 ml
Saf su	100 ml

Önce metil kırmızısı alkolde eritilir ve sonra su eklenir. Hazırlanan karışım oda sıcaklığında saklanabilir. MR/VP besiyerine saf kültürden ekilen bakteri 35 °C' da 48 saat enkübe edilir. Kültür içerisine 5-6 damla ayıraç damlatılır. Pozitif sonuçlarda renk kırmızı olur. Turuncu ve sarı renkler negatif sayılır (65).

Voges Proskauer ayıracı:

1. Alpha naphthol	5 g
Absolu ethyl alcohol	100 ml
2. Potassium hydroxyde	10 g

Saf su ile 100 ml' ye tamamlanır

MR/VP besiyerine saf kültürden ekilen bakteri 35 °C' da 24 saat inkübe edilir. 1 ml kültür süspansiyonunun üzerine 0,6 ml alpha naphthol ayıracından, 0,2 ml KOH ayıracından damlatılır. Besiyerinin hava ile teması için çalkalanıp 10-15 dakika bekletilir (65).

#### **Sitrat Agar (Simons Citrate Agar) (Oxoid BO0379, UK)**

Sodium citrate	2 g
NaCl	5 g
MgSO <sub>4</sub>	0,2 g
NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1 g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1 g
Bromthymol mavisi	0,080 g
Agar	15 g
Saf su	1000 ml

Son pH:6,9

Maddeler karıştırılır ve sıcak su banyosunda eritilir. Deney tüplerine 5'er ml dağıtılır. 121°C ' de 15 dakika otoklavlanır. Yatık durumda katılaştırılır (65).

#### **Üreli Agar (Crystensen Agar Base, Oxoid CM0053)**

Üre eriyiği için:

Peptone	1 g
---------	-----

NaCl	5 g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	2 g
D-Glucose	1 g
Üre	20 g
Fenol kırmızısı	12 g
Saf su	100 ml
pH: 6,8	
Agar için:	
Agar	15 g
Saf su	900 ml

Üre eriyiği hazırlanıp maddeler eritilerek süzme işlemi ile steril hale getirilir. Sıcak su banyosunda eritilen agar 121°C' de 15 dakika steril edilir. üre eriyiği steril edilen agarla birlikte 50-55°C' ye getirilerek steril olarak birbirine karıştırılır ve deney tüplerine dağıtılır. Yatık durumda katılaştırılır (65).

#### **Mio (Motility Indole Ornithine) Medium (Difco TM 273520)**

Yeast extract	3 g
Peptone	10 g
Tryptone	10 g
L-ornitihine HCl	5 g
Dextrose	1 g
Agar	2 g
Brom cresol perple	0,02 g

Distile su ile 1000 ml ye tamamlanır. Karıştırılıp kaynatılarak eritilir. Deney tüplerine 5'er ml dağıtılır ve 121°C ' de 15 dakika otoklavlanır (65).

#### **Mueller-Hinton Agar (Oxoid CM0337)**

Beef extract	300 g
Casein hydrolysate	17,5 g
Nişasta	1,5 g
Agar	10 g

Distile su ile 1000 ml ye tamamlanır. Karıştırılıp kaynatılarak eritilir. 121°C'de 15 dakika otoklavlanır. Soğuduktan sonra plaklara dökülür (65).

### **3.7. Petri Kutularının Hazırlanması**

Çalışmada, 9 cm çapındaki steril petri kutuları kullanılmıştır. Mueller Hinton Agar besiyeri otoklavda sterilizasyonu yapılarak petri kutularına ortalama 25-30 ml civarında ve besiyeri kalınlığı 4 mm' yi geçmeyecek şekilde dökülmüştür. Katılaşp 1 gece oda ısısında bekletilen plaklar, sterilizasyon kontrolü yapılarak üreme olmayanlar kullanılıncaya kadar +4°C' da buzdolabında bekletilmiştir. Hazırlanan plaklar 2 haftalık süre içinde kullanılmıştır.

### **3.8. Kağıt Diskler**

Çalışmada, kullanılan Oxoid marka kağıt diskler Tablo 3.2.' de verilmiştir. Tablo 3.2.' de kullanılan antibiyotik disklerinin kısaltmaları, etken madde miktarları, inhibisyon zonları ve anlamları (65).

**Tablo 3.2. Kağıt diskler ve duyarlılıkları (65)**

<b>Antibiyotiğin Adı</b>	<b>Kısaltmalar</b>	<b>İçerik (µg)</b>	<b>Dirençli</b>	<b>Orta duyarlı</b>	<b>Duyarlı</b>
Penisilin G	P	10U	≤11	12-21	≥22
Ampicillin	AM	10	≤11	12-13	≥14
Chloramphenicol	C	30	≤12	13-17	≥18
Amicasin	AK	30	≤14	15-16	≥17
Gentamicin	CN	10	≤12	13-14	≥15
Streptomycin	S	10	≤11	12-14	≥15
Cefotaxime	CTX	30	≤14	15-22	≥23
Ceftazidime	CAZ	30	≤14	15-17	≥18
Cefriaxone	CRO	30	≤13	14-20	≥21
Sulbactam/cefoperazona	SCF	30+75	≤11	12-13	≥14
Ciprofloxacin	CIP	5	≤15	16-20	≥21

### 3.9. Disklerin Yerleştirilmesi

Ekim için hazırlanmış sıvı besiyerindeki bakteri suşu kültürlerinden 0.2 ml alınarak Mueller Hinton agarlı besiyeri plaklarına konarak drigalski özesi yardımıyla yayılmıştır. Sıvı kültürün katı besiyeri yüzeyine homojen olarak yayılması için petri kutusu döndürülerek yayılma sağlanmıştır. Yüzeyin kuruması için 10-15 dakika oda ısısında bekledikten sonra antibiyotik diskleri her bir plağa 6 adet olmak üzere yerleştirilmiştir (70).

### 3.10. Petri Kutularının İnkübe Edilmesi, İnhibisyon Zonlarının Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Petri kutuları 37°C' da 1 gece inkübe edilmiştir. Petri kutuları inkübasyondan sonra aydınlık bir ortamda incelenmiştir. İnhibisyon zon çapı, zonun bir kenarından çemberin çapı doğrultusunda diğer kenarına kadar olan mesafe bir cetvel ile mm olarak ölçülmüştür. Zon çapları değerlendirilmesinde CLSI kriterleri esas alınmıştır (71, 72).

