

Solunum yollarından izole edilen genişlemiş spektrumlu ve indüklenebilir beta-laktamaz üreten bakterilerin direnç oranları*

*The resistance rates of extended and induced beta-lactamase-producing bacteria isolated from respiratory tract**

Pınar Şen¹, Erkan Yula², Tuna Demirdal¹, Selçuk Kaya², Salih Atakan Nemli¹, Mustafa Demirci²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 12.11.2016

Kabul Tarihi: 15.02.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.265436

*6. EKMUD Kongresi, 11-15 Mayıs 2016 tarihinde poster olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: Bu çalışmada hastanemizde ayaktan ve yatarak takip edilmiş hastaların üst ve alt solunum yolu örneklerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve indüklenebilir beta-laktamaz (IBL) üreten bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi ve ampirik antibiyotik tedavisine yol göstermesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Temmuz 2013 ile Ağustos 2015 tarihleri arasındaki iki yıllık dönemde gönderilen solunum yolu örnekleri retrospektif olarak incelenmiş, antibiyotik duyarlılıkları konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix 100 otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) kullanılarak belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılığını belirlemede zon çapları 2010-2014 tarihleri arasında CLSI, 2015 yılında EUCAST kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Solunum yolu örneklerinden izole edilen 226 adet GSBL ve 73 adet IBL pozitif olmak üzere toplam 299 suş retrospektif olarak incelendi. GSBL üreten suşlar arasında en sık izole edilenler *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* iken IBL üreten suşların tümü *Pseudomonas aeruginosa* olarak bulundu. Trimetoprim-sulfametoksazol, hem GSBL hem de IBL üreten suşlarda en yüksek direnç oranına sahip antibiyotik olarak bulunurken, sefaperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam karşı direnç oranlarının da her iki grupta oldukça yüksek seyrettiği saptandı.

Sonuç: Beta-laktamaz üreten dirençli bakterilerin izolasyon oranlarındaki artış, kullanılabilecek ampirik antibiyotik seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır. Bu suşların diğer antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirlemek, özellikle ampirik tedavide uygun antibiyotiğin seçilerek tedavi başarısızlığının önüne geçmeyi sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: GSBL, IBL, antibiyotik direnci, solunum yolu enfeksiyonu

Abstract

Aim: In this study, we aimed to provide guidance on the empirical antibiotic treatment and determine antibiotic resistance rates of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and inducible beta-lactamase (IBL) producing bacteria isolated from upper and lower respiratory specimens in the outpatients and hospitalized patients.

Material and Method: Respiratory specimens sent in a two-year period between August 2015 and July 2013 were evaluated retrospectively in Izmir Kâtip Celebi University Atatürk Education and Research Hospital Microbiology Laboratory. Identification and antimicrobial susceptibilities of the isolates were determined by conventional methods and BD Phoenix 100 (Becton-Dickinson, ABD) automated systems. Antibiotic susceptibilities were established by disk diffusion and were evaluated according to the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria in 2011-2014 and EUCAST criteria in 2015.

Results: A total of 299 strains isolated from respiratory samples, including 226 ESBL and 73 IBL positive strains were analyzed retrospectively. The most common ESBL-producing strains were found to be *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. All of IBL-positive strains were found to be *Pseudomonas aeruginosa*. ESBL and IBL positive strains were found in the highest resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. Cefoperazone-sulbactam and piperacillin-tazobactam resistance rates were found to be quite high in both groups.

Conclusion: Empirical antibiotic choices are quite restricted due to the increase in the rate of beta-lactamase-producing bacterial isolation. The treatment failure will be reduced with the appropriate use of empirical antibiotic treatment by determining the resistance ratio of these strains against other antibiotics.

Keywords: ESBL, IBL, antibiotic resistance, respiratory tract infection

Giriş

Solunum yolu enfeksiyonları, ayaktan ya da yatarak izlenen hastalarda oldukça sık görülen önemli morbidite ve mortalite nedeni olan enfeksiyonlardandır [1]. Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan önemli patojenlerden Enterobacteriaceae ailesinde son yıllarda direnç oranlarında önemli artış olduğu dikkati çekmektedir. Direnç oranlarındaki bu artışın nedeni olarak, dirençli suşların klonal yayılımı ve konjugatif plazmid transferi ile diğer mikroorganizmalara direnç aktarabilmeleri gösterilmiştir [2,3].

