



Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Preterm ve Term Bebeklerde Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Gram-Negative Bacterial Infections Producing Extended Spectrum Beta-Lactamase in Preterm and Term Infants in a Neonatal Intensive Care Unit

Özgür Özçerezci¹, Ünsal Savcı²

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

Öz

Giriş: İzole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif suşların tür dağılımları, antibiyotik direnç oranları ve GSBL üretimine katkı sağlayan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya preterm (28-36 hafta) ve term (37-42 hafta) yenidoğanlardan, hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde en az iki gün takip edilmiş ve çeşitli klinik örnek kültürlerinde GSBL pozitif mikroorganizma üremiş 75 hasta dahil edildi. Hastalara ait dosya kayıtlarından demografik özellikler ve klinik bilgiler geriye dönük olarak değerlendirildi. GSBL pozitif bakterilerin tür tanımlamaları ve antibiyogram duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) ile yapıldı. GSBL pozitifliği saptamak amacıyla kombinasyon disk testi kullanıldı.

Bulgular: Yetmiş beş preterm ve term bebekten toplam 115 GSBL pozitif suş izole edildi. Bu suşlar *K. pneumoniae* (n=68, %59,1), *E. coli* (n=42, %36,5) ve *K. oxytoca* (n=5, %4,3) idi. En sık enfeksiyonlar; idrar yolu enfeksiyonu (n=41,%35,7), pnömoni (n=34,%29,6) ve bakteriyemi (n=30,%26,1) idi. Kültür pozitifliğinin %93,0'ı (n=107/115) doğumdan 7 gün sonra görüldü. Çalışmaya dahil edilen 75 olgunun %64'ünün (n=48/75) hastanede yatış süresi 30 günden fazlaydı. Bu suşların tamamı amoksisilin-klavulonat, ampicilin, ampicilin-sulbaktam, piperasilin ve bir *K.oxytoca* suşu hariç sefalosporin grubu antibiyotiklere dirençli iken, suşların tamamı imipenem ve ertapenem duyarlıydı.

Sonuç: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde preterm ve term bebeklerde GSBL pozitif suşlarda antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Her hastanenin belirli periyotlarda kendi GSBL pozitif bakteri dağılımlarını, antibiyotik direnç oranlarını ve enfeksiyon risklerini belirlemesi, antimikrobiyal tedavilerin antibiyogram sonuçlarına göre seçilmesi, tedavi başarısını artıracak gibi, GSBL üretimini ve direnç gelişimini önleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, yenidoğan yoğun bakım ünitesi, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*

Abstract

Introduction: The aim of this study was to determine the distribution of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) positive strains, antibiotic resistance rates and risk factors contributing to ESBL production.

Methods: The study included 75 preterm (28-36 weeks) and term (37-42 weeks) newborns, monitored for at least two days in our hospital neonatal intensive care unit, and had ESBL-positive microorganisms in various clinical cultures. Demographic features and clinical information obtained from the patient records were evaluated retrospectively. Species identification and antibiogram susceptibility tests for isolated ESBL-positive bacteria were performed using conventional methods and BD Phoenix System (Beckton Dickinson, USA). Combination disc test was used to detect ESBL positivity.

Results: A total of 115 ESBL-positive strains were isolated from 75 preterm and term infants monitored in the neonatal intensive care unit. These strains were *K. pneumoniae* (n=68, 59.1%), *E. coli* (n=42, 36.5%) and *K. oxytoca* (n=5, 4.3%). The most common infections were; urinary tract infection (n=41, 35.7%), pneumonia (n=34, 29.6%) and bacteremia (n=30, 26.1%). Following birth, the majority of culture positives (n=107/115, 93.0%) were seen 7 days after birth. Of the 75 neonates included in the study, 64% (n=48/75) were hospitalized for more than 30 days. While all of these isolates were resistant to antibiotics except amoxicillin-clavulanate, ampicillin, ampicillin-sulbactam, piperacillin and a *K. oxytoca* strain, all strains were susceptible to the carbapenem group antibiotics (imipenem, ertapenem).

Conclusion: Antibiotic resistance has been increasing in ESBL-positive strains in preterm and term infants in neonatal intensive care units. Detection of ESBL-positive bacteria distribution, antibiotic resistance rates and infection risks as well as selection of antimicrobial treatments according to antibiogram results may increase treatment success, and prevent ESBL production and resistance development.

