

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları İçin Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması

Nagihan DEMİR*, Serap GENÇER*, Serdar ÖZER*, Mustafa DOĞAN*

* Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Giriş: Son yıllarda gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, ciddi enfeksiyonların tedavisinde artan soruna yol açmaktadır. Bu artan direnç yol açan risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla, GSBL üreten ve üretmeyen gram-negatif basillerin izole edildiği olgular karşılaştırıldı.

Hastalar ve Metod: Prospektif, eşleştirilmemiş, olgu-kontrol yöntemi kullanıldı. Şubat 2005-Mart 2006 tarihleri arasındaki 13 aylık süre içerisinde hastanede yatmakta olan ve GSBL direnci saptanan gram-negatif basillerle enfekte olan olgulardan klinik bilgilerine ulaşılabilen 51 olgu çalışma grubunu, aynı süre içerisinde GSBL üretmeyen gram-negatif basil ile enfekte olan 47 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların sorgulanması, dosyalarının ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi yolu ile potansiyel risk faktörü olabilecek veriler elde edildi ve istatistiksel değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda malignite ($p=0.021$; OR 3.500; %95 GA 1.158-10.575), renal yetmezlik ($p=0.027$; OR 3.678; %95 GA 1.105-12.242), son altı ay içinde hastaneye yatış öyküsü ($p=0.001$; OR 5.419; %95 GA 1.832-16.027), cerrahi operasyon ($p=0.006$; OR 6.923; %95 GA 1.459-32.852) ve antibiyotik kullanım öyküsü ($p=0.006$; OR 3.281; %95 GA 1.394-7.721), kinolon kullanım öyküsü ($p=0.04$; OR 3.308; %95 GA 0.985-11.112), nozokomiyal enfeksiyon ($p<0.001$; OR 2.424; %95 GA 1.866-3.149), cerrahi/tıbbi girişim ($p=0.009$; OR 4.479; %95 GA 1.365-14.701), üriner kateterizasyon ($p=0.006$; OR 3.468; %95 GA 1.393-8.635), santral venöz kateterizasyon ($p=0.006$; OR 2.119; %95 GA 1.701-2.640), mekanik ventilasyon ($p=0.003$; OR 2.119; %95 GA 1.701-2.640), yoğun bakım ünitesinde yatış ($p=0.027$; OR 2.044; %95 GA 1.659-2.519), cerrahi kliniklerde yatış ($p=0.038$; OR 0.378; %95 GA 0.149-0.962) ve enfeksiyon kliniğinde yatış ($p=0.015$; OR 3.145; %95 GA 1.221-8.099) GSBL üreten gram-negatif basil ile enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı idi. Çok değişkenli analiz sonucunda cerrahi/tıbbi girişim ($p=0.042$; OR 0.169; %95 GA 0.030-0.940) anlamlı bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak, hastane ortamı ve bu ortamda yapılan girişimler GSBL üreten suşların yayılımı için kaynak oluşturmaktadır. Bu yayılımı önlemek için hastane enfeksiyon kontrol tedbirlerine titizlikle uyulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: GSBL, Direnç, Risk faktörleri

SUMMARY

Evaluation of Various Risk Factors for Infections Caused By Gram-Negative Bacteria Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamase

Introduction: Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing gram-negative bacilli (GNB) leads to increasing problem in the treatment of severe infections. The aim of this study was to identify the risk factors associated with ESBL producing GNB infection.

Patients and Methods: A prospective, unmatched, case-control study was conducted during a 13-month period from February 2005 to March 2006. Fifty-one patients, from whom ESBL-producing GNB were isolated, were compared with 47 control patients, from whom ESBL-nonproducing GNB were isolated. Potential risk factors were obtained through review of inpatient medical records and evaluated by statistical methods.

Results: Risk factors that were significantly associated with ESBL-producing GNB infection included presence of underlying malignancy ($p=0.021$; OR 3.500; 95% CI 1.158-10.575), renal failure ($p=0.027$; OR 3.678; 95% CI 1.105-12.242), prior hospitalization ($p=0.001$; OR 5.419; 95% CI 1.832-16.027), prior surgical operation ($p=0.006$; OR 6.923; 95% CI 1.459-32.852), prior use of antibiotic ($p=0.006$; OR 3.281; 95% CI 1.394-7.721), prior use of fluoroquinolone ($p=0.04$; OR 3.308; 95% CI 0.985-11.112), nosocomial infection ($p<0.001$; OR 2.424; 95% CI 1.866-3.149), surgical/medical intervention ($p=0.009$; OR 4.479; 95% CI 1.365-14.701), urinary catheterization ($p=0.006$; OR 3.468; 95% CI 1.393-8.635), central venous catheterization ($p=0.006$; OR 2.119; 95% CI 1.701-2.640), mechanical ventilation ($p=0.003$; OR 2.119; 95% CI 1.701-2.640), attendance to intensive care unit ($p=0.027$; OR 2.044; 95% CI 1.659-2.519), attendance to surgical clinics ($p=0.038$; OR 0.378; 95% CI 0.149-0.962), attendance to infectious diseases clinics ($p=0.015$; OR 3.145; 95% CI 1.221-8.099). In multivariate analysis, surgical/medical intervention ($p=0.042$; OR 0.169; 95% CI 0.030-0.940) was identified as independent risk factor for infections caused by ESBL-producing GNB.