Özellikle son yıllarda beta-laktam halkası içeren antibiyotik ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Buna bağlı olarak bu antibiyotiklere karşı direnç oranlarında ciddi artış söz konusudur [4]. Antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde pek çok mekanizma rol oynamaktadır. Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençte en yaygın mekanizma beta-laktamaz enzimleridir. Bu enzimler kromozom, transpozon ya da plazmidlerce üretilirler ve beta-laktam antibiyotiklerdeki amid bağlarını parçalayarak bu grup antibiyotikleri etkisiz hale getirirler

[5]. Beta-laktamaz üretimi özellikle Enterobacteriaceae ailesine ait türler ve *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* spp. gibi fermentasyon yapmayan bakteriler başta olmak üzere birçok Gram negatif bakteride görülmekte olup genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve indüklenebilir beta-laktamaz (IBL) direnci bu mekanizmalar arasında önemli yer tutmaktadır [6]. Beta-laktamazlar, bakteri türüne göre değişkenlik göstererek indüklenebilir ya da yapısal olabilmektedir. *Klebsiella* suşlarının çoğu yapısal sınıf A enzime sahipken, *Pseudomonas* suşları indüklenebilir sınıf C enzimi üretmektedir [7,8]. GSBL ve IBL sentezleyen bakteriler monobaktam (aztreonam), geniş spektrumlu sefalosporinler ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençliyen karbapenemlere duyarlıdır [9]. GSBL ve IBL üreten suşların izolasyon oranlarının gittikçe artması ampirik antibiyotik seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır [10].

Bu çalışmada, hastanemizde ayaktan ya da yatarak takip edilmiş hastaların üst ve alt solunum yolu örneklerinden izole edilen GSBL ve IBL üreten bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi ve ampirik antibiyotik tedavisine yol göstermesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Temmuz 2013 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında polikliniklere ayakta başvuran ve servislerde yatarak izlenen hastalardan gönderilen balgam ve trakeal aspirasyon sıvısı örneklerinden izole edilen toplam 299 adet (226 adet GSBL ve 73 adet IBL pozitif) suş retrospektif olarak incelendi. Her hasta için tek bir örnek değerlendirmeye alınmış olup tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakıldı. Gönderilen solunum yolu örneklerinden mikroskopik değerlendirme için preparat hazırlanarak Gram boyama ile örneğin kalitesi ve hakim mikroorganizmalar araştırıldı. Klinik örnekler %5 koyun kanlı agara ve EMB (Eozin Metilen Mavis) agara ekildi. Etüvde 18-24 saat boyunca 35-37°C'de inkübe edilen plaklarda üreyen bakteriler koloni morfolojisi ve Gram boyama özelliklerine göre belirlenerek etken bakterilerin identifikasyonu yapıldı. Kantitatif kültür yapılan trakeal aspirat kültürlerinde 10^5 cfu/ml üreme saptandığında plaklar değerlendirmeye alındı. Aerobik kültür sonucu üreyen kolonilerden suş tanımlama ve antibiyogram profili agar disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix™ Automated Microbiology System (Becton-Dickinson, ABD) cihazı kullanılarak belirlendi. Disk difüzyon yöntemi Mueller-Hinton agar besiyeri kullanılarak yapıldı. Mueller-Hinton agar besiyerine 0,5 McFarland bulanıklıkta hazırlanan bakteri süspansiyonu eküvyonla inoküle edilerek antibiyotik duyarlılıkları 2011-2014 yılları arasında CLSI, 2015 yılında EUCAST önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. Antibiyotik duyarlılık sonuçları duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak belirlendi. Balgam ve trakeal aspirat kültürlerinde üreyen suşlarda GSBL varlığı için çift disk sinerji testi kullanıldı. Mueller Hinton Agar besiyeri üzerine merkezde amoksisilin-klavulanik asit (AMC, 20/10 µg) olmak üzere çevresine disk merkezleri arası uzaklık 25 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ, 10 µg), seftriakson (CRO, 30 µg), sefotaksim (CTX, 5 µg) ve aztreonam (ATM, 30 µg) diskleri yerleştirildi. Plakların 35-37 °C'de 18-24 saatlik inkübasyonundan sonra CAZ, CRO, CTX ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskinin doğru ≥ 5 cm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı ile GSBL üre-timinin olduğuna karar verildi. IBL taraması üçüncü kuşak sefalosporinin duyarlılık zonunda, indükleyici olarak kullanılan sefoksitine bakan yüzünde küntleşme saptanmasına göre yapıldı.

