

ÇOCUK HASTALARDAN İZOLE EDİLEN ENTEROBACTERIACEAE SUŞLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ SIKLIĞI*

Arif KAYGUSUZ, Betigül ÖNGEN, Nezahat GÜRLER,
Kurtuluş TÖRECİ

ÖZET

Çocuk hastalardan ard arda izole edilen 912 *Enterobacteriaceae* suşunda, antibiyotik direncine göre ve sinerji testi ile genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) araştırılmıştır.

Yatan hastalardan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarının %70'inin, *Klebsiella oxytoca* suşlarının %60'ünün, *Salmonella* suşlarının %43'ünün, *Enterobacter* suşlarının %12'sinin, *Serratia* suşlarının %11'inin ve *Escherichia coli* suşlarının %6'sının GSBL oluşturduğu saptanmıştır. Poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda ise bu oranlar *K.pneumoniae* için %11, *K.oxytoca* için %18, *Salmonella* için %8, *Enterobacter* için %5, *Proteus mirabilis* için %0.8 olarak saptanmıştır. 35 *Proteus vulgaris*, 19 *Shigella*, 17 *Citrobacter*, 4 *Morganella morganii* ve 3 *Providencia* suşunda GSBL oluşturan rastlanmamıştır. GSBL oluşturan yatan hastalardan izole edilen 385 suşta %32, poliklinik hastalarından izole edilen 527 suşta %2 olmuştur. Hastanede yatmakta olan hastalardan izole edilen ve GSBL oluşturan *K.pneumoniae* suşlarının %75'i gentamisin, tobramisin, netilmisin ve amikasin dirençli bulunmuş, imipenem ve siprofloksasin bu suşlara en etkili antibiyotikler olarak saptanmıştır.

SUMMARY

Incidence of extended spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae strains isolated from pediatric patients.

Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production were screened with antibiotic resistance patterns and double disk synergy test amongst 912 consecutive isolates of *Enterobacteriaceae* from pediatric patients.

ESBL production rates in isolates from inpatients were found to be 70% in *Klebsiella pneumoniae*, 60% in *Klebsiella oxytoca*, 43% in *Salmonella*, 12% in *Enterobacter*, 11% in *Serratia*, 6% in *Escherichia coli* strains. These rates for isolates from outpatients were 11% for *K.pneumoniae*, 18% for *K.oxytoca*, 8% for *Salmonella*, 5% for *Enterobacter*, and 0.8% for *Proteus mirabilis*. No ESBL production was observed in 35 *Proteus vulgaris* 19 *Shigella*, 17 *Citrobacter*, 4 *Morganella morganii* and 3 *Providencia* strains. Overall 32% of 385 strains from inpatients, and 2% of 527 strains from outpatients produced ESBL. Seventy-five per cent of the ESBL producing *K.pneumoniae* strains isolated from inpatients were resistant to gentamicin, tobramycin, netilmicin and amikacin. Imipenem and ciprofloxacin were found to be the most effective antibiotics for these strains.

* 12. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulan 34. özetteki *Enterobacteriaceae* suşlarını da içermektedir (2-6 Haziran 1997, Antalya).

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

GİRİŞ

Gram negatif çomaklarda 3.kuşak sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemlere giderek artan sıklıkta direnç bildirilmektedir. Çoğu plazmidde kodlanan genişlemiş (extended) spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), kromozomda kodlanıp yüksek düzeyde sentez edilen stabil dereprese mutantların AmpC (tip-1) beta-laktamazları, hem kromozomda hem de plazmidde kodlanan karbapenamazlar ve D2 porin eksikliği yeni beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençten sorumlu en önemli mekanizmalardır (37-39, 42, 54, 55).

GSBL'lar az sayıda istisnalar dikkate alınmazsa genel olarak sefamisinlere karşı etkisiz olmaları ve klavulanik asitten etkilenmeleri ile pratik olarak kromozomal AmpC beta-laktamazlardan ayrılırlar (37,39,41). GSBL'lar *Enterobacteriaceae*'de ve özellikle hastanelerde izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında yaygındır (37,52,54). GSBL oluşturan suşlarla hastane infeksiyonu epidemileri oluşmakta (6,7,52), aynı direnç plazmidini üzerinde GSBL ve aminoglikozid modifiye eden enzim genleri dahil olmak üzere, farklı gruptan birçok antibiyotiğe direnç sağlayan genler sıklıkla birlikte bulunabilmekte ve GSBL oluşturan suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisi önemli bir sorun olmaktadır (23,37,39,40,54). Bundan başka kullanılmakta olan standart difüzyon veya dilüsyon duyarlılık testleri ile GSBL'lara bağlı direncin önemli bir bölümü saptanamamaktadır (7,40,56). Bu durumda GSBL oluşturan suşlar 3.kuşak sefalosporinlere veya monobaktamlara in-vitro deneylerde duyarlı bulunsa bile, bu antibiyotiklerle tedavinin etkisiz kalabileceği düşünülmektedir (37,40).

