

# Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ile Oluşan Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Mortalite

*Risk Factors and Mortality of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Positive Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae*

Umay Balcı<sup>1</sup>, Özge Turhan<sup>2</sup>, Dilara Öğünç<sup>3</sup>, Filiz Günseren<sup>2</sup>, Ata Nevzat Yalçın<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>3</sup>Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Bu retrospektif olgu kontrol çalışmasında *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ile oluşan kan dolaşımı infeksiyonlarında genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) pozitifliğiyle ilişkili risk faktörlerinin ve mortalitenin belirlenmesi ve GSBL üretiminin ve buna bağlı mortalitenin en aza indirilmesini sağlayacak koruma ve kontrol önlemlerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Bu çalışmaya 1 Ocak 2010 ve 31 Aralık 2011 tarihleri arasında yatan veya acil servise başvuran, kan kültüründe *E. coli* veya *K. pneumoniae* üreyen ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tanımlarına göre kan dolaşımı infeksiyonu kriterlerini karşılayan hastalar alınmıştır. Olgulardan GSBL-pozitif *E. coli* veya *K. pneumoniae* üreyenler olgu grubunu, GSBL-negatif *E. coli* veya *K. pneumoniae* üreyenler kontrol grubunu oluşturmuştur. İki grup risk faktörleri ve mortalite yönünden karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışma süresi içinde kan kültüründe *E. coli* veya *K. pneumoniae* üreyen ve CDC tanımlarına göre kan dolaşımı infeksiyonu kriterlerini karşılayan 310 hasta saptanmıştır. Bu hastalarda üreyen mikroorganizmaların 99 (%31.9)'u GSBL-pozitif olarak bulunmuştur. Kronik böbrek yetmezliği ( $p=0.001$ ), dekübitus yarası/infeksiyonu varlığı ( $p=0.015$ ), hemodiyaliz ( $p=0.032$ ), solid organ transplantasyonu ( $p=0.001$ ), son iki hafta içerisinde cerrahi uygulanması ( $p=0.001$ ), son üç ayda ürolojik girişim yapılması ( $p=0.032$ ), son üç ayda antibiyotik kullanımı ( $p=0.001$ ), sefalosporin kullanımı ( $p=0.001$ ), steroid kullanımı ( $p=0.001$ ) ve kan kültürü dışında başka örneklerde GSBL-pozitif mikroorganizma varlığı ( $p=0.001$ ) risk faktörleri olarak bulunmuştur. İki grup, infeksiyonla ilişkili mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.919$ ).

**Sonuçlar:** Kan dolaşımı infeksiyonlarında GSBL oranları ve risk faktörlerinin saptanması, tedavi seçenekleri ve alınacak infeksiyon kontrol önlemleri açısından yol gösterici olacaktır.

*Klimik Dergisi 2014; 27(1): 15-20.*

**Anahtar Sözcükler:** Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar, kan dolaşımı infeksiyonu, risk faktörleri, mortalite.

## Abstract

**Objective:** In this retrospective case-control study, it was aimed to determine risk factors and mortality rates associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) production in bloodstream infections due to ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, and to review preventive and control measures for decreasing ESBL production, and thus mortality.

**Methods:** Hospitalized patients or patients who have applied to the emergency service between January 1<sup>st</sup> 2010 and December 31<sup>st</sup> 2011, with positive blood cultures for *E. coli* and *K. pneumoniae* and fulfilling Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria for bloodstream infection were included in the study. Subjects with ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* infection were included in the case group while subjects infected with ESBL-negative organisms were included in the control group to make a comparison in terms of risk factors and mortality.

**Results:** During the study period, 310 patients with positive blood cultures for *E. coli* and *K. pneumoniae* and fulfilling CDC criteria for bloodstream infection were detected. 99 (31.9%) isolates from these patients were found as ESBL-positive. Chronic renal failure ( $p=0.001$ ), decubitus wound/infection ( $p=0.015$ ), hemodialysis ( $p=0.032$ ), solid organ transplantation ( $p=0.001$ ), surgical interventions within last 2 weeks ( $p=0.001$ ), urological interventions within last 3 months ( $p=0.032$ ), antibiotic usage within last three months ( $p=0.001$ ), cephalosporin usage ( $p=0.001$ ), steroid usage ( $p=0.001$ ), and presence of ESBL-producing organisms in clinical specimens other than blood culture ( $p=0.001$ ) were found as significant risk factors. No significant statistical difference was detected when these two groups were compared in terms of infection related mortality ( $p=0.919$ ).