Bulgular

Çalışmamıza 226 adet GSBL ve 73 adet IBL pozitif olmak üzere toplam 299 adet suş dahil edilmiştir. GSBL ve IBL üreten suşların izole edildikleri örneklerin alındığı hastaların cinsiyet, anatomik bölge ve başvurdukları kliniklerin dağılımları Tablo 1'de belirtilmiştir. GSBL üreten suşlar izole edilme sıklıklarına göre sırayla *Klebsiella pneumoniae* (122/226), *Escherichia coli* (88/226), *Klebsiella oxytoca* (8/226), *Proteus mirabilis* (2/226), *Citrobacter spp.* (2/226), *Enterobacter cloacae* (1/226), *Cedecea lapagei* (1/226), *Escherichia harmani* (1/226), *Serratia fonticola* (1/226) iken IBL üreten suşların tümü *Pseudomonas aeruginosa* (73/73) olarak saptandı. Beta-laktam antibiyotikler, monobaktam ve sefalosporinler hariç en yüksek direnç oranları görülen antibiyotikler GSBL üreten suşlarda kinolonlar (siprofloksasine %76,8 ve levofloksasine %73,7), nitrofurantoin (%71,4) ve trimetoprim sulfametoksazol (%70) iken IBL üreten suşlarda trimetoprim sulfametoksazol (%100), nitrofurantoin (%100), sefaperazon sulbaktam (%92,8) ve piperasilin tazobaktam (%81,5) şeklindeydi. GSBL üreten suşlarda en etkili bulunan antibiyotiklerde direnç oranları fosfomisin (%0), kolistin (%12,3) ve amikasin (%14,6) iken IBL üreten suşlarda ise direnç oranları kinolonlar (moksifloksasin %0, levofloksasine %11,3, siprofloksasin %12,2), aminoglikozidler (amikasin %2,8, tobramisin %5,1) ve kolistinde (%11,1) olarak belirlendi. GSBL ve IBL üreten suşların antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Suşların izole edildikleri örneklerin alındığı hastaların cinsiyet, anatomik bölge ve başvurdukları kliniklerin dağılımları

	ESBL (n)	IBL (n)
Cinsiyet		
Erkek	158	45
Kadın	68	28
TOPLAM	226	73
Örnek		
Trakeal aspirat kültürü	106	42
Balgam kültürü	120	31
TOPLAM	226	73
Klinik		
Poliklinik	12	2
Servis	121	33
Yoğun bakım	93	38
TOPLAM	226	73

Tablo 2. GSBL ve IBL üreten suşlarda duyarlılık sayıları ve direnç yüzdesi

ANTİBİYOTİK	GSBL				IBL			
	Duyarlı (n)	Dirençli (n)	Yüzde (%)	Toplam (n)	Duyarlı (n)	Dirençli (n)	Yüzde (%)	Toplam (n)
Meropenem	133	73	34,9	209	52	11	17,2	64
İmipenem	141	60	27,6	217	62	10	13,7	73
Ertapenem	88	83	47,4	175	1	2	66,6	3
Pip.taz.	72	117	58,8	199	12	53	81,5	65
Sefoperazon	-	-	-	-	4	52	92,8	56
Sefazolin	4	136	97,1	140	-	-	-	-
Sefuroksim	5	179	96,2	186	1	5	83,3	6
Sefksim	1	25	96,1	26	-	2	100,0	2
Seftriakson	2	204	99,0	206	-	4	100,0	4
Seftazidim	5	200	93,0	215	9	61	87,1	70
Sefepim	23	175	86,2	203	49	21	29,6	71
Ampisilin	5	87	91,5	95	-	8	100,0	8
Amoks.klav.	17	145	85,8	169	-	8	100,0	-
Siprofloksasin	39	136	76,8	177	42	6	12,2	49
Levofloksasin	35	118	73,7	160	54	7	11,3	62
Aztreonam	6	202	96,2	210	1	68	97,1	70
Amikasin	172	30	14,6	205	68	2	2,8	70
Netilmisin	59	30	32,6	92	35	3	7,9	38
Tobramisin	-	-	-	-	37	2	5,1	39
Gentamisin	83	104	55,3	188	39	24	38,1	63
Tigesiklin	87	41	29,1	141	1	1	50,0	2
Kolistin	50	7	12,3	57	9	1	10,0	10
TMP-SMX	53	124	70,0	177	-	3	100,0	3
Nitrofurantoin	2	5	71,4	7	-	2	100,0	2
Fosfomisin	7	-	0	7	1	1	50,0	2