### 3.11. GSBL Deneyi

ESBL enzimlerinin klavulanik aside duyarlı olmaları sebebiyle bu enzimi taşıyan suşların tespiti için Coudron ve ark. tarafından önerilen çift disk sinerji testi yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntem göre, CLSI' nin disk difüzyon yönteminde önerdiği inokülüm miktarı 0.2 ml kullanılmıştır (73). *K.pneumoniae* suşlarının katı besiyerindeki kültüründen 5 ml Nutrient Broth bulunan cam deney tüplerine ekim yapılarak, 37°C' da 4 saat inkübe edilmiştir. Petri kutularına 4 mm kalınlığında dökülmüş Mueller-Hinton agar kullanılmıştır. Agar yüzeyine Mac Farland 0.5 tüpü yoğunluğundaki bakteri süspansiyonu inoküle edilmiştir. Suşların yayıldığı Mueller Hinton agarın ortasına yerleştirilen 30 µg'lık amoxicilin clavulonic acid diskinden 20'şer mm' lik uzağa 30 µg' lık ceftazidim, cefotaxim, ceftriaxon diskleri eşit açılarla dizilmiştir. Plaklar 18-20 saat süreyle 35 °C' da inkübasyona bırakılmıştır. İnkübe edilen besiyerleri incelendiğinde ceftazidim, cefotaxim, ceftriaxon'a ait inhibisyon zonlarının klavulanik asit diski karşısında bozularak genişlemesi ya da iki inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üreme olmayan bir bölgenin görülmesi veya başka bir deyişle, klavulanik asit'in diğer antibiyotikler ile sinerjik etki göstermesi o suşun GSBL ürettiğine işaret etmektedir (45, 72).

CLSI, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* izolatlarında GSBL üretiminin taranması ve doğrulanması için standartlar geliştirmiştir. CLSI önerilerine göre; disk difüzyon veya dilüsyon yöntemleriyle sefotaksim, seftriakson, seftazidim, aztreonam veya sefpodoksime

karşı duyarlılığın azaldığının saptanması halinde doğrulama testleri uygulanmalıdır. inhibisyon zonlarının daraldığı veya MİK değerlerinin yükseldiği durumlarda doğrulama testleri yapılmaktadır. GSBL tarama testinde antibiyotik zon çapları ve minimum inhibitör konsantrasyonları Tablo 3.3.' de sunulmuştur (50).

**Tablo 3.3. GSBL tarama testleri (50)**

<b>Antibiyotik</b>	<b>İnhibisyon zonu (mm)</b>	<b>MİK (µg/ml)</b>
Sefotaksim	$\leq 27$	$\geq 2$
Seftriakson	$\leq 25$	$\geq 2$
Seftazidim	$\leq 22$	$\geq 2$
Sefpodoksim	$\leq 17$	$\geq 2$
Aztreonam	$\leq 27$	$\geq 2$



#### 4. BULGULAR

İncelenen 629 bakteri suşunun %9.5'i Staphylococcus spp., %49.6'sı *Escherichia coli*, %16.5'i Klebsiella, %0.4'ü Streptococcus, %0.6'sı Enterococcus, %16.3'ü Pseudomonas, %0.8'i *Acinetobacter baumannii*, %0.1'i *Candida albicans*, %0.1'i Proteus, %0.1'i *Morganella morgani*, %0.1'i *Haemophilus influenza* ve % 5.4'ü *Enterobacter* olarak tanımlandı. Bakterilerin yıllara üremeleri Tablo 4.1' de sunulmuştur.

**Tablo 4.1. Bakterilerin yıllara göre üremeleri**

Bakteriler		Yıllar					%
		2004	2005	2006	2007	2008	
Staphylococcus	MRSA	5	2	11	8	8	9.5
	MSSA	3	-	2	3	2	
	KNS	5	1	1	-	-	
	MRKNS	1	2	1	3	2	
	E. coli	16(+6)*	18(+7)*	34(+18)*	76(+30)*	80(+23) *	49.6 (13.3)*
	Pseudomonas spp.	-	2	4	40(+12)*	33(+12)*	16.3 (3.8)*
	Klebsiella spp.	1(+1)*	-	3(+3)*	49(+2)*	45(+4)*	16.5 (1.5)*
	Enterococcus spp.	-	-	2	-	2	0.6
	A.baumannii	1	-	1	3	-	0.8
	Streptococcus spp.	1	-	1	1	-	0.4
	M.morgani	-	-	-	1	-	0.1
	Proteus spp.	1	-	-	-	-	0.1
	C.albicans	-	-	-	1	-	0.1
	H.influenza	-	-	1	-	-	0.1
	Enterobacter	-	-	(2)*	18(+1)*	13	5.4 (0.4)*
<b>GSBL</b>		7(%17)*	7(%21.8)*	23(%27.3)*	45(%18)*	39(%16.5)*	(19.0)*

\*(GSBL pozitif)

Çalışmada incelenen bakterilerin %15.2'si kan, %28.5'i trakeal aspirat, %23.7'si idrar, %24.1'i yara yeri, %1.7'si balgam, %4.8'i kateter, %2'si de sonda ucu kültürlerinden izole edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan alınan örneklerin servislere göre oranları ise; %35.1'i anestezi, %23.5'i dahiliye, %10.8'i kalp-damar, %2.5'i beyin cerrahisi, %16.7'si genel cerrahi, %10.2'si göğüs, %1'i çocuk servisi şeklindedir. Kliniklerdeki üremenin yıllara göre dağılımı Tablo 4.2.' de sunulmuştur.