Conclusion: In conclusion, invasive procedures performed in hospital environment constitute source for the spread of ESBL-producing GNB. Hospital infection control measures should be taken to prevent the spread of it.

Key Words: ESBL, Resistance, Risk factors

Antibiyotik kullanımının artışı ile birlikte mikroorganizmalar da yeni direnç mekanizmaları geliştirmektedir. Özellikle 1981 yılında oksimino-beta-laktam ajanların kullanıma girmesinden sonra ilk defa 1983 yılında Almanya'da bir *Klebsiella pneumoniae* suşunun ürettiği SHV-2 enziminin saptanmasıyla ortaya çıkan ve daha sonra dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı gram-negatif basillerin ürettiği, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere direnç göstermeleri sebebiyle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) olarak tanımlanan enzimlerin her geçen gün sayısı artmaktadır^[1-3]. Antibiyotik kullanımı ve hastane ortamı ile ilişkili çeşitli faktörler bu suşların yayılımını hızlandırarak hastane enfeksiyonlarında etken olarak görülme sıklığını arttırmakta ve tedavide güçlüklerle yol açmaktadır^[4-6].

Çalışmamızda, GSBL üreten gram-negatif bakteriler ile enfeksiyon gelişimine katkısı olan risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla, GSBL üreten ve üretmeyen gram-negatif bakterilerin enfeksiyon etkeni olarak izole edildiği olgular çeşitli demografik ve

kllinik özellikler açısından analitik, eşleştirilmemiş, olgu-kontrol yöntemi ile karşılaştırıldı. Böylelikle GSBL üretiminin mümkün olduğunca en aza indirilmesi ve etkili antibiyotik kullanımını sağlayacak verilere ulaşılmaya çalışıldı.

MATERYAL ve METOD**Olguların Seçimi**

Çalışmamızın yürütüldüğü Şubat 2005-Mart 2006 tarihleri arasındaki 13 aylık süre içerisinde hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarında toplam 3125 gram-negatif basil izole edildi. GSBL direnci saptanan 137 suş ayrıldı. Bu suşlarla enfekte olan olguların ilk atakları dikkate alınarak tekrar izolatlar elimine edildi. Hastanede yatmakta olan ve klinik bilgilerine ulaşılabilen 51 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Aynı süre içerisinde klinik materyallerinden enfeksiyon etkeni olarak GSBL üretmeyen gram-negatif basil izole edilen 47 yatan olgu kontrol grubu olarak seçildi. Aynı suşun daha önce izole edildiği hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin Toplanması

Hastaların sorgulanması, dosyalarının ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi yolu ile verilere ulaşıldı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, izole edilen mikroorganizmanın cinsi, antibiyotik duyarlılıkları, yattığı klinik, enfeksiyon odağı, hospitalizasyon süresi, altta yatan hastalık, kateterizasyon, önceden hastanede ve/veya yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, geçirilmiş tıbbi girişim ve/veya operasyon öyküsü, antibiyotik kullanım öyküsü gibi veriler çalışma için hazırlanan hasta kayıt formlarına işlendi. GSBL üreten suşların birden fazla izole edildiği hastaların tespit edilen ilk atakları dikkate alındı.