Keywords: Extended spectrum beta-lactamase, neonatal intensive care unit, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ünsal Savcı, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çorum, Türkiye

E-posta: unsalsavci@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2319-8171

Geliş Tarihi/Received: 31.07.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Günümüzde antibiyotik tüketimindeki artışın bir sonucu olarak antibiyotiklere direnç oranı giderek artmaktadır. Gram-negatif bakterilerde, özellikle *E. coli* ve *Klebsiella spp'*de antibiyotiklere direnç oluşumunda önemli mekanizmalardan biri genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminin olmasıdır.¹ Beta-laktamaz üretimi gram-negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğinin azalmasına yol açan en önemli mekanizmadır.²

GSBL'ler, sefamisinler ve karbapenemler dışındaki üçüncü kuşak sefalosporinleri de içeren tüm beta-laktamları hidrolize etme özelliğine sahip enzimlerdir. Son zamanlarda dünya genelinde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarının sayısı artmaktadır.³ İlk GSBL enzimi 1983 yılında bir *K. pneumoniae* suşunda Almanya'da tanımlanmıştır ve günümüze kadar en az 500 tip beta-laktamaz saptanmıştır. Günümüzde beta-laktamazlar içinde en çok TEM ve SHV tipi enzimler bulunmakta ve sayıları giderek artmaktadır. TEM ve SHV tipi GSBL'ler dominant GSBL genotipleri olarak bilinirken, geçtiğimiz on yılda CTX-M tipi GSBL'ler en yaygın dağılım ile global olarak dominant genotip olmuştur.^{4,5} GSBL oranları bölgeden bölgeye ve hatta hastaneler arasında bile değişiklik göstermektedir. Bu farklılık lokal epidemiyolojik faktörlere, genel enfeksiyon kontrol önlemlerine ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlanmaktadır.⁶ GSBL üretimi ile ilgili bugüne kadar belirlenmiş risk faktörleri; mekanik ventilasyon tedavisi, üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı, kateter (üriner, arteriyel, santral, venöz) kullanımı, abdominal cerrahi, yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'nde yatış, düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğum risk faktörleri olarak sıralanmıştır.^{7,8}

Dünyada GSBL enfeksiyonları konusunda erişkin, çocuk ve YYBÜ'lerde epidemiyolojik ve mikrobiyolojik çalışmalar bulunmakla birlikte Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde GSBL enfeksiyonları ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada hastanemiz YYBÜ'sinde preterm ve term yenidoğanlarda GSBL üreten etken mikroorganizmalar, bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Haziran 2005-Haziran 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ'de tedavi gören preterm ve term bebeklerde, GSBL üreten gram negatif bakteriler ve neden olduğu enfeksiyonlar geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya preterm (28-36 hafta) ve term (37-42 hafta) yenidoğanlardan, YYBÜ'de en az iki gün takip edilmiş olanlar ve çeşitli klinik örnek kültürlerinde (kan, idrar, derin trakeal aspirat, yara yeri, solunum sekresyonları

vb.) GSBL pozitif mikroorganizma üremiş 75 hasta dahil edildi.

Hastalara ait dosya kayıtlarından demografik özellikler, doğum ağırlığı, yatış tanısı/tanıları, hastanın yatışından sonraki ilk 48 saat ve sonraki 48 saat içerisindeki kültür üremeleri, mikroorganizmaların izole edildiği klinik örnekler, tanılara göre hastanede yatış süreleri, GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanım oranı, mekanik ventilatörde kalma ve kateter (santral/periferik) kullanma oranları, hastaların mortalite ve iyileşme durumları ve GSBL pozitif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarına ait veriler toplandı.

Hastanemiz merkez laboratuvarına gelen klinik örnekler %5'lik koyun kanlı agar ve McConkey agar besiyerlerine ekildi. Besiyerleri 37 C°'de 16-18 saat inkübe edildi. Bakterilerin tür tanımlamaları konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) tanımlama kitleri ile antibiyogram duyarlılık testleri BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) mikrodilüsyon yöntemi ile yapıldı.