**Tablo 4.2. Kliniklere göre üreme**

<b>Kliniklere Göre Üreme</b>							<b>GSBL</b>
	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>%</b>	
Anestezi	17	14	32	84	74	35.1	37(%16.7)
Dahiliye	13	9	24	57	45	23.5	22(%14.9)
Kalp Damar	4	2	9	22	31	10.8	6(%8.8)
Genel Cerrahi	5	6	10	42	42	16.7	19(%18.1)
Beyin Cerrahisi	2	3	9	2	-	2.5	-
Göğüs Cerrahisi	4	3	6	29	22	10.2	9(%15.3)
Çocuk Cerrahisi	2	1	3	-	-	1.0	-

**Tablo 4.3. Üreyen bakterilerin klinik materyallere göre dağılımları**

Bakteriler		Klinik Materyaller						
		İdrar	Kan	Trakeal aspirat	Yara yeri	Balgam	Kateter ucu	Sonda ucu
Staphylococcus	MRSA	1	10	14	5	-	2	2
	MSSA	-	4	3	1	-	2	-
	KNS	-	6	-	1	-	-	-
	MRKNS	-	5	2	1	-	-	1
	E.coli	72(+27)*	8(+4)*	64(+21)*	65(+18)*	3*	7(+11)*	9
	Klebsiella	17(+2)*	22(+2)*	20(+1)*	32(+5)*	7	-	-
	Streptococcus	-	-	2	-	-	1	-
	Enterococcus	-	4	-	-	-	-	-
	Pseudomonas	23(+8)*	19(+4)*	34(+5)*	13(+7)*	-	-	-
	A.baumannii	-	1	2	1	-	-	1
	C.albicans	-	-	-	1	-	-	-
	Proteus	1	-	-	-	-	-	-
	M.morgani	-	-	-	-	1	-	-
	H.influenza	-	-	1	-	-	-	-
	Enterobacter	1*	5	12(+2)*	6	-	8	-
<b>Üreyen Bakterilerin Klinik Materyale Göre % Dağılımları</b>		%23.7	%15.2	%28.5	%24.1	%1.7	%4.8	%2.0
<b>GSBL</b>		38(%24.8)	10(%10.2)	29(%15.8)	30(%19.2)	3(%27.3)	11(%35.5)	-

\*(GSBL pozitif)

## 5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada Ocak 2004-Aralık 2008 tarihlerinde hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ortaya çıkan mikroorganizmaların %9.5'i *Staphylococcus spp.*, %49.6'sı *Escherichia coli*, %16.5'i *Klebsiella*, %0.4'ü *Streptococcus*, %0.6'sı *Enterococcus*, %16.3'ü *Pseudomonas*, %0.8'i *Acinetobacter baumannii*, %0.1'i *Candida albicans*, %0.1'i *Proteus*, %0.1'i *Morganella morgani*, %0.1'i *Haemophilus influenza* ve % 5.4'ü *Enterobacter* olarak tanımlandı.

Çetin ve ark., Mayıs 2005-Mayıs 2006 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan aldıkları 565 örnekten en sık izole edilen etkenleri; koagülaz negatif stafilkoklar 194, *Acinetobacter baumannii* 56, *Escherichia coli* 53, *Candida spp.* 46 ve *Staphylococcus aureus* 45 olarak gözlemişlerdir (74). Kiretmitçi ve ark., 1 Ocak 2003-31 Aralık 2003 tarihleri arasında Osmangazi Tıp Fakültesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalardan en sık *Acinetobacter* cinsi %28.4, *Staphylococcus aureus* %19.8 ve *Candida* cinsi %13.4 izole etmişlerdir (75). Özçetin ve ark., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine yatan hastalarda en sık *Enterobacteriaceae* grubunda *E.coli* %22.9 ve *Klebsiella* türlerini %15.6, gram pozitif bakterilerde koagülaz negatif stafilkok %16.4, *S.aureus* %11.5, *Enterococcus* türlerini %5.2 ve maya mantarlarını ise %12.5 olarak saptamışlardır (76). Nerjaku ve ark., yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesinde en sık olarak *S.aureus* %32, *E.coli* %15 ve *Pseudomonas* türlerini %15 saptamışlardır (77).

Yaptığımız çalışmada, kan kültürlerinden en sık *Pseudomonas* ve *Klebsiella* izole edildi. İdrardan en sık *E.coli* izole edildi. Trakeal aspirat, yara yeri ve sonda ucu örneklerinden en sık izole edilen bakteri yine *E.coli* oldu. Kateter ucundan en sık *E.coli* ve *Enterobakter*, balgamdan ise *Klebsiella* türleri üredi (Tablo 4.3). Çetin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; kan kültürlerinden Gram pozitif koklardan en sık KNS' ler, Gram negatiflerden ise *Acinetobacter baumannii* izole etmişlerdir. İdrar örneklerinden *E.coli* başta olmak üzere en sık *Enterobacteriaceae* üyesi bakteriler üremiştir. Trakeal aspirat ve balgamda ise *Acinetobacter baumannii* üremiştir (74).

Güzel ve ark., Dicle Üniversitesi Araştırma Hastanesi Nöroşirurji Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda en sık *S.aureus*, koagülaz negatif stafilocok (KNS) saptamışlardır. BOS, kan ve yara yeri örneklerinden KNS, idrar örneklerinden *Escherichia coli*; trakeal aspiratdan *Klebsiella pneumoniae*; kan kateterlerinden *Pseudomonas aeruginosa* en sık üreyen bakteriler olarak belirlemişlerdir (78).

Avcı ve ark., anestezi yoğun bakım ünitesinde alet ile ilişkili infeksiyonlardan en sık elde edilen klinik örneklerden *Klebsiella pneumoniae* %20, *Pseudomonas aeruginosa* %17 ve *Escherichia coli* %10 olarak saptamışlardır (79). Namıduru ve ark., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan en sık izole edilen patojenler *Pseudomonas aeruginosa* %34.5, *Staphylococcus aureus* %31.5 ve *Acinetobacter baumannii* %22.2 olarak bulmuşlardır (80). Özer ve ark., Trakya Üniversitesi Hastanesi Merkez Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan 135 hastadan en sık; 36 *Acinetobacter* cinsi 25 *Pseudomonas aeruginosa*, 25 *Staphylococcus* kökeni, 20 *Candida* cinsi maya tespit etmişlerdir (81).

Hacıbektaşoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada boğaz kültüründen tespit edilen bakteriler içerisinde *Staphylococcus aureus* bulunma oranı %67.7' dir (82). Erelli'nin boğaz kültürleriyle yaptığı çalışma sonucunda *S.aureus* %67.8' dir (83).

Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinde giderek artan oranlarda sorun oluşturan patojenler ise nonfermentatif Gram (-) basillerdir. Özellikle yoğun bakım üniteleri için korkulacak boyuta ulaşan mikroorganizmalar; *Pseudomonas aeruginos* ve *Acinetobacter baumannii*'dir (3). Nozokomiyal infeksiyon oluşturan etkenler arasında *Escherichia coli* ilk sırada, ikinci sırada ise *Klebsiella pneumoniae* yer alır ve nozokomiyal infeksiyonların % 3-17'sinden sorumludur (4, 5).