Hastaneye yatış öyküsünde son altı ay içinde hastanede yatmış olması, operasyon öyküsünde son altı ay içinde geçirilen büyük veya küçük operasyonlar, antibiyotiklerin kullanım öyküsünde son altı ay içinde beta-laktam, sefalosporin, kinolon, aminoglikozid vb. gruplardan antibiyotiklerin en az 48 saat kullanılmış olması şartları arandı. Kültürün alındığı güne ait laboratuvar değerleri (lökosit, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı) kaydedildi. Renal yetmezlik için kreatinin düzeyi > 2 mg/dL veya diyaliz gereksinimine ihtiyaç olması, hepatik disfonksiyon için alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerinin normalin iki katından fazla yüksek olması şartları arandı. Polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu durumlar nötropeni olarak değerlendirildi. Kortikosteroid kullanımında 20 mg/gün dozunda prednizonun iki hafta ve daha fazla süre ile kullanımı, immünsüpresif ajan kullanımında ise son 30 gün içinde immünsüpresif ilaç kullanımı şartı arandı. Nozokomiyal enfeksiyon için ise hastaneye yattığı esnada inkübasyon periyodunda olmayan ve yatışın 48 saat sonrasında ortaya çıkan enfeksiyon veya hastaneden taburcu olduktan sonra iki hafta içinde ortaya çıkan enfeksiyon ya da başka hastaneden transfer olan hastalarda yatışın ilk 48 saati içinde oluşan enfeksiyon olarak kriterler belirlendi. Verilerden herhangi biri eksik kalan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Mikrobiyolojik Çalışma

İzole edilen suşlar, geleneksel yöntemle ve API20E (Biomérieux, France) identifikasyon sistemi ile identifiye edildi. Suşların antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL üretimi NCCLS/CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. GSBL üretimi seftazidim ve seftazidim/klavulanik asit veya seftotaksim ve seftotaksim/klavulanik asit disklerinin kullanıldığı kombine disk yöntemi ile saptandı. GSBL pozitif suşlar çalışma suşlarını, GSBL negatif suşlar kontrol suşlarını oluşturdu.

İstatistiksel Analiz

GSBL üreten gram-negatif basil ile enfeksiyon için potansiyel risk faktörleri önce tek değişkenli analizle tanımlandı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi veya Fisher kesin olasılık testi; sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon tekniği ile daha detaylı çok değişkenli analiz yapıldı. $p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler için SPSS 11.5 istatistik programı kullanıldı.

BULGULAR

GSBL üreten gram-negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunan potansiyel risk faktörlerine ilişkin analitik çalışma bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışma grubunda yer alan 51 olgunun ortalama yaşı 42, kontrol grubunda yer alan 47 hastanın ortalama yaşı 41 idi ve iki grup arasında yaş ortalamalarında anlamlı bir fark yoktu. Çalışma grubunda kadın/erkek oranı 26/25, kontrol grubunda ise 34/13 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.030$).

Her iki grup komorbidite açısından karşılaştırıldığında, malignite (%10.6'ya karşılık %29.4, $p = 0.021$) ve renal yetmezlik (%8.5'e karşılık %25.5, $p = 0.027$), iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu. Çalışmada değerlendirildiğimiz diğer komorbiditelerden nötropeni (%8.5'e karşılık %15.7), hepatik disfonksiyon (%4.3'e karşılık %11.8), diabetes mellitus (%21.3'e karşılık %11.8), nörolojik disfonksiyon (%4.3'e karşılık %9.8), travma (%5.8), steroid kullanımı (0'a karşılık %3.9), immünsüpresif ajan kullanımı (%6.4'e karşılık %19.6) ve ürolojik patoloji varlığı (%12.8'e karşılık %19.6) GSBL üretimi için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadı.

Son altı ay içinde hastaneye yatış öyküsü (%10.6'ya karşılık %39.2, $p = 0.001$), cerrahi operasyon geçirmiş olma (%4.3'e karşılık %23.5, $p = 0.006$) ve antibiyotik kullanımı (%25.5'e karşılık %52.1, $p = 0.006$) GSBL pozitif hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, operasyon dışındaki önceden cerrahi/tıbbi girişim öyküsü (%23.1'e karşılık %41) anlamlı fark oluşturmadı.

Her iki grup arasında nozokomiyal enfeksiyon varlığı (0'a karşılık %35.3, $p < 0.001$) ve cerrahi/tıbbi girişim uygulaması (%8.5'e karşılık %29.4, $p = 0.009$) GSBL üretimi açısından anlamlı olarak farklı iken, cerrahi operasyon (%2.1'e karşılık %11.7, $p = 0.114$) açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Hastalara uygulanan enstrümantasyon var-