Bakterilerde GSBL pozitifliğini araştırmak için kombinasyon disk testi kullanıldı. Bu testte saf olarak üretilen bakteriler 0,5 McFarland bulanıklık seviyesinde Mueller-Hinton agar besiyerine yayıldı. Aynı besiyerinin yüzeyine seftazidim ile seftazidim/klavulanik asit ve seftaksim ile seftaksim/klavulanik asit antibiyotik diskleri yerleştirildi ve 37 C°'de 16-18 saat inkübe edildi. Seftazidim veya seftaksim klavulanik asit ile kombinasyonunda oluşan inhibisyon zonları tek başlarına seftazidim veya seftaksim inhibisyon zonlarından >5mm daha genişse Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre GSBL pozitifliği olarak kabul edildi. Çalışmanın gücü %80, örneklem büyüklüğü 138 olarak OpenEpi Versiyon 3 programı kullanılarak hesaplandı. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü dahil etme ölçütlerine uyan 115 hastayı kapsadı. Tüm testler CLSI önerileri doğrultusunda yapıldı. Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından etik kurul izni ve onayı (izin no: KA14/312) verilmiştir. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (yüzde dağılımı, ortalama, ortanca, %95 güven aralığı), gruplu değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Mid-p değeri ile Fisher's exact test kullanıldı. P değeri <0,05 olan değişkenler anlamlı kabul edildi. GSBL pozitif *K. pneumoniae* enfeksiyonunda bağımsız risk tespiti için modelleme yapıp lojistik regresyon analizi uygulandı.

Bulgular

Araştırmaya dahil edilen 75 bebeğin %52'si erkek (n=39), %48'i kız (36) idi. Olguların gestasyonel doğum haftası ortalaması 31,47±4,84 iken, doğum ağırlığı ortalaması 1770±940 gr idi. Yoğun bakımda yatış süreleri 48±34 gündü. Ek olarak 32 olgunun (%42,7) eşlik eden hastalığı (intrauterin gelişme geriliği, doğuştan anomali, doğuştan enfeksiyon, gestasyonel diyabetli anne bebeği) vardı, ancak bu hastalıkların GSBL pozitif enfeksiyon prognozuna etkileri ayrı ayrı incelenemedi.

GSBL pozitif mikroorganizmaların izole edildiği klinik örneklerin dağılımı sırasıyla; idrar %35,7 (n=41), kan %26,1 (n=30), endotrakeal aspirat %17,4 (n=20), derin trakeal aspirat %6,1 (n=7), solunum sekresyonu %3,5 (n=4), periton sıvısı %2,6 (n=3), göğüs kateteri %2,6 (n=3), yara %1,7 (n=2), beyin omurilik sıvısı %1,7 (n=2), göğüs tüp ucu %0,9 (n=1), vajen sekresyonu %0,9 (n=1) ve subklavyen kateter %0,9 (n=1) idi. Klinik örneklerden izole edilen GSBL pozitif bakterilerin kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımı laboratuvar test sonuçları ve klinik değerlendirmelere göre yapıldı ve enfeksiyon ile ilişkilendirildi.

YYBÜ'nde izlenen 75 preterm ve term bebekten 115 GSBL pozitif mikroorganizma üredi. İzole edilen GSBL pozitif bakteriler *K. pneumoniae* %59,1 (n=68/115), *E.coli* %36,5 (n=42/115) ve *K. oxytoca* %4,3 (n=5/115) oranlarındaydı. En sık enfeksiyonlar; idrar yolu enfeksiyonu (n=41,%35,7), pnömoni (n=34,%29,6) ve bakteriyemi (n=30,%26,1) idi. Alınan kültürlerde doğumu takiben üremenin gerçekleştiği

Tablo 1. Tanılara göre yatış süreleri

Tanı	<7 gün	8-30 gün	>30 gün	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
İdrar yolu enfeksiyonu	2 (9,5)	8 (38,1)	11 (52,4)	21 (100)
Pnömoni	1 (4,2)	2 (8,3)	21 (87,5)	24 (100)
Bakteriyemi	1 (4,0)	11 (44,0)	13 (52,0)	25 (100)
Yumuşak doku enfeksiyonu	0	0	2 (100)	2 (100)
Peritonit	1 (50,0)	0	1 (50,0)	2 (100)
Menenjit	0	1 (100)	0	1 (100)
Toplam	5 (6,7)	22 (29,3)	48 (64,0)	75 (100)

Tablo 2. İzole edilen GSBL pozitif bakterilerin penisilin, karbapenem, florokinolon ve makrolid grubu antibiyotiklere direnç oranları