Vincent ve ark., Avrupa'da yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitelerinde görülen nozokomiyal infeksiyonların %47'sinin nozokomiyal pnömoniler tarafından oluşturulduğunu bildirmişlerdir (84). Warren JW., kateter ilişkili üriner sistem infeksiyonlarına üzerine yapılan çalışmada; üriner sistem infeksiyonlarından en yaygınının nozokomiyal infeksiyon olduğu ve bütün nozokomiyal infeksiyonların %40' ından fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir (85).

Zâhorec ve ark., yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesindeki nozokomiyal sepsis oranı %7.9 olarak belirlenmiştir. Bunların %26.5' ini medikal, %73.5' ini cerrahi hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (86). Leone ve ark., çalışmalarında sepsis oranının %3.8 olduğunu ve bu oranın %45' ini dahiliye hastalarının, %55' ini cerrahi hastalarının oluşturduğunu bildirmişlerdir (87).

Üstün ve ark., nöroloji yoğun bakım ünitesinde yatan 237 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada alet ilişkili infeksiyonların 22' sini üriner sistem, 13' ünü bakteriyemi, 9' unu pnömoni olarak belirlemişlerdir (88).

Antibiyotik direnci, hem toplum hem de nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde başarısızlığa yol açmakta ve giderek büyük bir sorun haline gelmektedir. Klinik tedavilerde yeni antibiyotiklerin kullanılması ile bu ilaçlara karşı dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmıştır (13-15).

Çalışmamızda *Staphylococcus* türlerinde levofloksasine direnç oranı %70, penisiline %92, sulbaktam/ampisilin %60, imipenem %22, sefotaksim %12 olarak bulundu. Al ve ark., kan örneklerinden izole edilen stafilokok suşlarının antibiyotik dirençlerini değerlendirmişlerdir; 16 *Staphylococcus aureus* suşunun 9' u metisiline duyarlı, 7' si dirençli bulunmuştur. Kuagülaz negatif stafilokok suşundan %61.5' i metisiline dirençli bulunmuştur bunlardan azitromisin, fusidik asit, siprofloksasin, gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazole direnç oranları duyarlı olanlardan önemli oranda yüksek bulunmuştur (89).

Aydın ve ark., çeşitli klinik örneklerden elde ettikleri *Staphylococcus aureus* suşunun % 92.3' ü penisiline, % 10.9'u metisiline, % 21.5'i eritromisine, % 14.8'i klindamisine, % 15.8' i ko-trimoksazola, % 7.3' ü siprofloksasine, % 5.7' si fusidik aside dirençli bulunmuştur (90).

Rosdahl ve ark., nozokomiyal *S. aureus* suşları için penisilin direncini %86-%87 olarak bildirmişlerdir (91). Dhar ve Marafi, çeşitli klinik örneklerden elde ettikleri *S. aureus* suşlarındaki penisilin direnç oranını %94 olarak bildirmişlerdir (92).

Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinden elde edilen *E.coli* suşlarının direnç oranları; siprofloksasin %33, tris EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit) %78, trimetoprim/sulfometaksozol %62, gentamisin %60, kloramfenikol %33,

amoksisilin/klavulonik asit %31, sefotaksim %31, seftazidim %47, seftriakson %41 olarak saptandı.

Yaptığımız çalışmada *Klebsiella spp.* suşlarında amikasinine duyarlı olarak bulduk. Akalın ve ark., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yaptıkları çalışmada amikasin direncini %0.9 olarak bulmuşlardır (93). Shehabi ve ark., üriner sistem ve diğer klinik materyallerden elde ettikleri *Klebsiella spp.* suşlarının amikasin direncini 1994 yılında %8, 1997 yılında %16 olarak bildirmiş (94); Ay ve ark., amikasin direncini %20 olarak bildirmişlerdir (95).

Çalışmamızda *Klebsiella spp.* suşlarında seftriakson direncini %20, trimetoprim/sulfametaksazol direncini %60, sulbaktam/ampisilin direncini %66, tris EDTA (etilen diamin tetra asetik asit) %33 olarak bulduk.

Ay ve ark., üriner sistem ve diğer klinik materyallerden izole ettikleri *K. pneumoniae* suşlarının seftriakson direncini %20 (95); Shehabi ve ark., çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *K. pneumoniae* suşlarının seftriakson direncini 1994 yılında %33, 1997 yılında %40 (94); Aksaray ve ark., *Klebsiella spp.* suşlarının seftriakson direncini %69 olarak bildirmişlerdir (96).

GSBL üreten suşlar hastaların alt gastrointestinal sisteminde yoğun bir şekilde kolonize olur ve hastalar arasında sağlık personelinin elleri ile nakledilerek salgınlara yol açar. Bazı salgınlara ise termometre ve ultrason jeli gibi tıbbi araçlar ve gereçler aracılığıyla olmaktadır (56, 58-61)

GSBL *Enterobacteriaceae* üyelerinin birçoğunda görülse de en sık *K.pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E.coli*' de saptanır (57-60).

GSBL üretim sıklığı, Almanya' da 1999 yılında yapılan bir çalışmada *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında %1' in altında, İspanya' da 1998 yılındaki çalışmada ise yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında %40 oranında GSBL üretimi saptanmıştır (65, 87). Çek Cumhuriyeti' nde 2006 yılında bir çalışmada yatan hastalardan izole edilen *K.pneumoniae* suşlarının %24.2' sinde GSBL üretimine rastlanmıştır (97).

SENTRY 1998-1999 yıllarında antimikrobiyal surveyans programı kapsamında Asya Pasifik bölgesi ve Güney Afrika'da yapılan çalışmada *E.coli* suşlarında GSBL sıklığı %0-35 arasında bulunmuştur. Avustralya' daki bir merkezde izole edilen suşlarda GSBL üretimine rastlanmazken, en yüksek GSBL üretim sıklığına %35 ile Çin' de rastlanmıştır. Aynı çalışmada *K.pneumoniae*' nin Japonya, Güney Afrika ve Çin' de izole edilen

suşlarında GSBL üretimi %20' nin üzerinde bildirilmiştir. 1997-1999 yılları arasında yapılan çalışmada ise *K.pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı Latin Amerika'da %45, Avrupa'da %23, Amerika'da %8, Batı Pasifik bölgesinde %24.6, ve Kanada'da %5 olarak saptanmış; *E.coli* suşlarında Latin Amerika'da %8.5, Avrupa'da %5.3, Amerika'da %3.3, Batı Pasifik bölgesinde %7.9, Kanada'da %4.2 olarak saptanmıştır (98, 99).