Ülkemizde *K.pneumoniae* suşlarında %12-68.5 (2,3,9,12,18,19,22,26,28,35,36,-62,65,66,72-74), *Enterobacter* suşlarında %18-49 (9, 18, 35), *Salmonella* suşlarında ise %20-31 (51,65) gibi yüksek oranlarda GSBL varlığı bildirilmiştir. Bu çalışmada 912 *Enterobacteriaceae* suşunda GSBL sıklığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1996-Ekim1997 tarihleri arasında çocuk hastaların çeşitli muayene maddelerinden ard arda izole edilen 912 *Enterobacteriaceae* suşu klasik mikrobiyolojik yöntemlerle ve gerektiğinde API 32GN (Bio-Merieux) ile idantifiye edilmiştir. Suşların duyarlılık deneyleri, NCCLS önerileri doğrultusunda (45,46) ve Fakültemiz Antibiyotik Kontrol Komitesi'nin belirlediği antibiyotikler kullanılarak, disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. GSBL amoksisilin+klavulanik asit veya ampisilin+sulbaktam diskleri ile seftazidim veya seftriakson diskleri arasında sinerji araştırılarak saptanmıştır (33,34,58). Sinerji saptanmasa bile, seftriaksona duyarlılığı azalmış (orta) veya dirençli bulunan *E.coli* veya *K.pneumoniae* suşlarının GSBL oluşturdıkları kabul edilmiştir (46). Kromozomal beta-laktamazları nedeniyle 3. kuşak sefalosporin veya aztroenam direncinin olmadığı veya çok nadir görülebildiği *Salmonella*, *Shigella* ve *P.mirabilis* suşları ile (37,39,41), yüksek düzeyde sentezlendiğinde seftazidim dışındaki 3.kuşak sefalosporinlere ve aztroenama da etkili olan ve son sınıflamada GSBL arasında yer alan kromozomal K1 enzimi üreten *K.oxytoca* suşlarında (37) da seftriaksona azalmış duyarlılık, GSBL varlığının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan şekilde izole edilen suşlar çalışma dışı tutulmuştur. Sonuçların değerlendirilmesinde büyük sayılar için Pearson X², küçük sayılar için Fisher X² yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

Yatan hastalardan izole edilen *K.pneumoniae* suşlarının %70'inin, *K.oxytoca* suşlarının %60'ının ve *Salmonella* suşlarının %43'ünü, *Enterobacter* suşlarının %12'sinin, *Serratia* suşlarının %11'inin ve *E.coli* suşlarının %6'sının, toplam olarak 385 suşun %32'sinin GSBL oluşturduğu saptanmıştır. Poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda ise bu oranlar *K.pneumoniae* için %11, *K.oxytoca* için %18, *Salmonella* için %8, *Enterobacter* için %5, *Proteus mirabilis* için %0.8, toplam 527 suş için %2 olarak saptanmıştır. Çalışma süresince izole edilen 35 *Proteus vulgaris*, 19 *Shigella*, 17 *Citrobacter*, 4 *Morganella morganii* ve 3 *Providencia* suşunda GSBL oluşturana rastlanmamıştır (Tablo 1). Bu suşlardan 4'ü kandan, 3'ü

Tablo 1. Poliklinik (P) ve yatan (Y) hastalardan izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında GSBL oluşturma sıklığı.

| Bakteriler | Suş sayısı | GSBL oluşturma | | p |
|---------------------|------------|----------------|-------|--------|
| | | n | (%) | |
| <i>K.pneumoniae</i> | P (35) | 4 | (11) | <0.001 |
| | Y (127) | 89 | (70) | |
| <i>K.oxytoca</i> | P (17) | 3 | (18) | <0.05 |
| | Y (25) | 15 | (60) | |
| <i>Enterobacter</i> | P (22) | 1 | (5) | >0.05 |
| | Y (43) | 5 | (12) | |
| <i>Salmonella</i> | P (12) | 1 | (8) | >0.05 |
| | Y (43) | 6 | (43) | |
| <i>E.coli</i> | P (266) | 0 | (0) | <0.001 |
| | Y (106) | 6 | (6) | |
| <i>P.mirabilis</i> | P (124) | 1 | (0.8) | >0.05 |
| | Y (34) | 0 | (0) | |
| <i>Serratia</i> | Y (9) | 1 | (11) | |
| Diğer | P (51)* | 0 | (0) | >0.05 |
| | Y (27)** | 0 | (0) | |
| Toplam | P (527) | 10 | (2) | <0.001 |
| | Y (385) | 122 | (32) | |

* 31 *P.vulgaris*, 8 *Citrobacter*, 8 *Shigella*, 3 *Providencia* ve 1 *M.morganii*.