**Conclusions:** Determination of ESBL rates and risk factors in bloodstream infections will be beneficial for determining future treatment options and taking infection control measures.

*Klimik Dergisi 2014; 27(1): 15-20.*

**Key Words:** Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, bloodstream infections, risk factors, mortality.

## Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Umay Balcı, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Tel./Phone: +90 242 249 44 00 Faks/Fax: +90 242 249 44 62 E-posta/E-mail: umossdr@hotmail.com

(Geliş / Received: 11 Mart / March 2014; Kabul / Accepted: 31 Mart / March 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.05



## Giriş

Gram-negatif bakterilerde  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde en önemli mekanizma,  $\beta$ -laktamaz üretilmesidir. Bu enzimlerden özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerince üretilen genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL)'lar hızla yayılarak ciddi sorunlar oluşturmaktadır (1). GSBL üreten kökenlerle infeksiyon gelişmesi riskinin arttığı durumlar arasında, uzun süre hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde bulunma, idrar sondası ve venöz kateter gibi girişimler ve geniş spektrumlu  $\beta$ -laktam antibiyotik kullanımı bulunmaktadır. GSBL üreten mikroorganizmaların hastane infeksiyonlarındaki rolleri giderek artmakta ve genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavileri güçlük göstermektedir (2,3). Bu mikroorganizmaların yol açtığı infeksiyonların başlangıç sağaltımında uygun olmayan antibiyotikler kullanıldığında, mortalite, uygun antibiyotik kullanılanlara oranla anlamlı olarak yüksek olmaktadır (4). Bu retrospektif olgu kontrol çalışmasında *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile oluşan kan dolaşımı infeksiyonlarında GSBL pozitifliğiyle ilişkili risk faktörlerinin ve mortalitenin belirlenmesi ve GSBL üretiminin ve buna bağlı mortalitenin en aza indirilmesini sağlayacak korunma ve kontrol önlemlerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Bu çalışmaya 1 Ocak 2010 ve 31 Aralık 2011 tarihleri arasında 750 yataklı Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde yatan veya acil servise başvuran, kan kültüründe *E. coli* ve *K. pneumoniae* üreyen ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tanımlarına göre kan dolaşımı infeksiyonu kriterlerini karşılayan hastalar alındı. Birden fazla infeksiyon epizodu gözlenen olguların ilk epizodu değerlendirildi.

Hastaların klinik ve mikrobiyolojik verileri, dosya bilgileri incelenerek ve hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak toplandı. *E. coli* ve *K. pneumoniae* izole edilen hastaların demografik özellikleri, hastane yatışı (yatıştan 48 saat sonraki üreme sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyon olarak değerlendirildi), yattığı ünite, daha önceki hastaneye yatış öyküsü, yoğun bakım ünitesi yatışı, altta yatan hastalıklar, nötropeni (mutlak nötrofil sayısının  $<500/\text{mm}^3$  olması), immünosüpresif tedavi alımı, operasyon varlığı, invazif girişimler (santral venöz kateter, üriner sonda, mekanik ventilasyon), geniş spektrumlu antibiyotik alımı (aminoglikozid, penisilin, sefalosporin, kinolon, glikopeptid, karbapenem, kolistin, linezolid), total parenteral nütrisyon tedavisi, "Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) ve infeksiyonla ilişkili mortalite, çalışma için hazırlanan hasta kayıt formlarına işlendi. Üreme sonrası 21 gün içindeki mortalite infeksiyonla ilişkili mortalite olarak değerlendirildi.

Olgulardan GSBL-pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* üreyenler olgu grubunu, GSBL-negatif *E. coli* ve *K. pneumoniae* üreyenler kontrol grubunu oluşturdu. İki grup risk faktörleri ve mortalite yönünden karşılaştırıldı.

Kan kültürleri için BACTEC (Becton, Dickinson and Co., Sparks, MD, ABD) kültür şişeleri kullanıldı. Mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri için otomatize Phoenix (Becton, Dickinson and Co., Pont-de-Clair, Fransa) kültür sistemi kullanıldı. Duyarlılık testlerinin sonuç-

ları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda yorumlandı. Haziran 2011'den önceki ve sonraki dönemlerin GSBL oranları, 2010'da CLSI'nin *Enterobacteriaceae* için bazı sefalosporinlerin sınır değerlerini düşürdüğü yeni düzenlemesi dikkate alınarak ayrı ayrı değerlendirildi (5).