Emekdaş ve ark., yaptıkları çalışmada koagülaz pozitif stafilocok izolatlarının %71'ini  $\beta$ -laktamaz pozitif, %29'unu  $\beta$ -laktamaz negatif ve koagülaz negatif stafilocok izolatlarının %44,4'ünü  $\beta$ -laktamaz pozitif, %55,6'sını  $\beta$ -laktamaz negatif olarak bulmuştur (100).

Bülüç ve ark., İstanbul Üniversitesinde yaptıkları çalışmada *Klebsiella pneumoniae* suşlarının %48, *E.coli* suşlarının %14 ve *K.oxytoca* suşlarının %40 oranında GSBL oluşturduğunu saptamışlardır (101).

Shah ve ark., poliklinik izolatlarında *E.coli* suşlarında %6.25, *Klebsiella pneumoniae*' de %7.32; nozokomiyal *E.coli*' de %28.5, *K.pneumoniae*' de %70 oranında GSBL üretimi saptanmıştır (102).

Kaçmaz ve ark., nozokomiyal infeksiyonlardan elde edilen *K.pneumoniae* suşlarında %77, *K.oxytoca* suşlarında %64, *E.coli* suşlarında ise %63 GSBL pozitifliği saptamışlardır (103).

Köseoğlu ve ark., Hacettepe Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarında % 36.5, *K.pneumoniae* suşlarında %35.1 ve *Enterobacter* suşlarında % 8.8 oranında GSBL pozitifliği saptanmıştır (104).

Delialioğlu ve ark., yaptıkları çalışmada klinik hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında %29, *K.pneumoniae*'de %35.8, *K.oxytoca*'da %6.7 ve poliklinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarında %7.7, *K.pneumoniae*'de %15.4 oranında GSBL üretimi saptanmıştır (105).

Sirot ve ark., Fransa'da yaptıkları çalışmada rutin duyarlılık testlerine dayanılarak *Enterobacteriaceae* suşlarında sefalosporin duyarlılıklarının rapor edildiğinde sonuçların yarısının yanlış değerlendirildiği fark edilmiş ve GSBL saptanmasından sonra aslında sefalosporinlere dirençli olarak bildirilmesi gerektiği saptanmıştır (106).

GSBL' nin saptaması ve rapor edilme yöntemlerinin yetersizliğinden dolayı GSBL üreten mikroorganizmaların sıklığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Hasta, hastanın bulunduğu ünite ve hastane ile coğrafik bölge ve ülke gibi değişik seviyeler göz önünde



bulundurularak GSBL epidemiyolojisi değerlendirilmelidir. Prevalans belirlenirken hastaneler arası farklılıklar olduğundan seçilen hastaneler de önem kazanmaktadır (62, 63).

Bizim çalışmamızda Ocak 2004-Aralık 2008 tarihleri arasında hastanemiz bakteriyoloji laboratuvarı defter kayıtları incelendi ve yoğun bakım ünitelerinde yatmış ve aynı zamanda üremesi olan hastalar değerlendirmeye alındı. Yattığı süre boyunca en az bir mikroorganizma tarafından infekte olan toplam 629 hastadan 121(%19.2)'inde GSBL pozitifliğine rastlanmıştır.

Çalışmamızda GSBL dağılımı (Toplam 629 suş için) yıllara göre 2004 %17, 2005 %21.8, 2006 %27.3, 2007 %18, 2008 %16.5 oranında; etkene göre dağılımı ise *E.coli* %13.3, *Klebsiella* %1.5, *Enterobacter* %0.4 ve *Pseudomonas* %3.8 oranında saptanmıştır. GSBL'lerin klinik dağılımında en yüksek oranında direnç cerrahi yoğun bakım hastalarında %18.1 oranında saptanmış olup bunu Anestezi %16.7, Göğüs Cerrahi %15.3, Dahiliye %14.9, Kardiyoloji Vasküler Cerrahide %8.8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda GSBL pozitifliği en fazla saptanan bakteri *E.coli* olmuştur. Bu benzer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda yıllara göre GSBL saptanma oranında 2006 yılında oransal artış görülmektedir. Bunun nedeninin o yılda hastanemizde yapılan inşaat çalışmaları nedeniyle yoğun bakım ünitelerinin kontrolünün iyi yapılamamış olmasından kaynaklandığı kanısındayız. 2007 ve 2008 yıllarındaki artışların sebebi ise hastanemizdeki yatak sayısının üç katına çıkmış olmasıdır.

Sonuç olarak yoğun bakım ünitelerindeki GSBL oranlarının düşürülmesi ve kontrol altına alınabilmesi için Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesinin daha etkin çalışması, çalışmalarında kontrol amaçlı örnek alım periyodunun özellikle hastanenin onarım, inşaat vb. faaliyetlerinde arttırılması gerektiği kanısına varılmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med* 1994; 20 (Suppl):2-6
2. Nester, E.W., Anderson, D.G., Roberts, C.E., Pearsall, N.N., Nester, M.T. 2004. Microbiology: A human perspective. Fourth edition. McGraw-Hill Companies. New York. p:206-212.
3. Poutsika DD. Antimicrobial resistance in the chronically eritically ill patients. *Clin Chest Med* 2001; 22:87-103
4. Duggan, J.M., Oldfield, G.S., Ghost, H.K., Septicemia as a hospital hazard. *J. Hosp. Infect.* 1985; 6:406-412.
5. Gikas, A., Samonis, G., Christidou, A., Papadakis, J., Kofteridis, D., Tselentis, Y., Tsaparas, N. Gram-negatif bacteremia in non neurogenic patients: a 3-year review. *Infection* 26:155-159 1998.
6. Kollef, M. H., Sharpless, L., Vlasnik, J., Pasque, C., Murphy, D., Fraser, V. J.: The İmpact of Nosocomial Infections On Patient Outcomes Following Cardiac Surgery, *CHEST*, 112, 666-675 (1997).
7. Langer, M., Mosconi, P., Cigada, M., Mandelli, M.: Long-Term Respiratory Support and Risk of Pneumonia in Critically III Patients, *American Rev. Respir. Dis.*, 140:302-305 (1989).
8. Thompson, R.: Prevention of Nosocomial Pneumonia, *Cliniks of North America*, Vol: 78 No: 5, 1185-1198, September (1994).
9. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations *Crit Care Clin* 2000;16:179-192
10. Özsüt H. Yoğun Bakım Ünitesinde İnfeksiyon Sorunu: Dirençli Bakteriler ve Antibiyotik Kullanımı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*; 2: 5-14 (1998).
11. Karabey S. Hastane İnfeksiyon Sürveyansı. Doğanay M, Ünal S.(ed). *Hastane İnfeksiyonları*. 1. baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 65-190 (2004).
12. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999;27:887-892