Bakteri	AMC	TPZ	TIM	IPM	ETP	ATM	CIP	LEV	AK	CN
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>E. coli</i>	36/36 (100)	21/41 (51,2)	11/11 (100)	0/42 (0)	0/23 (0)	35/35 (100)	18/42 (42,9)	15/25 (60)	4/41 (9,8)	38/42 (90,5)
<i>K. pneumoniae</i>	67/67 (100)	55/68 (80,9)	33/37 (89,2)	0/68 (0)	0/12 (0)	45/46 (97,8)	14/68 (20,6)	4/51 (7,8)	32/67 (47,8)	56/66 (82,4)
<i>K. oxytoca</i>	4/4 (100)	2/5 (40,0)	-	0/5 (0)	0/2 (0)	3/3 (100)	3/5 (60)	½ (50,0)	1/5 (20,0)	3/5 (60,0)

AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, TPZ: Piperasilin-tazobaktam, TIM: Tikarsilin-klavulonat, IPM: İmipenem, ETP: Ertapenem, ATM: Aztreonam, CIP: Siprofloksasin, LEV: levofloksasin, AK: Amikasin, CN: Gentamisin

günler değerlendirildi. Kültür pozitifliklerinin %93'ü (n=107/115) doğumdan 7 gün sonra, %7'si (n=8/115) doğumdan itibaren ilk 7 gün içerisinde oldu. GSBL pozitif mikroorganizma enfeksiyonundan önce antibiyotik kullanımı %76, kateter kullanımı %68 ve mekanik ventilasyon kullanımı %75 idi.

Hastaların tanılarına göre yatış süreleri değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 75 olgunun %64'ünün (n=48) hastanede yatış süresi 30 günden fazlaydı. Tanılara göre yatış süreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

İzole edilen suşların tamamının amoksisilin-klavulonat, ampisilin, ampisilin-sulbaktam ve piperasiline dirençli olduğu saptandı. *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının tamamı karbapenem grubu antibiyotiklere (imipenem, ertapenem) duyarlıydı. Her üç suşta aztreonama karşı yüksek direnç görülürken, kinolon grubu antibiyotiklere direnç oranları farklılık gösterdi. Bir *K. oxytoca* suşu hariç izole edilen tüm suşlar sefalosporin grubu antibiyotiklere dirençliydi. İzole edilen GSBL pozitif bakterilerin penisilin, karbapenem, florokinolon ve makrolid grubu antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de, sefalosporinler ve diğer antibiyotiklere direnç oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

İzole edilen GSBL pozitif bakterilere göre iyileşme ve ölüm oranlarının karşılaştırıldığı Tablo 4'de *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımına göre izole edilen suşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımına göre izole edilen mikroorganizmaların dağılımları Tablo 5'te gösterilmiştir.

GSBL (+) *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında bağımsız risk faktörlerinin tespiti amacıyla yapılan modellemede, mekanik ventilatör kullanımı 0,569 kat, doğum ağırlığının ≤1500 gr olması 1,590 kat, yatış süresinin ≥8 gün olması 1,913 kat ve enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımı 2,594 kat GSBL pozitif enfeksiyon riskini artırdığı görüldü. Ancak bu değerlerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi. GSBL (+) *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında bağımsız risk faktörleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tartışma

GSBL üreten gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların sıklığı dünya çapında artmakta ve sağlık hizmetlerinde önemli tedavi sorunlarına neden olmaktadır.⁹ Dünya genelinde farklı yöntemler ile (e-test, otomatize, moleküler sistemler ve çift disk sinerji) yapılan çok merkezli araştırmalarda değişik coğrafi bölgelerde *E.coli* izolatlarında GSBL üretiminin %1-74 oranları arasında değiştiği bildirilmiştir.¹⁰⁻¹⁷ GSBL üretim oranlarındaki bu farklılıklar epidemiyolojik faktörlere, enfeksiyon kontrol önlemlerine, antibiyotik kullanım politikalarına ve bakterilerdeki GSBL üretim sıklığının belirli şartlarda değişiyor olmasına

bağlanmaktadır.^{11,16,17} Ülkemizde yapılan çalışmalarda GSBL prevalansı *E. coli* ve *Klebsiella spp.* için sırasıyla %0-27 ve %33-86 oranları bildirilmiştir.¹⁸⁻²² 2007 yılında çok merkezli yapılan MYSTIC programı çalışma grubunun verilerine göre bu prevalans *K. pneumoniae* suşlarında %40,5, *K. oxytoca* suşlarında %23,1 ve *E. coli* suşlarında %15,3 olmuştur.²³ 2012 yılı EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) verilerine göre üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *E. coli* izolatlarında saptanan GSBL pozitifliği en düşük %70,5 (Fransa) ve en yüksek %100 (Macaristan), *K. pneumoniae* izolatlarında ise en düşük %62 (Slovakya) ve en yüksek %100 (Hollanda, Macaristan, Lüksemburg) olarak bildirilmiştir.²⁴