*Pip-tazo: Piperasilin-tazobaktam, **AMC: Amoksisilin-klavulonat, ***TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

Tartışma

Son yıllarda antibiyotik kullanımının artışıyla ortaya çıkan direnç oranlarındaki hızlı yükselme endişe verici boyutlara ulaşmaktadır. Özellikle beta-laktam antibiyotiklerin ve sefalosporinlerin ampirik tedavide sık tercih edilmesi, beta-laktamaz üreten suşların artmasına ve tedavi yanıtınlığına neden olmaktadır. Ülkemizde olduğu gibi Meksika, İspanya ve Güney Amerika'da da diğer ülkelere göre daha yüksek direnç prevalans oranları görülmeye başlandığı bildirilmektedir [11]. MYSTIC çalışmasının 2007 verilerine göre E. coli suşlarının %15.3'ü, K. pneumoniae suşlarının %40.5'i GSBL üretmektedir [12]. Ülkemizde HITIT-2 sürveyans çalışmasında 13 merkezin verileri incelenmiş,

hastanede yatarak izlenen hastalardan izole edilen GSBL üreten E. coli oranı %42 ve K. pneumoniae oranı %41,4 olarak bulunmuştur [13]. GSBL ve IBL üreten suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranları artmaktadır [14]. Bu nedenle her bölgenin antimikrobiyal duyarlılık oranlarını düzenli olarak izlemesi, tedavi başarısı açısından oldukça önemli bir faktördür.

GSBL ve IBL üreten suşların en fazla izole edildikleri klinik örneklerin solunum yolu ve doku örnekleri olduğu belirtilmektedir [14]. Solunum yolu enfeksiyonlarının polikliniğe ayaktan başvuran hastalarda en sık başvuru nedenleri arasında yer alması, hastanede yatarak izlenen özellikle yoğun bakım hastalarının solunum yolu enfeksiyonu

açısından artmış risk grubu içinde bulunmaları nedeniyle bu grup hastalarda ampirik tedaviyi belirleme açısından beta-laktamaz dirençli suşların önemi daha da artmaktadır.

Beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlara bağlı olarak hastanede kalış süresinde, tedavi giderlerinde, mortalite oranının artışında ve klinik-mikrobiyolojik cevapta azalma daha sık görülmektedir. GSBL üreten suşlara bağlı enfeksiyonlarda kullanılabilecek antibiyotikler beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri, kinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemlerdir. Ancak beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlarla özellikle IBL üreten *P. aeruginosa* suşlarında tedavi başarısızlığının sık yaşandığı ve mortalite oranlarının oldukça yüksek seyrettiği bildirilmektedir [14]. Bu nedenle hem GSBL-IBL üretimi olan bakterilerle enfeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda tedavide beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları ön planda tercih edilmemektedir [10,13]. Hem GSBL hem IBL üreten etkenlerin tedavisinde karbapenemler ilk tercih antibiyotiklerdir ancak son yıllarda özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae ailesi üyeleri ve *P. aeruginosa* suşlarının bildirilmesi önemli bir sorundur.