**İstatistiksel Analiz:** Verilerin analizinde, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programından yararlanıldı. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standard sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İki grubun sürekli dağılımlarının analizinde test varsayımlarına göre Student *t* testi ya da Mann-Whitney *U* testi yapıldı. Gruplara göre kategorik verilerin analizinde  $\chi^2$  testi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da  $\alpha=0.05$  hata payı) kullanıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma süresi içinde kan kültüründe *E. coli* veya *K. pneumoniae* üreyen ve CDC tanımlarına göre kan dolaşımı infeksiyonu kriterlerini karşılayan 310 hasta saptandı. Bu hastaların kan kültürlerinden 240 (%77.4)'unda *E. coli*, 70 (%22.6)'inde *K. pneumoniae* üremiştir. GSBL pozitifliği *E. coli*'de %34 (82/240), *K. pneumoniae*'de %24 (17/70) olarak saptandı. Genel olarak üreyen mikroorganizmaların 99 (%31.9)'u GSBL-pozitif, 211 (%68.1)'i GSBL-negatifti. GSBL pozitifliği, sefalosporinler için 2010 CLSI sınır değerleri uygulanmadan önceki dönemde %30.2 (65/215) bulunurken; sonraki dönemde %35.8 (34/95) olarak bulundu ( $p=0.289$ ). Her iki gruptaki olguların demografik, mikrobiyolojik ve klinik verilerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgu grubunda 52 (%52.5) hastada, kontrol grubunda 120 (%56.9) hastada primer kan dolaşımı infeksiyonu söz konusuydu ( $p=0.473$ ). Sekonder kan dolaşımı gelişen hastaların 107 (%77.5)'sinde kaynak üriner sistemdi. Diğer sekonder kan dolaşımı infeksiyonu kaynakları sırasıyla, 16 (%11.6) olguda intraabdominal infeksiyon, 6 (%4.3) olguda cerrahi alan infeksiyonu, 5 (%3.7) olguda deri ve yumuşak doku infeksiyonu ve 4 (%2.9) olguda pnömoni olarak bulundu. Üriner sistem kaynaklı kan dolaşımı infeksiyonlarında GSBL pozitifliği %30 (32/107) olarak bulundu.

Olgu grubunda, infeksiyonların %40.4 (40/99) oranında hastaneden, %20.2 (20/99) oranında toplumdan, %12.1 (12/99) oranında yoğun bakım ünitelerinden kazanıldığı saptandı. Olgu grubunda hastaların %27.3 (27/99)'ünde son 3 ayda hastanede yatış öyküsü vardı. Kontrol grubunda infeksiyonların %31.3 (66/211)'ünün hastaneden, %30.3 (64/211)'ünün toplumdan, %13.7 (29/211)'sinin yoğun bakım ünitelerinden kazanıldığı saptandı. Kontrol grubunun %24.6 (52/211)'sında son 3 ayda hastanede yatış öyküsü vardı ( $p=0.211$ ).

Hasta kabul edildiğinde değerlendirilen ortalama SAPS II skoru  $30.90 \pm 12.520$  olarak saptandı; bu değer olgu grubunda 29.08, kontrol grubunda 31.76 olarak bulundu ( $p=0.064$ ).

GSBL-pozitif ve GSBL-negatif mikroorganizmalarla infeksiyonu olan hastalar, gerek son iki hafta içerisinde cerrahi uygulanması ( $p<0.001$ ), gerekse son üç ayda ürolojik girişim ( $p<0.032$ ) açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Öte yandan mekanik

**Tablo 1. GSBL-Pozitif ve GSBL-Negatif Mikroorganizmalarla İnfekte Hastaların Demografik, Mikrobiyolojik ve Klinik Verileri**