Tablo 3. İzole edilen GSBL pozitif bakterilerin sefalosporin grubu ve diğer antibiyotiklere direnç oranları

Bakteri	CFZ	FEP	CTX	CAZ	CXA	CRO	C	TE	F	SXT
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>E.coli</i>	42/42 (100)	41/41 (100)	24/24 (100)	41/41 (100)	33/33 (100)	33/33 (100)	0/12 (0)	11/18 (61,1)	0/16 (0)	16/41 (39,0)
<i>K.pneumoniae</i>	68/68 (100)	67/67 (100)	50/50 (100)	58/5 (100)	58/58 (100)	63/63 (100)	9/35 (25,7)	19/36 (52,8)	9/17 (52,9)	26/66 (39,4)
<i>K.oxytoca</i>	5/5 (100)	5/5 (100)	2/2 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	-	-	0/3 (0)	3/5 (60,0)

CFZ: Sefazolin, FEP: Sefepim, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, CXA: Sefuroksim-aksetil, CRO: Seftriakson, C: Kloromfenikol, TE: Tetrasiklin, F: Nitrofronain, SXT: Trimetoprim-sulfometoksazol

Tablo 4. İzole edilen GSBL pozitif bakterilere göre ölüm ve iyileşme oranları

Üreyen bakteriler	Toplam	Klinik sonuç		95 %CIb	P value*
		İyileşme	Ölüm		
<i>K. pneumoniae</i>	48	32	16	21,62-47,51	0,002
<i>E. coli</i>	24	23	1	0,0-21,87	0,006
<i>K.oxytoca</i>	3	3	0	0,0-61,74	0,457
Toplam	75	58	17		

bCI, güven aralığı (MidP Exact), İstatistiksel olarak anlamlı farklılık (MidP Exact, p<0,05)

Tablo 5. Enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımına göre izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Üreyen bakteriler	Toplam	Enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımı			P value*
		Evet	Hayır	%95 CIb	
<i>K. pneumoniae</i>	48	34	14	46,68-71,4	0,174
<i>E. coli</i>	24	21	3	25,5-49,85	0,116
<i>K.oxytoca</i>	3	2	1	0,27-12,6	0,707
Toplam	75	57	18		

bCI, Güven aralığı (MidP Exact), İstatistiksel olarak anlamlı farklılık (MidP Exact, p<0,05)

Tablo 6. GSBL (+) *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında bağımsız risk faktörleri

Değişkenler	Düzeltilmiş OR (%95 bCI)	*P
Mekanik ventilatör	0,569 (0,140-2,314)	0,431
Doğum ağırlığı ≤ 1500 gr	1,590 (0,578-4,378)	0,369
Yatış süresi ≥ 8 gün	1,913 (0,193-18,944)	0,579
GSBL (+) enfeksiyon öncesi	2,594 (0,586-11,478)	0,209

antibiyotik kullanımı, Logistic regression test kullanıldı, *p<0,05: Anlamlı farklılık, OR: Olasılık oranı, bCI: Güven aralığı

Hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen bakterilerde GSBL üretimi çok daha fazla görülmektedir. Yılmaz ve ark.²⁵ tüm yoğun bakım ünitelerini (dahili, cerrahi, anestezi ve reanimasyon) kapsayan çalışmalarında GSBL oranı *E. coli* için %56, *K. pneumoniae* için %63, Sağlam ve ark.²⁶ dahili, cerrahi ve çocuk yoğun bakımı kapsayan çalışmalarında GSBL üretim oranını %64 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda benzer olarak izole edilen GSBL pozitif bakteriler sırasıyla; %59,1 *K. pneumoniae*, %36,5 *E. coli* ve %4,3 *K. oxytoca* olmuştur.

Dünyada GSBL üreten suşlarla enfeksiyonlar konusunda erişkin, çocuk ve yenidoğan ünitelerinde epidemiyolojik ve mikrobiyolojik çalışmalar bulunmakla birlikte Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde GSBL enfeksiyonları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır.