Tablo 1. GSBL üreten (çalışma grubu) ve üretmeyen (kontrol grubu) gram-negatif basil izole edilen hastalara ait bazı özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n= 51)	Kontrol grubu (n= 47)	OR (%95 GA)	p*
• Yaş (yıl; ortalama $\pm$ SD)	42 $\pm$ 27	41 $\pm$ 27		0.980**
• Kadın/Erkek	26/25	34/13	0.398 (0.171-0.923)	0.030
• Komorbidite (altta yatan hastalık)				
Malignite	15	5	3.500 (1.158-10.575)	0.021
Nötropeni	8	4	2.000 (0.560-7.139)	0.279
Diabetes mellitus	6	10	0.493 (0.164-1.484)	0.203
Hepatik disfonksiyon	6	2	3.000 (0.575-15.665)	0.272 [#]
Renal yetmezlik	13	4	3.678 (1.105-12.242)	0.027
Nörolojik disfonksiyon	5	2	2.446 (0.451-13.261)	0.439 [#]
Travma	3	4	0.672 (0.142-3.173)	0.707 [#]
Steroid kullanımı	2	0	1.959 (1.611-2.383)	0.496 [#]
İmmünsüpresif ajan kullanımı	10	3	3.577 (0.919-13.917)	0.054
Ürolojik patoloji	10	6	1.667 (0.554-5.011)	0.360
• Son altı ay içinde				
Hastaneye yatış	20	5	5.419 (1.832-16.027)	0.001
Cerrahi/tıbbi girişim	21	11	2.291 (0.954-5.500)	0.061
Cerrahi operasyon	12	2	6.923 (1.459-32.852)	0.006
Antibiyotik kullanımı	27	12	3.281 (1.394-7.721)	0.006
• Cerrahi/tıbbi girişim	15	4	4.479 (1.365-14.701)	0.009
• Cerrahi operasyon	6	1	6.133 (0.710-52.998)	0.114 [#]
• Üriner kateterizasyon	23	9	3.468 (1.393-8.635)	0.006
• Santral venöz kateterizasyon	8	0	2.119 (1.701-2.640)	0.006 [#]
• Mekanik ventilasyon	9	0	2.119 (1.701-2.640)	0.003 [#]
• Nozokomiyal enfeksiyon	18	0	2.424 (1.866-3.149)	< 0.001
• Yattığı klinik				
Yoğun bakım ünitesi	6	0	2.044 (1.659-2.519)	0.027 [#]
Dahili klinikler	16	22	0.519 (0.228-1.184)	0.117
Cerrahi klinikler	9	17	0.378 (0.149-0.962)	0.038
İnfeksiyon kliniği	20	8	3.145 (1.221-8.099)	0.015

* Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için).
** Mann-Whitney U testi (ortalama değerler için).
Fisher kesin olasılık testi.

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı.

lığı değerlendirildiğinde; üriner kateterizasyon (%19.1'e karşılık %45.1, p= 0.006), santral venöz kateterizasyon (0'a karşılık %16, p= 0.006) ve mekanik ventilasyon (0'a karşılık %17.6, p= 0.003) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Her iki grupta da etkenler izole edildiğinde ortalanca yatış günü iki idi. Hastaların yattığı klinikler karşılaştırıldığında; yoğun bakım ünitesi (0'a karşılık %11.8, p= 0.027), cerrahi klinikler (%36.2'ye karşılık %17.6, p= 0.038) ve enfeksiyon hastalıkları kliniği (%17'ye karşılık %39.2, p= 0.015) GSBL üre-

timi için anlamlı farklılık gösterirken, enfeksiyon hastalıkları dışındaki dahili klinikler anlamlı fark göstermedi.

Çalışma grubunda *Escherichia coli* %80.3, *Klebsiella* spp. %3.9 ve diğer gram-negatif basiller %15.6 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise dağılım; *E. coli* %82.9, *Klebsiella* spp. %2.1 ve diğer gram-negatif basiller %14.8 şeklinde idi. Her iki grupta enfeksiyon odağının dağılımı ve enfeksiyon parametreleri Tablo 2’de görülmektedir. En sık odak her iki grupta da üriner sistem idi. Hastaların enfeksiyon parametrelerini değerlendirdiğimizde çalışma grubunda C-reaktif protein (62’ye karşılık 101, $p < 0.05$) ve eritrosit sedimentasyon hızı (38’e karşılık 76, $p < 0.05$) değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

Hastaların klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması Tablo 3’te görülmektedir. Çalışma grubumuzda klinik yanıtın daha geç alındığı ve bunun anlamlı bir fark oluşturduğu görüldü ($p = 0.001$). Ateş yanıtı ve mikrobiyolojik yanıt her iki grupta da aynı idi. Her iki grubun mortalitesi karşılaştırıldığında da GSBL üreten gram-negatif basil ile infekte grubun daha mortal seyrettiği görüldü ($p = 0.027$).

Hastaların antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması Tablo 4’te görülmektedir. Önceden antibiyotik kullanım öyküsü çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratı ($p = 0.006$). Bu farklılık, kinolon kullanım öyküsünden kaynaklanmaktaydı ($p = 0.04$). Ancak kinolon dışındaki antibiyotik gruplarının kullanımı, özellikle beta-laktam antibiyotik kullanımı çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak GSBL üretimi açısından farklılık yaratmadı.