Veriler	Olgular		Kontrol		p
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
<b>Yaş</b>	55.26±16.847		56.68±16.34		0.630
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	38	(38.4)	97	(46)	0.209
Erkek	61	(61.6)	114	(54)	0.209
<b>İnfeksiyonun Tipi</b>					
Primer kan dolaşımı infeksiyonu	52	(52.5)	120	(56.9)	0.473
Sekonder kan dolaşımı infeksiyonu	47	(47.5)	91	(43.5)	0.473
<b>İnfeksiyonun Kaynağı</b>					
Hastane	40	(40.4)	66	(31.3)	0.211
Toplum	20	(20.2)	64	(30.3)	0.211
Yoğun bakım ünitesi	12	(12.1)	29	(13.7)	0.211
Son üç ayda hastanede yatış	27	(27.3)	52	(24.6)	0.211
<b>SAPS II Skoru</b>	29.08±12.238		31.76±12.588		0.064
<b>İnvazif Girişim</b>					
Son iki haftada cerrahi uygulanması	26	(26.3)	24	(11.4)	<b>0.001</b>
Son üç ayda ürolojik girişim	14	(14.1)	14	(6.6)	<b>0.032</b>
Mekanik ventilasyon	15	(15.2)	30	(14.2)	0.828
Santral venöz kateter	33	(33.3)	53	(25.1)	0.132
Üriner sonda	25	(25.3)	37	(17.5)	0.113
Periton diyaliz kateteri	0	(0)	1	(0.5)	0.990
Nazogastrik sonda	2	(2)	2	(0.9)	0.595
<b>Mikrobiyolojik Veriler</b>					
Önceki kan kültüründe GSBL-pozitif mikroorganizma varlığı	6	(6.1)	2	(0.9)	0.15
Kan kültürü dışında başka örneklerde GSBL-pozitif mikroorganizma varlığı	14	(14.1)	5	(2.4)	<b>0.001</b>
Son üç ayda antibiyotik kullanımı	78	(78.8)	117	(55.5)	<b>0.001</b>
Sefalosporin kullanımı	49	(49.5)	33	(15.6)	<b>0.001</b>
Kinolon kullanımı	22	(22.2)	40	(19)	0.503
<i>Escherichia coli</i>	82	(82.8)	158	(74.9)	0.119
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	(17.2)	53	(25.1)	0.119
<b>Mortalite</b>	29	(29.3)	63	(29.9)	0.990

ventilasyon, santral venöz kateter, üriner sonda, periton diyaliz kateteri ve nazogastrik sonda açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Her iki grup arasında yapılan karşılaştırmada önceki kan kültüründe GSBL-pozitif mikroorganizma varlığı açısından %6.1 (6/99)'e karşılık, %0.9 (2/211) ( $p=0.015$ ); kan kültürü dışında başka örneklerde GSBL-pozitif mikroorganizma varlığı açısından %14.1 (14/99)'e karşılık, %2.4 (5/211) olarak bulundu ( $p=0.001$ ).

İki grup son üç ayda antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırıldığında, önceden antibiyotik kullanımı, %78.8 (78/99)'e karşılık; %55.5 (117/211) bulundu ( $p=0.001$ ). Bu fark, sefalosporin kullanımından kaynaklanmaktaydı ( $p=0.001$ ). Sefalosporin dışındaki antibiyotik gruplarının kullanımı, GSBL pozitifliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ( $p=0.493$ ).

İnfeksiyonla ilişkili mortalite, olgu grubundaki %29.3 (29/99)'e karşılık, kontrol grubunda %29.9 (63/211) olarak bulundu ( $p=0.990$ ).

Her iki grubun komorbidite açısından karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği, dekübitus yarası/infeksiyonu ve hemodiyaliz sıklığı yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Buna karşılık diabetes mellitus, solid organ malignitesi, hematolojik malignite, kronik karaciğer hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, romatolojik hastalık, nörolojik hastalık/sekel, travma, yanık, HIV infeksiyonu ve kronik alkolizm sıklığı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Solid organ transplantasyonu, GSBL-pozitif olgu grubundaki %16.2 (16/99)'ye karşılık, GSBL-negatif kontrol grubunda %2.8 (6/211) oranında bulundu ( $p=0.001$ ).