Ciddi sonuçlara ve ekonomik kayıplara neden olduğu bilinen GSBL üreten bakteriler özellikle *E. coli* yenidoğanlarda, nötropenik hastalarda, kanser hastalarında ve altta yatan hastalığı olan çocuklarda ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır.²⁷ Rodriguez ve ark.²⁸ yaptıkları kohort bir çalışmada GSBL üreten *E. coli* kaynaklı bakteriyemilerde ölüm oranlarının dört kat arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hastalardan izole edilen suşlar ile mortalite ve iyileşme arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmıştır. GSBL pozitif *K. pneumoniae* ile enfekte hastalardaki mortalite oranımız (%33,3, n=16/48), GSBL pozitif *E. coli* ile enfekte hastaların mortalite oranından (%4,2, n=1/24) oldukça yüksek bulunmuştur. GSBL pozitif *K. oxytoca* ile enfekte hastaların tamamı iyileşmiştir. Bunun yanı sıra 21 günden önce ölen hastaların kültürlerinin %100’ünde, 21 günden sonra ölenlerin %88,9’unda *K. pneumoniae* üremiştir. *E. coli* ile enfekte bir hasta 21 günden sonra ex olmuştur. Son zamanlarda XDR-KP (Genişlemiş ilaç direnci-*K. pneumoniae*) ve PDR-KP (Tüm ilaçlara dirençli-*K. pneumoniae*) olguları dünya çapında artmaktadır.²⁹ Bu durum tedavi edilemeyen *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının mortalite ile ilişkisini akla getirmektedir.

Kuzucu ve ark.³⁰ yaptıkları çalışmalarında piperasilin-tazobaktam direncini *E. coli* suşlarında %40,6 (97/239), *K. pneumoniae* suşlarında %67,9 (19/28), *K. oxytoca* suşlarında ise %91,0 (10/11) olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda piperasilin-tazobaktama direnç oranları *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşları için sırasıyla; %51,2 (21/41), %80,9 (55/68) ve %40 (2/5) idi. Çalışmamızda penisilin grubu antibiyotiklerden ampisilin, ampisilin sulbaktam, amoksisilin-klavulonat ve piperasiline izole edilen tüm suşlar dirençli olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar piperasilin-tazobaktam dışındaki penisilin grubu antibiyotiklerin GSBL üreten suşların tedavisinde kullanımının yararlı olmayacağını göstermiştir.

GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşları ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler sıklıkla tercih edilen bir antibiyotik grubudur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada GSBL

üreten *E. coli* suşlarında ertapenem, imipenem ve meropenem direnç oranları sırasıyla; %0,8 (2/239), %0 (0/239) ve %0 (0/239), *K. pneumoniae* suşlarında ertapenem, imipenem ve meropenem direnç oranları %3,6 (1/28), *K. oxytoca* suşlarında ise ertapenem, imipenem ve meropenem direnç oranları %9,1 (1/11) olarak bildirilmiştir.³¹ Bizim çalışmamızda GSBL üreten *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının hiçbirisinde imipenem ve ertapenem direncine rastlanmamıştır. Bu sonuçlar karbapenem grubu antibiyotiklerin GSBL üreten mikroorganizmaların tedavisinde en etkili antibiyotikler olduğunu göstermiştir.

Uyanık ve ark.³¹ kan kültürlerinden izole edilen GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları ile yaptıkları çalışmada, tüm suşların seftazidim, sefuroksim aksetil, seftriakson ve sefepime %100 dirençli olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde bizim olgularımızda GSBL üreten *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının tamamı sefaperazon, sefalotin, sefazolin, sefepim, sefiksim, sefotaksim, seftazidim, seftizoksım, sefuroksim aksetil ve seftriaksona %100 dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda *E. coli* suşlarında kloromfenikole ve nitrofrontaine direnç rastlanmazken, amikasine %9,8, trimetoprim-sulfometoksazole %39,0, fosfomisine %6,3 oranlarında direnç saptanmıştır. Uyanık ve ark.³¹ çalışmalarında amikasine %5, trimetoprim-sulfometoksazole %77 direnç oranları bildirmişlerdir.

Bu enfeksiyonların tedavisinde etkili olabilen antibiyotik gruplarından biri de kinolonlardır. Ancak son zamanlarda GSBL üreten bakterilerde kinolonlara karşı direnç gelişimi sıklıkla karşılaşılmaktadır. Çalışmamızda siprofloksasine direnç oranları *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* için sırasıyla %42,9, %20,6 ve %60,0 oranları bulunmuştur. Ayrıca norfloksasin direnci *E. coli* suşlarında %12,5, *K. pneumoniae* suşlarında %61,1 oranındadır. Chen ve ark.³² tarafından yapılan bir araştırmada siprofloksasin direnci GSBL negatif *E. coli* suşlarında %26,7 iken, GSBL pozitif *E. coli* suşlarında %84,6 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise GSBL negatif *E. coli* suşlarında %41,7, GSBL pozitif *E. coli* suşlarında %92,3 oranları bildirilmiştir.³³ Çalışmamızda *E. coli* suşlarında siprofloksasin direnç oranı bu çalışmalardan daha düşük bulunmuştur.