Hastane kökenli enfeksiyonlarda artmış GSBL ve IBL üretimi riski nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanımında artış söz konusudur [15]. Tedavide sık kullanımlarına bağlı olarak karbapenemlere karşı direnç gelişimi ortaya çıkmaktadır. Karaaslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GSBL üreten 77 suş direnç profili açısından incelenmiş, tüm suşların karbapenemlere duyarlı oldukları saptanmıştır [16]. Güler ve ark. [17] çalışmalarında karbapenemler en etkili antibiyotik olarak saptanmış olup IBL pozitif *Pseudomonas* türlerinde imipeneme duyarlılık %95, GSBL pozitif bakterilerde imipeneme duyarlılık %88-99 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda imipenem ve meropenem direnç sırayla GSBL üreten bakterilerde %27,6 ve %34,9, IBL üreten bakterilerde %13,7 ve %17,2 olarak saptanmıştır. Hastanemizde dirençli mikroorganizma sıklığının fazla oluşu nedeniyle ampirik tedavide karbapenemlerin görece sık kullanılmasının yüksek direnç oranlarına neden olduğu düşünülmüştür.

Ertapenem grup 1 karbapenem sınıfından son zamanlarda kullanımı artmış antibiyotiklerdendir. GSBL üreten mikroorganizmalara karşı düşük minimum inhibitör konsantrasyona (MİK) sahip olup tedavide ilk tercih edilecek antibiyotik olsa da nonfermentatif olan *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* gibi bakterilere karşı etkinliği yeterli değildir [18]. Behera ve ark. [19] yaptığı çalışmada GSBL üreten Enterobacteriaceae suşlarında ertapeneme duyarlılık %93 (191/205) olarak belirlenmiştir. GSBL üreten Enterobacteriaceae suşlarında yapılan diğer bir çalışmada 261 suş incelenmiş, bu suşlarda %9,5 oranında ertapenem direnci saptanmıştır [20]. Elde ettiğimiz GSBL pozitif suşlarda ertapenem direnci %47,4 olarak bulunmuş olup literatürde bildirilen oranlardan oldukça yüksektir. Hastanemizde GSBL üreten mikroorganizmaların izolasyon sıklığının fazla oluşunun ana nedenlerinden birinin ampirik tedavide ertapenemin ön planda tercih edilmesi olduğu düşünülmüştür.

Kinolonlar beta-laktamaz üreten bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda etkili ajanlardır. Ancak bu suşlarda beta-laktamaz üretmeyen bakterilere kıyasla artmış kinolon direnci söz konusudur. İspanya'da yapılan bir çalışmada GSBL üreten suşlarda florokinolon direnci %85,3 olarak saptanmıştır [21]. Polonya'da farklı klinik örneklerden izole edilmiş *P. aeruginosa* suşlarında yapılmış olan bir çalışmada ise izole edilmiş suşlarda %96,2 oranında IBL üretimi saptanmış, bu suşlarda siprofloksasin direnci %48,5 olarak bildirilmiştir [22]. Ülkemizden yapılan çalışmalar incelendiğinde Yılmaz ve arkadaşları GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında siprofloksasin direnç oranlarını sırayla %86 ve %64 olarak bulmuştur [23]. Diğer bir çalışmada [24] siprofloksasine karşı direnç oranı GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında %10 ve *E.coli* suşlarında %18 iken, GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarında %20 ve *E. coli* suşlarında %85 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda GSBL üreten suşlarda siprofloksasin direnci %76,8 iken IBL üreten suşlarda %12,2 olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz direnç oranları nedeniyle bölgemizde izlenen yüksek riskli hastalara ampirik tedavide florokinolonların uygulanmasının uygun olmayacağını söyleyebiliriz.

GSBL ve IBL üreten bakteriler plazmid aracılığı ile sıklıkla aminoglikozidlere de direnç kazanmaktadır. Bu nedenle tedavi başarısızlığını önlemek açısından aminoglikozidlerin tek başına kullanımlarından ziyade diğer antibiyotiklerle birlikte kullanımı önerilmektedir [25]. Ampirik beta-laktam antibiyotik kullanımı sırasında kültürde GSBL/IBL üreten bakteri izole edildiğinde mevcut antibiyotiğin bir aminoglikozid ile birlikte kullanılması ya da öncelikli olarak karbapenemlere geçiş yapılması önerilmektedir [26]. Çalışmamızda aminoglikozidlerden amikasinine karşı direnç oranının oldukça düşük bulunması nedeniyle kombinasyon tedavisi tercih edilecekse bu aminoglikozidin ön planda tercih edilebileceğini ifade edebiliriz. Tedavi başarısızlığı riski nedeniyle özellikle riskli hastalarda karbapenem kullanımının daha faydalı olacağını öngörmekteyiz.