13. Simpson IN, Harper PB, O'Callaghan CH. Principal beta lactamases responsible for resistance to beta lactam antibiotics in urinary tract infections. *Antimicrob Agent Chemother.* 17 (6): 929-936 (1980)
14. Gülay Z. Antibiyotik duyarlılık testlerini yorumu. *Toraks Dergisi.* 3(1): 75-88 (2002)
15. Chaibi EB, Sirot D, Paul G, Labia R. Inhibitor resistant TEM beta lactamases: phenotypic, genetic and biochemical characteristics. *J Antimicrob Chemoter.* 43: 447-458 (1999)
16. Akçam F.Z., Gönen İ., Kaya O., Yaylı G. 2004. Hastane infeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması. *Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Derg.* 11 (1):6-9. Fierer J., Guinery D. 1999. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a plague of plasmids. *JAMA* 281(6):563-564.
17. Sanders CC, Thomson KS, Bradford PA. Problems with detection of beta lactam resistance among nonfastidious Gram negative bacilli. *Infect Dis Clin North America.* 7 (2): 411-423 (1993)
18. Podschun R., Ullmann U. 1998. *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods and pathogenecity faktors. *Clin. Microbiol. Rev.* 11(4): 589-603.
19. Weil MH, Planta MV, Rackow EC. Critical care medicine: Introduction and historical perspective. Shoemaker WC (ed) *Textbook of critical care*, 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders 1989; pp: 1-5.
20. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*, 1974; 14: 187-96.
21. Webb A R, Shapiro M J, Singer M, Suter PM. *Oxford Textbook Of Critical Care (Managemant Of Critical Care Department)*. Oxford University Press, Oxford 1999:1007-1034
22. Şahinoğlu H. Yoğun Bakım: Sorunları Ve Tedavileri. *Turkiye Klinikleri Yayın Seri* No: 21 2. Baskı. ANKARA (2003)
23. Şahinoğlu H. Yoğun Bakım Etiği. *Yoğun Bakım El Kitabı*. Nobel Tıp Kitapevi, Adana, (2002)

24. Bush K. The evolution of beta lactamases. Mikrobiyol Bült. 34: 7-21 (2000)
25. Gr D. Temel tıptan kliniğe beta laktamazlar. Hacettepe Tıp Derg. 33(2): 102-109. (2002)
26. Kfoury JNS, Araj GF. Recent developments in beta lactamases and extended spectrum beta lactamases. BMJ. 327: 1209-1913. (2003)
27. Livermore DM. Beta lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev. 8: 557-584 (1995)
28. Tanır G, Gl N. Antibiyotik direnci. KLİMİK Derg. 12 (2): 47-54 (1999)
29. Bush K, Sykes RB. Methodology for the study of beta lactamases. Antimicrob Agent Chemother. 30(1): 6-10 (1986)
30. Jehl F, Chomarat M, Weber M, Gerard A.(Gner Syletir, igdem Bal, Deniz Gr, Ayse Willke Topu) Antibiyotik Duyarlılık Testinden Reeteye, Biomerieux Yayınları (2004)
31. Malouin F, Bryan LE, Modification of penicillin binding proteins as mechanisms of beta lactam resistance. Antimicrob Agent Chemother. 30 (1): 1-5 (1986)
32. Siu LK. Antibiotics:action and resistance in gram negative bacteria. J Microbiol Immunol Infect. 35: 1-11 (2002)
33. Yorgancıgil B. Beta laktam antibiyotiklere karşı olusan diren mekanizmaları. Turgut zal Tıp Merk. Derg. 6 (2): 176-182 (1999)
34. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agent Chemother. 39(6): 1211-1233 (1995)
35. Medeiros AA. Cooperative evolution of mechanisms of beta lactam resistance. Clin Microbiol Infect. 6 (s3): 3-5 (2000)
36. Tenover FC, Raney PM, Williams PP, Rasheed JK, Biddle JW, Oliver A, Fridkin SK, Jevitt L, McGowan JE. Evaluation of the NCCLS extended-spectrum beta-lactamase confirmation methods for *Escherichia coli* with isolates collected during Project ICARE. J Clinical Microbiol. 41 (7): 3142-3146 (2003)
37. Thomson KS, Moland ES. Version 2000: the new beta lactamases of gram negative bacteria at the dawn of the new millenium. Microbes and Infection. 2: 1225-1235 (2000)

38. Bush K, Jacoby GA. Nomenclature of TEM beta lactamases. J Antimicrob Chemother. 39: 1-3 (1997)
39. Akova M. Dikkat :genislemis spektrumlu beta laktamaz (GSBL) var! ANKEM Derg. 18(ek 2): 98-103 (2004)
40. Bradford P. Extended spectrum beta lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev. 14(4):933-951 (2001)
41. Gür D:GSBL'lerin genel özellikleri ve GSBL tipleri: genislemis spektrumlu beta laktamazlar, yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar. Köksal İ (ed) Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, s. 5-12 (2004)
42. Rahal JJ. Extended-spectrum beta lactamases:how big is the problem? Clin Microbiol Infect. 6 (2): 2-6 (2000)
43. Tenover FC, Mohammed MJ, Gorton TS, Dembek ZF. Detection and reporting of organisms producing extended spectrum beta lactamases: survey of laboratories in Connecticut. J Clin Microbiol. 37 (12): 4065-4070 (1999)
44. Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. J Infect. 47 (4): 273-95 (2003)
45. Thomson KS, Sanders CC. Detection of extended spectrum beta lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*: comparison of the double-disk and three-dimensional tests. Antimicrob Agent Chemother. 36 (9): 1877-1882 (1992)
46. Chanawong A, M'Zali FH, Heritage J, Lulitanond A, Hawkey PM. SHV-12, SHV-5, SHV-2a and VEB-1 extended-spectrum beta-lactamases in Gram negative bacteria isolated in a university hospital in Thailand. J Antimicrob Chemother. 48: 839-852 (2001)
47. Vahaboglu 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 İstanbul, Turkey. J Med Microbiol. 43 (4): 294-9 (1995)
48. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement M100-S16 CLSI Pennsylvania, USA (2006)