GSBL üreten izolatların gram-negatif etkinlik için kullanılan diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının anlamlı düzeyde azaldığı direncin genelde çoklu direnç şeklinde ortaya çıktığı saptandı ($p < 0.05$). Karbapenemler her iki grupta saptanan benzer duyarlılıkları ile bu genellemenin dışında kaldı (Şekil 1).

GSBL üretiminde rolü olduğu düşünülen ve tek değişkenli istatistiksel analizde anlamlı bulunan risk faktörleri ve parametreler çok değişkenli ileri analize alınarak karşılaştırıldı (Tablo 5). Bu ileri analiz sonucunda, cerrahi/tıbbi girişim ($p = 0.042$) ile GSBL üretiminin istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu ortaya kondu.

Tablo 2. GSBL üreten (çalışma grubu) ve üretmeyen (kontrol grubu) gram-negatif basil izole edilen hastalarda enfeksiyon odağı, mikroorganizma ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n= 51)	Kontrol grubu (n= 47)	p*
• Enfeksiyon odağı			
Üriner sistem	34	37	
Alt solunum yolları	6	0	
Yara/yumuşak doku	7	6	
Kan	8	5	
Diğer	0	1	
• Mikroorganizma			
<i>Escherichia coli</i>	41	39	
<i>Klebsiella</i> spp.	2	1	
Diğer	8	7	
• Laboratuvar			
Lökosit (/mm ³) (median)	10.600	10.600	0.904**
CRP (mg/dL) (median)	101	62	0.006**
ESH (mm/saat) (median)	76	38	0.002**

* Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için).

** Mann-Whitney U testi (ortalama değerler için).

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.

Tablo 3. GSBL üreten (çalışma grubu) ve üretmeyen (kontrol grubu) gram-negatif basil izole edilen hastaların tedavi sonuçları açısından karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n= 51)	Kontrol grubu (n= 47)	OR (%95 GA)	p*
• Klinik sonuç				
Ateş yanıtı (gün, median)	2	2		0.485**
Klinik yanıt (gün, median)	3	2		0.001**
• Mikrobiyolojik sonuç				
Mikrobiyolojik yanıt (gün, median)	3	3		0.587**
• Mortalite	6	0	2.044 (1.659-2.519)	0.027#
• Tekrar hospitalizasyon	1	0	1.940 (1.600-2.353)	1.000#
• Tedavi süresi (gün, median)	14	10		0.002**

* Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için).

** Mann-Whitney U testi (ortalama değerler için).

Fisher kesin olasılık testi.

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı.

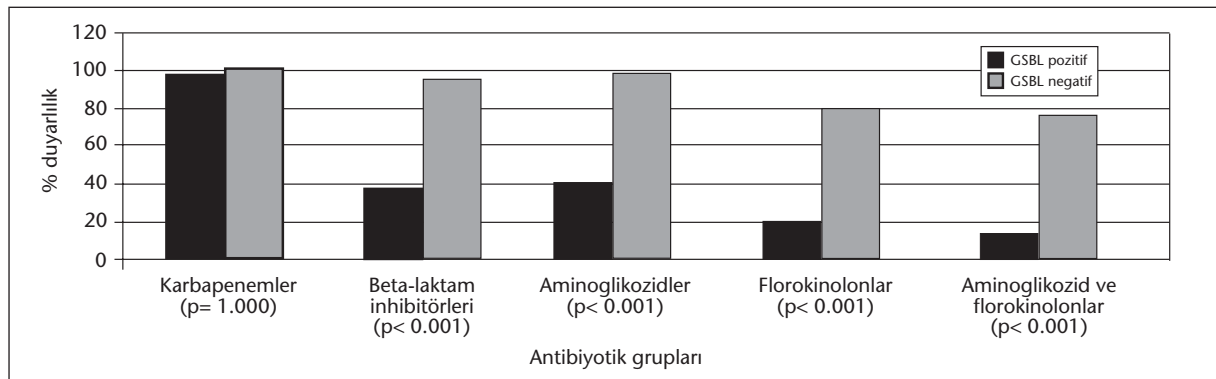
Tablo 4. GSBL üreten (çalışma grubu) ve üretmeyen (kontrol grubu) gram-negatif basil izole edilen hastaların antibiyotik kullanımı açısından karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n= 51)	Kontrol grubu (n= 47)	OR (%95 GA)	p*
• Antibiyotik kullanımı	27	12	3.281 (1.394-7.721)	0.006
• Beta-laktam kullanımı	13	7	1.955 (0.705-5.424)	0.193
• Kinolon kullanımı	12	4	3.308 (0.985-11.112)	0.044
• Aminoglikozid kullanımı	1	0		1.000#

* Ki-kare testi (ortalama değerler hariç tüm kategorik değişkenler için).