Son yıllarda giderek artmakta olduğu bildirilen beta-laktamaz üreten dirençli bakterilerin izolasyon oranlarındaki artış, kullanılabilir ampirik antibiyotik seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır. Bu suşların diğer antibiyotiklere karşı direnç oranlarını düzenli olarak izlemek, özellikle ampirik tedavide uygun antibiyotiğin seçilemesini sağlayarak tedavide başarısızlık oranlarını azaltacaktır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Gazi H, Ecemiş T, Kurutepe S, Gürsev N, Sürücüoğlu S. Hastanede yatan hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç. *Klinik Derg* 2011;24:112-5.
2. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA. The continuing challenge of ESBLs, *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:459-69.
3. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T, et al. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella* spp. suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. *Ankem Derg* 2010;24:34-41.

4. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis* 2015 Aug;37:129-34.
5. Kandemir O, Ersöz G, Şahin E, Kaya A. Hastanede yatarak tedavi gören hastalardan soyutlanan Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve indüklenbilir kromozomal beta-laktamaz sıklığı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32:207-11.
6. Deveci O, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Derg* 2010;1:182-6.
7. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baylan O, Hoşbul T, Ardiç N, Bektöre B. Antibiotic resistance in pseudomonas strains isolated from hospitalized patients. *Ankem Derg* 2010;24:124-9.
8. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
9. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin anti-biyotik direnci. *Ankem Derg* 2004;18:1-4.
10. Öztürk CE, Türkmen Albayrak H, Altınöz A, Ankaralı H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında anti-biyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. *Ankem Derg* 2010; 24:117-23.
11. Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:83-90.
12. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, et al. Turkish MYSTIC Study Group Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program *J Chemother* 2007 Dec;19:650-7.
13. Gür D, Gülay Z. Hitit 2 Sürveyans Çalışma Grubu Gram negatif hastane izolatlarında antibiyotiklere direnç- Hitit-2 sürveyans çalışmasının sonuçları (2007) [p05-15] In: 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. Antalya 2009: 196.
14. Uyanık M H, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. ESBL Production and susceptibility to various antibiotics including ertapenem in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from blood cultures. *Ankem Derg* 2010;24:86-91.

15. Erdem I, Ozgultekin A, Sengoz Inan A, et al. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul, Turkey (2004–2006). *Jpn J Infect Dis* 2008;61:339–42.
16. Karaaslan A, Kadayıfci EK, Atici S, et al. The clinical efficacy and safety of ertapenem for the treatment of complicated urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Int J Nephrol* 2015;2015:595840.
17. Güler Ö, Aktaş O, Uslu H. Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem Derg* 2008;22:72-80.
18. Fong JJ, Rosé L, Radigan EA. Clinical outcomes with ertapenem as a first-line treatment option of infections caused by extended-spectrum β -lactamase producing gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 2012 Mar;46:347-52.
19. Behera B, Mathur P, Das A, Kapil A. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary care centre in India. *Singapore Med J* 2009 Jun;50:628-32.
20. Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Apr;56:2173-7.
21. Medina-Polo J, Arrébola-Pajares A, Pérez-Cadavid S, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a urology ward: epidemiology, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns. *Urol Int* 2015 Nov;95:288-92.
22. Sacha PT, Jakoniuk P, Wiczorek P, Zalewska M, Leszczyńska K. [Antibiotic susceptibility and occurrence of ESBL in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from different clinical specimens]. *Med Dosw Mikrobiol* 2004;56:263-73.
23. Yılmaz N, Ağuş N, Köse Ş, Yurtsever SG, Öner Ö. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39:80-4.
24. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı. *Ankem Derg* 2008;22:175-82.
25. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000 Sep;6:460-3.
26. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012 Dec;67:2793-803.

Sorumlu Yazar: Pınar Şen, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

E-mail: pinarozdemirsens@gmail.com