Çalışmada değerlendirdiğimiz diğer komorbiditeler olan nötropeni ve steroid kullanımı bakımından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Ancak nötropeni açısından olgu ve kontrol grupları arasındaki fark, GSBL-negatif kontrol grubunun lehineydi. Buna karşılık immünoşüpresif ilaç kullanımı, kemoterapi/radyoterapi ve total parenteral nutrisyon kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

## İrdeleme

*E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL üretimi dünyanın değişik bölgelerinde farklı sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Gerek ülkemizde gerekse yurtdışındaki bu farklılıklar, bakterilerdeki enzim üretiminin belli şartlarda değişmesinden ileri gelir (6). GSBL'nin saptanmasıyla ilgili olarak ülkemizdeki merkezlerden farklı oranlar bildirilmiştir. Mumcuoğlu ve arkadaşları (7) *E. coli*'de %20, *Klebsiella* suşlarında %44; Delialioğlu ve arkadaşları (8) *E. coli*'de %18.3, *K. pneumoniae*'de %29.7; Geyik ve arkadaşları (9) *E. coli*'de %32, *Klebsiella* suşlarında %45; Eraksoy ve arkadaşları (10), *E. coli*'de %15.3, *K. pneumoniae*'de %40.5 ve *K. oxytoca*'da %23.1 GSBL varlığı saptamışlardır. Ancak kan kültürlerinden izole edilen bakterilerdeki GSBL oranları konusundaki çalışmalar yetersizdir. Yapılan az sayıda çalışmada GSBL pozitifliği bazı merkezlerde *E. coli*'de daha yüksek, bazı merkezlerdeyse *K. pneumoniae*'de daha yüksektir (6). Dünyada yapılan çalışmalarda, Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) sonuçlarında 2004-2007 yılları arasında 22 Avrupa ülkesinde GSBL oranı 515 *K.*

**Tablo 2. GSBL-Pozitif ve GSBL-Negatif Mikroorganizmalarla İnfekte Hastaların Komorbiditeleri**

Komorbidite	Olgu Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)	p
Diabetes mellitus	24 (24.2)	47 (22.3)	0.701
Solid organ malignitesi	35 (35.4)	71 (33.6)	0.768
Hematolojik malignite	18 (18.2)	50 (23.7)	0.274
Kronik karaciğer hastalığı	3 (3)	12 (5.7)	0.403
Hipertansiyon	13 (13.1)	38 (18)	0.280
Dislipidemi	4 (4)	6 (2.8)	0.731
Kronik kalp hastalığı	8 (8.1)	26 (12.3)	0.265
Kronik akciğer hastalığı	4 (4)	8 (3.8)	0.990
Romatolojik hastalık öyküsü	2 (2)	0 (0)	0.101
Nörolojik hastalık/sekel	7 (7.1)	28 (13.3)	0.108
Travma	1 (1)	7 (3.3)	0.444
Yanık	1 (1)	0 (0)	0.319
HIV enfeksiyonu	0 (0)	1 (0.5)	0.990
Kronik alkolizm	0 (0)	2 (0.9)	0.990
Kronik böbrek yetmezliği	21 (21.6)	14 (6.6)	<b>0.001</b>
Dekübitus yarası/infeksiyonu	6 (6.1)	2 (0.9)	<b>0.015</b>
Hemodiyaliz	9 (9.1)	7 (3.3)	<b>0.032</b>
Nötropeni	15 (15.2)	58 (27.5)	<b>0.017</b>
Steroid kullanımı	20 (20.2)	15 (7.1)	<b>0.001</b>
İmmünoşüpresif ilaç kullanımı	57 (57.6)	111 (52.6)	0.413
Kemoterapi/radyoterapi	40 (40.4)	104 (49.3)	0.144
Solid organ transplantasyonu	16 (16.2)	6 (2.8)	<b>0.001</b>
Total parenteral nütrisyon	9 (9.1)	12 (5.7)	0.266

*pneumoniae* izolatu ve 794 *E. coli* izolatında sırasıyla %15.5 ve %9.8 olarak bulunmuştur (11). Çalışmamızda, kan kültürlerinde *E. coli*'de GSBL oranı %34, *K. pneumoniae*'de %24 olarak saptandı. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak *E. coli* izolatlarında GSBL oranı daha yüksek bulundu.

GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* sıklıkla hastane kökenli izolatlar olmakla birlikte son dönemlerde toplum kökenli izolatlar da rastlanmaktadır. Toplum kökenli olanlar daha fazla oranda üriner sistem enfeksiyonu gelişenlerde görülmektedir. Törüner-İneli ve arkadaşları (12) toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında GSBL oranını *E. coli* suşlarında %19, *Klebsiella* suşlarında %4 olarak bulmuşlardır. Tsui ve arkadaşları (13) GSBL bakteriyemilerinde enfeksiyon kaynağını %34.5 oranında hastane kökenli, %44.8 oranında toplum kökenli, %20.7 oranında sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda, olgu grubunda enfeksiyonların %40.4'ü hastaneden, %20.2'si toplumdan, %12.1'i yoğun bakım ünitelerinden kazanılmıştır. Olgu grubunda hastaların %27.3'ünde son üç ayda hastanede yatış öyküsü vardı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında risk faktörü olarak bulunmadı.