Fisher kesin olasılık testi.

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı.

**Şekil 1. GSBL üreten (çalışma grubu) ve üretmeyen (kontrol grubu) gram-negatif basil izolatlarının test edilen diğer antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıkları (%).**

Tablo 5. GSBL üreten (çalışma grubu) ve üretmeyen (kontrol grubu) gram-negatif basil izole edilen hastalara ait anlamlı risk faktörlerinin çok değişkenli ileri analizi

	Çalışma grubu (n= 51)	Kontrol grubu (n= 47)	OR (%95 GA)	p*
• Erkek cinsiyet	25	13	0.835 (0.272-2.560)	.752
• Malignite	15	5	0.611 (0.143-2.606)	.506
• Renal yetmezlik	13	4	0.766 (0.155-3.784)	.744
• Son altı ay içinde; Hastanede yatış	20	5	0.257 (0.052-1.272)	.096
• Cerrahi operasyon	12	2	0.308 (0.035-2.697)	.287
• Antibiyotik kullanımı	27	12	0.626 (0.175-2.238)	.471
• Cerrahi/tıbbi girişim	15	4	0.169 (0.030-0.940)	.042
• Üriner kateter	23	9	0.377 (0.107-1.326)	.128
• Cerrahi kliniklerde yatış	9	17	3.433 (0.817-14.430)	.092

* Lojistik regresyon analizi.

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı.

TARTIŞMA

Ülkemizde çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre *K. pneumoniae*'de %49, *E. coli*'de %20 oranında GSBL üretimi belirlenmiştir^[7]. Kendi merkezimizde de son beş yıllık dönemde *E. coli* (n= 4703) suşlarımızdan %10.8'i, *K. pneumoniae* (n= 766) suşlarımızdan %22.7'sinin GSBL ürettiği ortaya konmuştur^[8]. GSBL üreten gram-negatif basil enfeksiyonlarının prevalansı ülkeler ve merkezler arasında farklılıklar göstermekle birlikte yıllar içinde artmaktadır^[8,9]. *E.coli* izolatlarımızda 2003 yılında GSBL oranının %5.9'dan 2007 yılında %22'ye, *K. pneumoniae* izolatlarımızda 2003 yılında %26.3'ten 2007 yılında %34'e yükseldiği tespit edilmiştir (p< 0.001)^[8].

Yıllar içinde hem GSBL sayılarının hem de merkezlerdeki görülme oranlarının artışı üzerine, bu artışın önüne geçecek tedbirleri belirlemek amacıyla hazırlayıcı risk faktörlerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan biri olan bu çalışmamızda; cerrahi/tıbbi girişim GSBL üreten gram-negatif basil enfeksiyonlarının gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi.

GSBL üretiminde en çok üzerinde 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 kullanımı ile direnç arasında ilişki olduğunu göstermiştir^[4,6,9,10]. Çalışmamızda GSBL üretiminde önceden antibiyotik kullanımının (p= 0.006) önemli bir rol oynadığı tespit edildi, ancak beta-laktam antibiyotikler değil de, florokinolon kullanımının anlamlı farklılık yarattığı sonucuna varıldı. GSBL üretimi ile florokinolon direnci arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Lautenbach ve arkadaşlarının florokinolon direnci gelişmesinde rolü olan risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada, GSBL üretimi çalışma grubunda %25.2, kontrol grubunda ise %4.3 oranında saptanmıştır^[11]. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada florokinolona dirençli *E. coli* suşları arasında GSBL üretiminin duyarlı suşlara göre belirgin olarak daha yüksek oranda olduğu görülmüştür^[12]. Peterson ve arkadaşlarının Türkiye'den de bir üniversite hastanesini içine alan çok merkezli çalışmasında, siprofloksasine dirençli 25 *K. pneumoniae* izolatının 15 (%60)'inde GSBL üretimi saptanırken, 427 florokinolona duyarlı *K. pneumoniae* izolatından sadece 68 (%16)'i GSBL pozitif olarak bulunmuştur^[13]. 2004 yılında hastanemizde yapılan florokinolon direncinin gelişimine katkıda bulunan risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada da, GSBL üretimi florokinolona dirençli suşlarda %36 iken, florokinolona

duyarlı suşlarda %6 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$)^[14]. Tüm bu çalışmaların ortaya koyduğu GSBL ve florokinolon direnç birlikteliği, hem florokinolonların beta-laktam ajanlar kadar sık kullanılması hem de GSBL kodlayan genleri taşıyan plazmidlerde çoklu direnç genlerinin de birlikte bulunarak hastadan hastaya aktarılmasıyla açıklanabilmektedir^[4].