** 11 *Shigella*, 9 *Citrobacter*, 4 *P.vulgaris* ve 3 *M.morganii*.

Yatan hastalardan izole edilen suşlarda GSBL oluşturma, poliklinik hastalarından izole edilen suşlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p < 0.001).

beyin-omurilik sıvısından izole edilmiştir. GSBL oluşturan suşların %70'ini *K.pneumoniae* suşları oluşturmuştur (Tablo 2). Hastanede yatan hastalardan izole edilen ve GSBL oluşturan *K.pneumoniae* suşlarının %96'sı sefuroksime, %73'ü ampicilin+ sulbaktama, %75'i denenen dört aminoglikozidin tümüne, %69'u kotrimoksazole, %9'u sefoksitine, biri siprofloksasine (%1) dirençli bulunmuş, imipeneme dirençli suş saptanmamıştır. GSBL oluşturmeyen suşlarda diğer antibiyotiklere direnç genellikle daha düşük oranda olmuştur (Tablo 3).

Tablo 2. GSBL oluşturan 132 suşun bakteri cins veya türlerine dağılımı.

| Bakteriler | n | (%) |
|---------------------|----|-------|
| <i>K.pneumoniae</i> | 93 | (70) |
| <i>K.oxytoca</i> | 18 | (14) |
| <i>Salmonella</i> | 7 | (5) |
| <i>Enterobacter</i> | 6 | (5) |
| <i>E.coli</i> | 6 | (5) |
| <i>P.mirabilis</i> | 1 | (0.7) |
| <i>Serratia</i> | 1 | (0.7) |

Toplam 912 suştan 132'sinin GSBL oluşturmaları göz önüne alındığında *K.pneumoniae* ve *K.oxytoca*'da GSBL pozitifliği anlamlı derecede yüksek ($p < 0.001$), *E.coli*, *P.mirabilis* ve tablo 1'in "diğer" sütunundaki suşlarda anlamlı derecede düşük ($p < 0.001$) bulunmuştur.

Tablo 3. Yatan hastalardan izole edilen 127 *K.pneumoniae* suşunda antibiyotiklere direnç.

| Antibiyotikler | GSBL oluşturan (n:89) | | GSBL oluşturmayan (n:38) | |
|---------------------|--------------------------|------|-----------------------------|------|
| | n | (%) | n | (%) |
| Ampisilin+sulbaktam | 65 | (73) | 12 | (32) |
| Sefuroksim | 85 | (96) | 5 | (13) |
| Sefoksitin | 8 | (9) | 0 | (0) |
| İmipenem | 0 | (0) | 0 | (0) |
| GTNA* | 67 | (75) | 8 | (21) |
| Ko-trimoksazol | 61 | (69) | 19 | (50) |
| Siprofloksasin | 1 | (1) | 1 | (3) |

* G: Gentamisin, T: Tobramisin, N: Netilmisin, A: Amikasin

GSBL oluşturan suşlarda ampisilin+sulbaktam, sefuroksim ve aminoglikozidlere direnç, GSBL oluşturmayan suşlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

Enterobacteriaceae'de TEM-1 veya TEM-2 (8), SHV-1 (48,71) türevleri, nonfermentatif Gram negatif bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa*'da genellikle PER-1 ve benzeri (13,70), OXA-2 (15) veya OXA-10 (14,16,17,27) veya diğer OXA türevleri (44,53), nadiren TEM (43) veya SHV (47) türevleri, *Acinetobacter* suşlarında ise PER-1 benzeri enzim (70) GSBL özelliği göstermektedir. TEM, SHV ve OXA enzimlerinin genlerinde oluşan mutasyonlar enzim molekülünde genellikle 1-4 aminoasidin değişmesine, dolayısı ile farklı bir enzim molekülünün oluşmasına yol açar. Bu yeni enzimlerin hidrolize edebildiği beta-laktam antibiyotik paneli ana enziminden farklıdır ve 3.kuşak sefalosporinler ve aztroenam gibi ana TEM, SHV ve OXA beta-laktamazlarına dirençli bilinen antibiyotikleri de hidrolize etme kapasitesindedir (8,24,31). Bu antibiyotiklerin çok kullanımı genişlemiş spektrumlu denilen bu enzimleri sentezleyen suşların seleksiyonunu sağlar. GSBL oluşturan suşlar rutin duyarlılık deneylerinde bazen 3.kuşak sefalosporinlere ve aztroenama duyarlı bulunabilmekle birlikte (56), hayvan deneyleri ve az sayıda da olsa klinik gözlemler bu antibiyotiklerin tedavide kullanılmaması gerektiğini düşündürmektedir (37,39,63). Ancak MIC'un çok üzerindeki konsantrasyonlara erişildiğinden, üriner