Rodríguez-Baño ve arkadaşları (14)'nin çalışmasında diabetes mellitus bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

Demir (3), altta yatan hastalıklardan sadece malignite varlığını; Quirante ve arkadaşları (15) GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarında hematolojik maligniteyi anlamlı risk faktörü olarak bulmuşlardır. Bellissimo-Rodrigues ve arkadaşları (16), GSBL üreten *Klebsiella* spp.'de risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarında komorbid hastalıklardan hiçbirini risk faktörü olarak saptamamışlardır. Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği, dekübitus yarası/infeksiyonu varlığı, son iki hafta içerisinde cerrahi uygulanması, son üç ayda ürolojik girişim ve hemodiyaliz, birer risk faktörü olarak bulundu. İki grup arasında mekanik ventilasyon, santral venöz kateter, üriner sonda, periton diyaliz kateteri, nazogastrik sonda kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızda solid organ transplantasyonu, risk faktörü olarak tespit edildi. Çalışmalar GSBL üreten *E. coli*'nin sıklıkla transplantasyon hastalarında olduğunu desteklemektedir. Burada transplantasyon hastalarında kolonizasyonun ve invazif girişimlerin daha fazla olduğu hipotezi ileri sürülebilir. Rodríguez-Baño ve arkadaşları (14) çalışmalarında transplantasyonu bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlardır.

Febril nötropeni hastalarına yaklaşımda, başlangıç empirik antibiyotik tedavisinin mortalite üzerine etkisinin önemli olduğu bilinmektedir. Hamidi ve arkadaşları (17), hematolojik maligniteli hastalarda yaptıkları çalışmalarında *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL oranını ve kinolonlara karşı direnci yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda nötropeni açısından olgu ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark, GSBL-negatif kontrol grubunun lehine bulundu. Rodríguez-Baño ve arkadaşları (14) da çalışmalarında nötropeniye anlamlı risk faktörü olarak bulmamışlardır. Bellissimo-Rodrigues ve arkadaşları (16) steroid kullanımını GSBL pozitifliğiyle ilişkili bir risk faktörü olarak bulmamıştır. Fakat bizim çalışmamızda steroid kullanımı bir risk faktörü olarak bulundu.

GSBL üretimi için üzerinde en çok durulan ve önemi gösterilen risk faktörü, önceden antibiyotik kullanımı olmuş ve ilk çalışmalar özellikle artan genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler başta olmak üzere florokinolon, trimetoprim/sülfametoksazol ya da aminoglikozid gibi farklı gruptan antibiyotik kullanımıyla direnci arasında ilişki olduğunu göstermiştir (10,18). Demir (3), GSBL üretiminde önceden antibiyotik kullanımının ( $p=0.006$ ) önemli bir rol oynadığı; ancak anlamlı farkın  $\beta$ -laktam antibiyotiklere değil, florokinolon kullanımına bağlı olduğu sonucuna varmıştır. Rodríguez-Baño ve arkadaşları (19)  $\beta$ -laktam antibiyotik kullanımını anlamlı risk faktörü olarak saptamıştır. Kang ve arkadaşları (20) penisilin ve sefalosporin kullanımını anlamlı bir risk faktörü olarak bulmuşlardır. Quirante ve arkadaşları (15), son üç ayda antibiyotik kullanımının tek başına GSBL üretiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Tuon ve arkadaşları (21), üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporin kullanımını anlamlı risk faktörü olarak bulmuşlardır. Kang ve arkadaşları (22), sefalosporin kullanımını risk faktörü olarak belirtmiştir. Çalışmamızın bulguları önceki çalışmalarinkileri desteklemiştir. Son üç ayda antibiyotik kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu fark sefalosporin kullanımından kaynaklanmıştır. Florokinolon ve karbapenem kullanımı yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.