Philadelphia Çocuk Hastanesinde yapılan, kan dolaşım enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL üretimi açısından risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada, üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı anlamlı bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir^[15]. Çocuklarda beta-laktam grubu antibiyotik kullanımının daha fazla olması, kinolon grubu antibiyotiklerin kullanılamaması gibi nedenlerle GSBL üretiminde sefalosporin kullanımı daha önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çeşitli çalışmalar altta yatan hastalık varlığının GSBL üretimine katkıda bulunduğunu göstermektedir^[4,9,15-17]. Lautenbach'ın ve Kanafani'nin çalışmalarında altta yatan hastalıklardan sadece malignite GSBL üretimine katkıda bulunan bir risk faktörü olarak belirlenmiştir^[4,17]. Bunlara benzer şekilde çalışmamızda da altta yatan hastalıklardan sadece malignite, GSBL üretimi açısından anlamlı bir farklılık yaratmıştır. Bu grup hastaların sık sık hastaneye yatışı, sık antibiyotik kullanımı, tekrarlayan enfeksiyonlara ve kateterizasyonlar gibi invaziv işlemlere maruz kalmaları GSBL üreten etkenlerle karşılaşma riskini arttırmaktadır.

Diğer benzer çalışmaların ortaya koyduğu gibi çalışmamızda üriner kateterizasyon, santral venöz kateterizasyon, mekanik ventilasyon gibi enstrümantasyonlar anlamlı risk faktörleri olarak tespit edildi^[15,16,18]. Önceden hastaneye yatış, geçirilmiş cerrahi operasyon, yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü de anlamlı bulundu. İlginç olarak çalışmamızda enfeksiyon hastalıkları kliniğinde yatış GSBL üretiminde bir risk faktörü olarak görülmekle birlikte bunun gerçek sebebi; hastaların diğer kliniklerde yatmış, opere olmuş veya yukarıdaki risk faktörlerinden herhangi birine maruz kalıp bunun sonucunda ortaya çıkan infeksiyöz komplikasyonların tedavisi için enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatmış olmalarıdır. Bir başka deyişle, enfeksiyon hastalıkları kliniği dışında gelişmiş nozokomiyal in-

feksiyonların tedavisi için bu klinikte izlenirken çalışmaya alınan hastalar bu grubu oluşturmaktadır. Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan ve başka bir risk faktörü bulunmayan hiçbir hasta yoktur. Tüm bu anlamlı risk faktörlerini (enstrümantasyon, önceden hastaneye yatış, cerrahi operasyon gibi) bir araya getirdiğimizde nozokomiyal enfeksiyon gelişimine zemin hazırlayan faktörleri görmek mümkündür. Bu durum, hastane ortamının ve bu ortamda yapılan girişimlerin GSBL yayılımı için ne büyük tehlike oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Antibiyotik kullanımının GSBL oluşumu için anlamlılığı da göz önünde bulundurulursa hastanede yatan hastalara endikasyonsuz veya uygun olmayan antibiyotik kullanımının da sınırlandırılması gerekmektedir.

İzole edilen suşların çoğunun idrar örneklerinden olması, üriner kateterizasyonun anlamlı bir risk faktörü olması, hastalara çoğu kez florokinolon reçete edilmiş olması, ürolojik patolojisi olan hastaların uzun süreli hastane takibinde olmaları bu hastaların önemli bir risk grubu olduğunu göstermektedir. Yine bu hastaların nozokomiyal enfeksiyon açısından da riskleri daha fazla olmaktadır.

Özellikle üriner enfeksiyonlardan izole edilen gram-negatif basillerde saptanan GSBL direnci sıklığı yanıltıcı olmamalıdır. Çünkü kültür alınan olgular genelde tekrarlayan olgulardır. Toplum kökenli olgularda direncin bu boyutta olduğunu düşünmek yanıltıcı olacaktır^[14]. Bununla birlikte çalışmamızda toplum kökenli bir olguda GSBL pozitif *E. coli* izole edildi. Bu olgumuzda daha önceden antibiyotik kullanımı, hastanede yatış, cerrahi girişim gibi hiçbir risk faktörü söz konusu değildi. Bu durum bize yakın gelecekte toplum kökenli GSBL pozitif gram-negatif basil izolasyonunun daha da artabileceği yönünde sinyal vermektedir.

Çalışmamızda GSBL üreten ve üretmeyen suşlarla enfeksiyonlara bağlı mortalite oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Daha önceden yapılan çalışmalarda da GSBL üreten gram-negatif basil ile infekte hastalarda tablonun daha ölümcül seyrettiği, uygun antibiyotik tedavisine en kısa sürede başlamanın mortalite ve morbiditeyi azalttığı tespit edilmiştir^[4,6,19,20].