Makrolid grubu antibiyotikler de GSBL üreten suşların tedavisinde bir alternatif olabilir. Çalışmamızda en etkili makrolid grubu antibiyotik amikasin (*E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşları için amikasin direnç oranları sırasıyla; %9,8, %47,8 ve %20,0) olmuştur. Gentamisin direnç oranları (*E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşları için sırasıyla; %90,5, %82,4 ve %60,0) amikasine göre oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Tobramisin ise sadece bir *K. pneumoniae* suşu hariç tüm suşlara dirençli olarak belirlenmiştir. Kuzucu ve ark.³⁰ çalışmalarında bu üç suşta amikasin direncine rastlanmazken, gentamisin direnç oranları *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K.*

oxytoca suşları için sırasıyla %52,3, %53,6 ve %9,1 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda makrolid grubu antibiyotiklere direnç oranı diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Pena ve ark.³⁴ yoğun bakım ünitesinde GSBL pozitif *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında GSBL üreten (n=72) ve GSBL üretmeyen (n=116) *K. pneumoniae* suşları arasında mekanik ventilasyonda kalma süresi, üriner kateter kullanım süresi, parenteral nutrisyon alım süresi, antibiyotik kullanım süresi ve arteriyel kateter kullanım süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla p değerleri; <0,001, <0,01, <0,04, <0,04 ve <0,002). Abdel-Hady ve ark.³⁵ GSBL (+) *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında bağımsız risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında enfeksiyon riskini mekanik ventilasyon kullanımının 4,2 kat, doğum ağırlığının ≤ 1500 gr olması 3,2 kat, total parenteral nutrisyon kullanımı 4,9 kat, hastanede yatış süresinin >15 gün olması 4,1 kat, oksijenli antibiyotik kullanımı 4,9 kat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda GSBL (+) *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında bağımsız risk faktörlerinin tespiti amacıyla yapılan modellemede, mekanik ventilatör kullanımı 0,569 kat, doğum ağırlığının ≤ 1500 gr olması 1,590 kat, yatış süresinin ≥ 8 gün olması 1,913 kat ve GSBL (+) enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımı 2,594 kat artmış GSBL pozitif enfeksiyon riski ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı GSBL negatif suşların kullanılmamasıdır. Bu nedenle GSBL pozitif ve GSBL negatif suşların karşılaştırılması yapılamamıştır.

Sonuç

Sonuç olarak; yenidoğan yoğun bakım ünitemizde GSBL pozitif enfeksiyon etkeni olarak *K. pneumoniae* en sık izole edilen, mortalite ile ilişkisi en yüksek olan mikroorganizmadır. Preterm ve term bebeklerde GSBL pozitif suşlarda antibiyotik direnci oldukça yüksek oranlardadır. Her hastanenin belirli periyotlarda kendi GSBL pozitif bakteri dağılımlarını, GSBL risk faktörlerini ve antibiyotik direnç oranlarını belirlenmesi, antimikrobiyal tedavilerin antibiyogram sonuçlarına göre seçilmesi, tedavi başarısını artıracak gibi, GSBL üretimini ve direnç gelişimini önleyebilir. El hijyeni başta olmak üzere enfeksiyon önleme ve kontrol prosedürlerine uyulması bu enfeksiyonları sınırlayabilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde GSBL pozitif enfeksiyonlar ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından etik kurul izni ve onayı (izin no: KA14/312) verilmiştir.