Yapılan çalışmalarda GSBL üreten Gram-negatif basillerle infekte hastalarda tablonun daha mortal seyrettiği, uygun antibiyotik tedavisine en kısa sürede başlamanın mortalite ve morbiditeyi azalttığı saptanmıştır (15,22). GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakteriyemilerinde ampirik tedavi sonuçlarını değerlendiren Chaubey ve arkadaşları (23), uygunsuz ampirik tedavi lehine bir eğilim olduğunu görmüşler, 8. ve 24. saatte yeterli tedavi alan ve almayanları karşılaştırmışlar ve erken uygun antibiyotik tedavisinin koruyucu olduğunu bulmuşlardır. Bu arada piperasilin/tazobaktamın, ciddi infeksiyonlarda, suşlar *in vitro* duyarlı bulunsa bile kullanılmaması gerektiğini vurgulamışlardır. Tuon ve arkadaşları (21), GSBL üreten *K. pneumoniae* infeksiyonuna bağlı mortalitenin yüksek olduğunu ve hastaların %50'sinden fazlasının yetersiz tedavi aldığını; GSBL insidansının yüksek olduğu merkezlerde ilk seçenek olarak karbapenem kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda GSBL üreten ve üretmeyen *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarında 21 günlük infeksiyonla ilişkili mortalite oranları karşılaştırıldığında da iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Vardakas ve arkadaşları (24), yaptıkları meta-analizde GSBL infeksiyonlarında karbapenem dışında alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirmişlerdir. Ciddi infeksiyonlarda karbapenemlerin ampirik antibiyotik seçeneği olduğunu, toplum kökenli ve direnç oranının düşük olduğu hastane infeksiyonlarında  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının alternatif tedavi seçeneği olabileceğini belirtmişlerdir.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ve CLSI önerilerine göre düşük duyarlılık sınır değerleri kullanılarak, GSBL ve karbapenemaz oluşturan suşların duyarlılık sonuçlarının bile "buldukları gibi" bildirilmesi öngörülmektedir. CLSI, GSBL'nin rutin olarak taranmasını ve bildirilmesini de gereksiz bulmaktadır (5,25). Ancak bu yaklaşımların ülkemiz koşullarında tanı, tedavi ve infeksiyon kontrol uygulamaları açısından uygun olmadığı kanaatindeyiz. Livermore ve arkadaşları (26) da bu görüşün üç yönden yanlış olduğunu savunmaktadır: [1] Minimal inhibitör konsantrasyonları düşük olsa da ESBL ve karbapenemaz üreten suşlarla tedavi yetersizlikleri görülebilmektedir. [2] Rutin duyarlılık testleri, araştırma amaçlı testler kadar kesin değildir. "Gerçek" MİK'leri 1-8 mg/lt olan ESBL-pozitif ve karbapenemaz-pozitif suşlar, testi kimin ve nasıl yaptığına bağlı olarak dirençli ve duyarlı kategoriler arasında yer değiştirebilir. [3] Her ne kadar EUCAST, GSBL ve karbapenemazların epidemiyolojik amaçlarla belirlenmesini savunmayı sürdürse de bazı laboratuvarlar tedavi sonucunu değiştirmedikleri için bu enzimleri hiç araştırmayacak; bu da infeksiyon kontrolü açısından önemli bir bilgi kaybına neden olacaktır.

GSBL-pozitif *E. coli* suşlarının duyarlılıklarını 2010 CLSI kriterlerine göre değerlendiren Kurt-Azap ve arkadaşları (27), suşlardan hiçbirinin seftriksim, sefuroksim ve sefazoline duyarlı olmadığını; seftoksim, seftazidim ve sefepim duyarlılıklarının ise sırasıyla %3, %13 ve %16 olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada GSBL-pozitif *Klebsiella* suşlarından hiçbirisi seftoksim, sefuroksim ve sefazoline duyarlı bulunmazken; seftriksim, seftazidim ve sefepim duyarlılıkları sırasıyla %1.0, %5.4 ve %22.8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada sefepimin

GSBL-pozitif suşların neden olduğu infeksiyonların yaklaşık %15-20'si için iyi bir tedavi alternatifi olabileceği gösterilmiştir. Bu laboratuvar sonuçlarının tedavi kararlarına yansıtılmasını önerebilmek için klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızla hastanemizde kan dolaşımı infeksiyonlarında GSBL oranları ve risk faktörleri saptanmıştır. Bundan sonraki tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve infeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasında çalışmamızın bulgularının yol gösterici olacağı kanaatindeyiz. GSBL üreten mikroorganizmaların rutin laboratuvarlarda araştırılması ve klinisyenlere bildirilmesi, bu mikroorganizmalara bağlı infeksiyonlarda tedavi başarısı için gereklidir. Transplant alıcısı, hematolojik ve onkolojik malignitesi olan immünoşüpre hastaların yoğun olarak izlendiği hastanemizde başlanan uygun ampirik tedavilerin, mortalitenin artmasını engellediğini düşünmekteyiz.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