GSBL direnci ve diğer antibiyotiklere karşı direnç karşılaştırıldığında GSBL üreten suşların diğer

antibiyotiklere karşı belirgin olarak daha fazla direnç gösterme eğiliminde olduğu görülmektedir^[7]. Çalışmamızda da GSBL üreten suşların karbapenemler dışındaki, çalışılan diğer antibiyotik gruplarına karşı da dirençli olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Bu durum GSBL üretiminden sorumlu genlerle diğer dirençlerden sorumlu genlerin aynı plazmidlerle aktarıldığının ve GSBL üretiminde rolü olan faktörlerin aynı zamanda diğer direnç mekanizmalarının ortaya çıkışında rol aldığı bir göstergesi olabilir. Bunlardan en çarpıcı olan florokinolon direncidir. Kinolon direncinin anlamlı düzeyde yüksek olması, kinolon grubu antibiyotiklerin GSBL pozitif gram-negatif basil enfeksiyonlarında alternatif tedavi olma gücünü kaybetmelerine yol açmakta ve uygunsuz kinolon kullanımının durdurulmasına yönelik çalışmalar için uyarıcı olmaktadır.

Hastalara ait bazı klinik özelliklerin ve çeşitli risk faktörlerinin gram-negatif bakterilerde GSBL üretimine zemin hazırladığı bir gerçektir. Çalışmamızda malignite varlığı, önceden hastanede yatış, geçirilmiş cerrahi operasyon, yapılan enstrümantasyonlar, yoğun bakım ünitesinde yatış, önceden antibiyotik kullanımı (özellikle kinolon) GSBL üretimine katkı sağlayan önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiş, çok değişkenli ileri analiz sonucunda, cerrahi/tıbbi girişim en anlamlı risk faktörü olarak karşımıza çıkmıştır. Görülmektedir ki; hastane ortamının kendisi ve bu ortamda yapılan girişimler GSBL üreten suşların yayılımı için kaynak oluşturmaktadır. Bu yayılımı önlemek için hastane enfeksiyon kontrol tedbirlerine titizlikle uyulması ve uygunsuz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: An emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
2. Jacoby GA, Medeiros AA, O'Brien TF, Pinto ME, Jiang J. Broad-spectrum transmissible beta-lactamases. *N Engl J Med* 1989;33:1451-6.
3. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microb Rev* 2001;14:933-51.
4. Lautenbach E, Patel BJ, 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;32:1162-71.
5. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, Bellinghan G, Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect* 2008;68:108-15.
6. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:498-504.
7. Korten V, Ulusoy S, Zarakulu P, et al. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: Results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:453-7.
8. Genç S, Doğan M, Demirhan G ve ark. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının yıllara göre değişiminin değerlendirilmesi. EKMUD Kongresi (24-28 Ekim 2007, Ankara). 2007:211 (P-111).
9. Calbo E, Romani V, Xercavins M, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:780-3.
10. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:139-45.
11. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, et al. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *E. coli* and *K. pneumoniae* infections. *Arch Intern Med* 2002;162:2469-77.
12. Tolun V, Küçükbasmaçlı Ö, Törümkün D, Çatal C, Anğ M. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase-production in *E. coli* and *Klebsiella* strains. *Clin Microb Infect* 2004;10:72-5.
13. Peterson DL, Mülazımoğlu L, Casellas LM, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase-production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000;30:473-8.
14. Balkan İI, Genç S, Batirel A, Özer S. Florokinolonlara karşı direnç gelişimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin analizi. *Flora Dergisi* 2005;10:65-73.
15. Zaoutis ET, Goyal M, Chu JH, et al. Risk factors for outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005;115:942-9.
16. Pena C, Gudiol C, Tubau F, et al. Risk factors for acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* among hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:279-84.
17. Kanafani ZA, Sibai AM, Araj GF, Kanan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: A case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control* 2005;33:326-32.

18. Özgüneş I, Erben N, Kiremitçi A, et al. The prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in clinical isolates and risk factors. Saudi Med J 2006;27:608-12.
19. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: Current data. Clin Infect Dis 2006;42:164-72.
20. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: Importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1987-94.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Serap GENÇER

Koşuyolu İbrahimağa Zaviyesi Sokak

Leylak Apartmanı No: 13/8

34718 Kadıköy-İSTANBUL

E-posta: segencer@tnn.net

Makalenin Geliş Tarihi: 27.04.2007

Kabul Tarihi: 09.08.2008