49. Henshke-Bar-Meir R, Yinnon AM, Rudensky B, Attias D, Schlesinger Y, Raveh D. Assessment of the clinical significance of production of extended spectrum beta lactamases (ESBL) by *Enterobacteriaceae*. *Infection*. 34: 66-74 (2006)
50. Livermore DM, Brown DFJ. Detection of beta-lactamase mediated resistance. *J Antimicrob Chemother*. 48(1): 59-64 (2001)
51. Gheldre YD, Avesani V, Berhin C, Delmee M and Glupcynski Y. Evaluation of Oxoid combination discs for detection of extended-spectrum beta lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 52: 591-597 (2003)
52. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta lactamases conferring transferable resistance to newer beta lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis*. 10: 867-878 (1989)
53. Pitout JDD, Reisbig MD, Venter EC, Church DL, Hanson ND. Modification of doubledisk test for the detection of *Enterobacteriaceae* producing extended spectrum and AmpC beta lactamases. *J Clin Microbiol*. 41 (8): 3933-3935 (2003)
54. Thomson KS. Controversies about extended spectrum and Amp-C beta lactamases. *Emerg Infect Dis*. 7 (2): 333-336 (2001)
55. Bradford P., "Extended Spectrum Beta Lactamases In The 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat", *Clinical Microbiology Reviews*, 1:933-951 (2001).
56. Açıkgöz Z.C., Gülay Z., Biçmez M., Göcer S., Gamberzade S., "CTXM3 extended spectrum beta-lactamase in a *Shigella sonnei* clinical isolate: First report from Turkey", *Scand J. Infection Dis.*, (35):503-505 (2003).
57. Gülay Z., "Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: Beta laktamlara ve Karbapenemlere direnç", *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, (5): 210-229 (2001)
58. Sturenburg E., Mack D., "Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control", *J. Infect.*, 47(4):273-95 (2003).
59. Colodner R., "Extended-spectrum beta-lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists", *Am. J. Infect. Control*, 33(2):104-107(2005).

60. Colodner R., Rock W., Chazan B., Keller N., Guy N., Sakran W., Raz R., “Risk Factors for the Development of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Nonhospitalized Patients”, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 23:163–167 (2004)
61. Gür D., “GSBL’lerin Genel Özellikleri ve GSBL Tipleri, Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar”, *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara* (2004).
62. Oteo J., Campos J., Baquero F., “Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001)”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 50:945-952 (2002).
63. Du B., Long Y., Liu H., “Expanded spectrum beta-lactamase producing *E.coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome”, *Intensive Care Med.*, (28):1718-1723 (2002).
64. Koneman E.W., Allen S.D., Janda W.M., Schreckenberger P.C., “The Enterobacteriaceae, color atlas and textbook of diagnostic mikrobiyoloji” 5. Edition Lippincott-Raven Publishers, 171-241 (1997)
65. Bilgehan H., “Klinik mikrobiyolojik tanı”, 4.baskı Barış Yayınları Fakülte Kitabevi İzmir (2004)
66. Günalp A., Yılmaz A.Y., Pınar A., “Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvar eğitim kitabı” Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Basımevi Ankara(2003)
67. Ewing. “Edwards and Ewing’s identification of Enterobacteriaceae”, 4th ed. Elsevier Science Publishing Co., New York, N.Y (1986)
68. National committee for clinical laboratory standards: Antibiyotik disk duyarlılık yöntemleri için uygulama standartları, Onaylanmış standart, Disk difüzyon için ek tablolar. 8. basım Villanova, Pa. (2003)
69. Christopher L., Weymouth E., “Detection and clinical significans of Extended Spectrum Beta Lactamases in Tertiary-Care Medical Center”, *J. Clinical Microbiolology*, (35): 2061-2067 (1997).
70. Gürler N., Sarpel C., Töreci K., Çetin E.T., ‘Muayene maddelerinden izole edilen *S.aureus* suşlarının kemoterapötiklere duyarlılığı. *ANKEM Derg.* 1989.

71. Karatay S. 1994. Hastanede yatan hastalardan izole edilen *Klebsiella* cinsi bakterilerde aminoglikozid direnci ve plazmid izolasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniv. Sağlık Bil. Enst. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D., İstanbul.
72. Akyıldız R., Özsoy M.F., Altunay H., Koçak N., Çavuslu S., Yenen O.S. 1998. *Klebsiella pneumoniae* suslarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve beta-laktam antibiyotik direncinin araştırılması. Klimik Derg. 11(2):53-58.
73. Coudron P.E., Moland E.S., Sanders C.C. 1997. Occurrence and detection of extended- spectrum beta-lactamases in members of family *Enterobacteriaceae* at a Veterans Medical Center. J. Clin. Microbiol. 35(10):2593-2597.
74. Çetin E.S., Kaya S., Pakbaş İ., Demirci M. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. İnönü Üni. Tıp Fak. Derg. 14(2):69-73, 2007.
75. Kiretmitçi A., Durmaz G., Akgün Y., Kiraz N., Aybey A., Yelken B. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Öeşitli Klinik Örneklerden Üretilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Profilleri. Osmangazi Üni., Eskişehir. İnfeksiyon Derg. 2006, 20(1):37-40.
76. Özçetin M., Saz E.U., Karapınar B., Özen S., Aydemir Ş., Vardar F. Hastane Enfeksiyonları; Sıklığı ve Risk Faktörleri. Çocuk Enf. Derg. 2009, 3:49-53.
77. Nerjaku N., Kılıç A., Küçük karaaslan A., Baysallar M., Doğancı L. Bir Askeri Hastanenin Yoğun Bakım Ünitelerindeki Hastane İnfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Derg. 46(4):305-310 (2004).
78. Güzel A., Aktaş G., Çelen M.K., Tatlı M., Geyik M.F., Satıcı Ö., Özekinci T., Ceviz A., Üstün C., Özkan Ü. Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyon Etkenleri ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Dicle Med. J. 36(4):252-257 (2009).
79. Avcı M., Özgenç O., Kıdak L.B., Coşkuner A. Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesinde Alet İle İlişkili Nozokomiyal Enfeksiyon Hızlarının İzlenmesi ve Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J. Med. Sci 2009, 29(4):17-21.
80. Namıduru M., Karaoğlan İ., Göksu S., Dikensoy Ö., Karaoğlan M. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkeni olan bakteriler ve antibiyotiklere direnç durumları. İnfeksiyon Derg. Cilt 17, Sayı 1, Sayfa 39-44 (2003).