- Sanders CC, Sanders WE Jr. Beta-lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis.* 1992; 15(5): 824-39. [Crossref]
- Procop GW, Tuohy MJ, Wilson DA, Williams D, Hadziyannis E, Hall GS. Cross-class resistance to non-beta-lactam antimicrobials in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Am J Clin Pathol.* 2003; 120(2): 265-7. [Crossref]
- Demir N. Gram Negatif Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üretimine Katkıda Bulunan Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 2006.
- Yalçın AN. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış. *Ankem Derg.* 2009; 23(Suppl. 2): 136-42.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* 20th Informational Supplement (M100-S20). Wayne, PA: CLSI, 2010.
- Baykal A, Çöplü N, Şimşek H, Esen B, Gür D. Kan izolatu *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, KPC-tip karbapenemaz ve plazmid aracılı AmpC beta-laktamaz varlığının araştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 2012; 46(2): 159-69.
- Mumcuoğlu İ, Gündüz T, Baydur H. *Escherichia*, *Klebsiella* ve *Proteus* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *Ankem Derg.* 2004; 18(1): 9-11.
- Delialioğlu N, Öcal ND, Emekdaş G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella türlerinde* genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. *Ankem Derg.* 2005; 19(2): 84-7.
- Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. Hastane kaynaklı Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. *İnfeks Derg.* 2002; 16(2): 175-8.
- Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey: a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *J Chemother.* 2007; 19(6): 650-7. [Crossref]
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect.* 2009; 73(4): 345-54. [Crossref]
- Törüner İneli Ç, Turhan Ö, Özhak Baysan B, Yalçın AN. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında ESBL üreten gram negatif mikroorganizmaların yeri [Özet]. In: Akhan S, ed. 15. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (23-27 Mart 2011, Antalya) Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2011: 242.

13. Tsui K, Wong SS, Lin LC, Tsai CR, Chen LC, Huang CH. Laboratory identification, risk factors, and clinical outcomes of patients with bacteremia due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum and AmpC type  $\beta$ -lactamases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012; 45(3): 193-9. [\[Crossref\]](#)
14. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(5): 1726-31. [\[Crossref\]](#)
15. Quirante OF, Cerrato SG, Pardos SL. Risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Braz J Infect Dis.* 2011; 15(4): 370-6. [\[Crossref\]](#)
16. Bellíssimo-Rodrigues F, Gomes AC, Passos AD, Achcar JA, Perdoná Gda S, Martinez R. Clinical outcome and risk factors related to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. infection among hospitalized patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006; 101(4): 415-21. [\[Crossref\]](#)
17. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, et al. Febril nötropenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların özellikleri. *Klimik Derg.* 2009; 22(3): 88-91.
18. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(8): 1162-71. [\[Crossref\]](#)
19. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(1): 40-8. [\[Crossref\]](#)
20. Kang C, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH; Korean Network for Study of Infectious Diseases. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol.* 2012; 91(1): 115-21.
21. Tuon FF, Kruger M, Terreri M, Pentead-Filho SR, Gortz L. *Klebsiella* ESBL bacteremia-mortality and risk factors. *Braz J Infect Dis.* 2011; 15(6): 594-8. [\[Crossref\]](#)
22. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(12): 4574-81. [\[Crossref\]](#)
23. Chaubey VP, Pitout JD, Dalton B, et al. Clinical outcome of empiric antimicrobial therapy of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Res Notes.* 2010; 3: 116. [\[Crossref\]](#)
24. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(12): 2793-803. [\[Crossref\]](#)
25. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(2):141-60. [\[Crossref\]](#)
26. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, et al. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(7): 1569-77. [\[Crossref\]](#)
27. Kurt Azap Ö, Arslan H, Timurkaynak F, Yeşilkaya A. CLSI 2010 Enterobacteriaceae / sefalosporinler zon çapları önerileri. Neler değişti? [Özet]. In: Akhan S, ed. 15. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Antalya) Kitabı*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2011: 208.