Hasta Onayı: Hasta yakınlarından yazılı onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.Ö., Konsept: Ö.Ö., Dizayn: Ö.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Ü.S., Ö.Ö., Analiz veya Yorumlama: Ü.S., Ö.Ö., Literatür Arama: Ü.S., Ö.Ö., Yazan: Ü.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. Manual of Clinical Mikrobiology. Başustaoglu A, Kubar A, Yıldiran ŞT, Tanyüksel M (Çevirenler). 9. baskı, İstanbul: Atlas Basımevi, 2007;8:1721-92.
2. Çelebi S, Yüce N, Çakır D, Hacimustafaoğlu M, Özkaya G. Çocuklarda genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten *E. coli* enfeksiyonlarında risk faktörleri ve klinik sonuçları; beş yıllık çalışma. Çocuk Enf Derg. 2009;3:5-10.
3. KpodaDS, AjayiA, SomdaM, TraoreO, GuessenndN, et al. Distribution of resistance genes encoding ESBLs in Enterobacteriaceae isolated from biological samples in health centers in Ouagadougou, Burkina Faso. BMC Res Notes. 2018;13;11:471.
4. Thenmozhi S, Moorthy K, Sureshkumar B, Suresh M. Antibiotic resistance mechanism of ESBL producing Enterobacteriaceae in clinical field: a review. Int J Pure Appl Biosci. 2014;2:207-26.
5. Adamski CJ, Cardenas AM, Brown NG, Horton LB, Sankaran B, et al. Molecular basis for the catalytic specificity of the CTX-M extended-spectrum β -lactamases. Biochemistry. 2014;54:447-57.
6. Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, Courtieu AL, Husson MO, et al. Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a 3-year survey in France. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36:1677-81.
7. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:1481-91.
8. Marra AR, Wey SB, Castelo A, Gales AC, Cal RGR, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. BMC Infect Dis. 2006;6:24.
9. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Accessed 17 Feb 2018.
10. Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Aygül K, Bayram Y, Berktaş M. Nozokomiyal kaynaklı *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi. Turkish Medical Journal. 2007;1:150-3.
11. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. Hastane enfeksiyonu etkeni çeşitli Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz yapımının iki yöntemle araştırılması. KLİMİK Derg. 2004;17:47-9.

12. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg. 2007;21:155-160.
13. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 2006;13:3.
14. Iraz M. Malatya Devlet Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği ile antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg. 2009;23:161-5.
15. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T, Sar NS, Gültekin M, 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.
16. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A. İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar yönünden irdelenmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2006;13:249-52.
17. Koçoğlu E, Karabay O, İnce NK, Özkardeş F, Yıldırım R. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. ANKEM Derg. 2007;21:5-9.
18. Gur D. Comparative in vitro activity of piperacillin-tazobactam against gram negative nosocomial pathogens. 1999, July. In 21st International Congress of Chemotherapy (pp. 4-7).
19. Garcia-Rodriguez JA, Jones RN, MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from meropenem yearly susceptibility test informatino collection (MYSTIC). J Chemother. 2002;14:25-35.
20. Kocazeybek BS. Antimicrobial resistance surveillance of gram-negative bacteria isolate from intensive care unit of four different hospital in Turkey. Evaluation of prevalence of extended-spectrum and inducible beta-lactamases using different E-test strips and direct induction methods. Chemotherapy. 2001;47:396-408.
21. Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S, Tuncer I, Findik D, et al. Surveillance of antimicrobial in gram-negative bacteria isolated from intensive care unit in Turkey. J Chemother. 2002;14:140-6.
22. Gülay Z, Thomson J, Yulug N, Amyes SG. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamases producing *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at a university hospital in Turkey. J Chemother. 2000;12:145-52.
23. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, et al. Turkish MYSTIC Study Group. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey a report from the Meropenem Yearly Susseptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. J Chemother. 2007;19:650-7.
24. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Erişim (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>). Erişim Tarihi: 20.08.2014.
25. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, et al. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. ANKEM Derg. 2010;24:12-9.
26. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, Atalay MA, Erçal BD, et al. Kan kültürlerinde izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. ANKEM Derg. 2011;25:250-5.
27. Villegas MV, Correa A, Perez A, Miranda MC, Zuluaga T, et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian Hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;49:217-22.
28. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto MD, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. Clin Infect Dis. 2006;43:1407-14.
29. Krapp F, Ozer EA, Qi C, Hauser AR. Case Report of an Extensively Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection With Genomic Characterization of the Strain and Review of Similar Cases in the United States. Open Forum Infect Dis. 2018;5:ofy074.
30. Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2011;45:28-35.
31. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan Kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2010;24:86-91.
32. Chen WY, Jang TN, Huang CH, Hsueh PR. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections at a medical center in Taiwan: results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) 2002-2006. J Microbiol Immunol Infect. 2009;42:317-23.
33. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. J Infect. 2009;58:299-307.
34. Pena C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β -lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. J Hosp Infect. 1997;35:9-16.
35. Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. J Perinatol. 2008;28:685-90.