81. Özer B., Otkun M.T., Memiş D., Otkun M. Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane İnfeksiyonu Etkenleri, Antibiyotik Duyarlılıkları ve Antibiyotik Kullanımı. İnfeksiyon Derg. 20(3):165-170 (2006).
82. Hacıbektaşoğlu, A., Eyigü, C.P, Özsoy, F.M. “ Gıda elleyicilerinde burun ve boğaz potörlüğü “, Mikrobiyoloji Bült., 27: 62-70 (1993).
83. Ereli, S., ‘Boğazdan izole edilen Staphylococcus türlerinin biyotiplendirilmesi ve epidemiyolojik önemi’, Yüksek Lisans, Niğde Üniv. Fen Bilmileri Ens., Niğde, 18-20 (1998).
84. Vincent, JL, Bhari, DJ, Suter, PM, et all. (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care. JAMA; 274:639
85. Warren J.W. (2001) Catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents; 17:299
86. Záhorec R, Straková J, Mikula J et al. Epidemiology of Severe Sepsis in Intensive care Units in the Slovak Republic. Infection 2005;33:122-128
87. Leona M, Bourgoin A, Cambon S, et all. Empirik antimicrobial therapy of septic shock patients: Adequacy and impact on the outcome. Critical Care Med. 2003;31:462–467
88. Üstün C., Hoşoğlu S., Geyik M.F., Aluçlu M.U. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Alet İlişkili Hastane İnfeksiyonları. Fırat Tıp Derg. Cilt 13, Sayı 3, Sayfa 179-182 (2008).
89. Al F.D., Akça G., Sipahi B., Sultan N. Kan Örneklerinden Soyutlanan Stafilokok Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumları. ANKEM Derg. 19(1):14-16 (2005).
90. Aydın N., Gültekin B., Eyigör M., Gürel M. Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilokokların Antibiyotik Direnci. ADÜ Tıp Fak. Derg. 2(3):21-26 (2001).
91. Rosdahl, V.T., Westh, H., Jensen, K.: Antibiotic susceptibility and phagetype pattern of Staphylococcus aureus strains isolated from patients in general practice compared to strains from hospitalized patients. Scand. J. Infect. Dis. 22(3): 315-20 (1990).
92. Dhar, R., Marafi, E.: Antibiotic susceptibility patterns of selected bacterial isolates in a general hospital in Kuwait. J. Trop. Med. Hyg. 94(2): 111-5 (1995).
93. Akalın H.E., Torun M., Alaçam R. 1988. Aminoglycoside resistance patterns in Turkey. Scand. J. Infect. Dis. 20:199-195.

94. Shehabi A.A., Mahafzah A., Baadran I., Qadar F.A., Dajani N. 2000. High incidence of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to extended-spectrum  $\beta$  lactam drugs in intensive care units. *Diagn. Microbiol. and Infect. Dis.* 36:53-56.
95. Ay S., İşeri L.A., Duman B. 2003. İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Ün. Tıp Fak. Derg.* 10(2):59-62.
96. Aksaray S., Dokuzoğuz B., Güvener E., Yücesoy M., Yulug N., Kocagöz S., Ünal S., Çetin S., Çalangu S., Günaydın M., Leblebicioğlu H., Esen S., Bayar B., Willke A., Fındık D., Tuncer I., Baysal B., Günseren F., Mamıkoğlu L. Surveillance of antimicrobial resistance among Gram negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2000, 45:695-699.
97. Kolar M, Latal T, Cermak P, Bartonikova N, Chmelarova E, Sauer P, Kesselova M. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase positive *Klebsiella pneumoniae* isolates in the Czech Republic. *Int J Antimicrob Agent.* (28): 49-53 (2006)
98. Bella JM, Turnidge JD, Gales AC, Pfaller MA, Jones RN. The SENTRY APAC study group. prevalence of extended spectrum-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from SENTRY antimicrobial surveillance program (1998-99). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 42: 193-198 (2002).
99. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis.* 32 (2): 94-103 (2001).
100. Emekdaş G., Kocabeyoğlu Ö., Gün H., Sonuvar S., 'Stafilokokların kemoterapötik duyarlılıkları', *ANKEM Derg.*, 2: 8-15 (1991).
101. Bülüç M., Gürol Y., Bal Ç. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Oranları (2000-2002). *Türk Mikrobiyoloji Cem. Derg.* 33:31-34 (2003).
102. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Prevalence of extended spectrum beta lactamases in nosocomial and outpatients (ambulatory). *Pak J Med Sci.* 19 (3): 187-191 (2003).
103. Kaçmaz B, Çakır FÖ, Aksoy A. Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* türlerinde

- genisletilmis spektrumlu beta laktamaz saptanması. ANKEM Derg. 19(3): 125-129 (2005)
- 104.Köseoğlu Ö, Kocagöz S, Gür D, Akova M. Nosocomial bloodstream infections in a Turkish university hospital: study of Gram-negative bacilli and their sensitivity patterns. Int J Antimicrob Agent. 17: 477-481 (2001).
- 105.Delialioğlu N., Öcal N.D., Emekdaş G. Çesitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* türlerinde genişlemis spektrumlu beta laktamaz oranları ANKEM Derg. 19 (2): 84-87 (2005).
- 106.Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, Courtieu AL, Husson MO, Lemozy J, Meyran M, Morel C, Perez P, Quentin-Noury C, Reverdy ME, Scheftel JM, Rosenbaum M, Rezvani Y. Resistance to cefotaxime and seven other beta lactams in members of family enterobacteriaceae: a 3-year survey in France. Antimicrob Agent Chemother. 36 (8): 1677-1681 (1992).