sistem infeksiyonlarında bu antibiyotiklerin kullanılabilceğini ileri sürenler de bulunmaktadır (37,39). GSBL'ların sefamisinlere etkisiz olmaları ve klavulanik asit ile inhibe edilmeleri pratik olarak tanınmalarına yardımcı olur (37,39,41). Seftazidim veya diğeri 3. kuşak sefalosporin ya da aztroenam disklerinin, amoksisilin+klavulanik asit diskinde 30 mm mesafeye yerleştirilmesiyle yapılan standart çift disk sinerji testinde, inhibisyon zonlarında amoksisilin+klavulanik asit diskinde doğru genişlemenin görülmesi ile bu enzimleri sentezleyen suşların yaklaşık %80'i belirlenebilmektedir (56). İndüklenebilir kromozomal AmpC beta-laktamazını yüksek düzeyde sentezleyen (dereprese mutant) *Enterobacteriaceae* suşlarında, inhibisyon zonu oluşmaması veya çok küçük inhibisyon zonu oluşması nedeniyle sinerji testi negatif sonuç verebilir ve birlikte bulunan GSBL atanabilir. Bu durumda diskler arası mesafenin 20 mm tutulması veya kromozomal beta-laktamazlardan çok az etkilenen sefepim veya sefpirom disklerinin kullanılması ile GSBL saptanabilir (58). Bundan başka *P.mirabilis* suşlarının 3.kuşak sefalosporin diskleri etrafında çok geniş inhibisyon zonu vermesi nedeniyle, yanlış negatif sonucu önlemek üzere diskler arası mesafenin 40 mm tutulması önerilmektedir (58). *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Citrobacter diversus* ve *K.oxytoca* suşlarının kromozomal beta-laktamazları yüksek miktarda sentezlendiğinde 3. kuşak sefalosporinleri ve aztroenamı hidrolize edebildiği halde, klavulanik asitten etkilendiği için bu bakterilerle yapılan sinerji testi yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (58). NCCLS duyarlı bulursa bile GSBL oluşturan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının, GSBL oluşturmayan suşlara oranla 3.kuşak sefalosporin veya aztroenam diski ile daha dar inhibisyon zonu verdiğini ve bu özelliğın GSBL oluşturan suşların saptanmasında kullanılabilceğini bildirmektedir (46). Bu durumda; sefpodoksim veya seftazidim ile ≤ 22 mm, aztroenam ile ≤ 27 mm, daha az duyarlı olmakla birlikte sefotaksim ile ≤ 27 mm veya seftriakson ile ≤ 25 mm inhibisyon zonu alınması, suşların GSBL oluşturduğunun kanıtıdır. Sefpodoksim direncinin (≤ 17 mm inhibisyon zonu) GSBL saptanmasında %100 duyarlı ve %96 spesifik bir yöntem olduğu bildirilmektedir (64). Sorumlu enzimlerin kesin tanıları için konjugasyon ile direncin aktarılması ve izoelektrik odaklama gibi daha ileri çalışmalar gerekli ise de, çift disk sinerji testi ve direnç paterni epidemiyolojik çalışmalarda çok sayıda suş arasından GSBL oluşturanların kolayca tahmin edilip daha ileri çalışmalar için seçilebilmesini ve rutin duyarlılık deneylerinde klinik olarak önemli sonucu olan bir direncin saptanmasını sağladığından oldukça yararlıdır. Laboratuvarımızda yukarıdaki yöntemlerle GSBL oluşturduğu saptanan suşlar NCCLS önerileri doğrultusunda (46), tüm penisilinlere, 3. kuşak sefalosporinlere ve aztroenama dirençli olarak bildirilmektedir.

GSBL oluşturan suşların oranı ülkeler, hastaneler hatta aynı hastanenin farklı servisleri arasında değişiklik gösterir. Bu farklılıklar epidemiyolojik faktörler, infeksiyon kontrol önlemleri ve antibiyotik kullanımı ile ilgili bulunmaktadır (37,40,57). Yoğun bakım ünitelerinde bulunan, cerrahi girişim geçiren, hastanede uzun süre kalan, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik kullanan hastalarda bu suşlarla kolonizasyona/infeksiyona daha sık rastlanmaktadır (6,52,54). GSBL oluşturan *K.pneumoniae* izole edilen 33 hasta ve GSBL oluşturmayan *K.pneumoniae* izole edilen 30 kontrol grubu ile yaptığımız bir çalışmada, GSBL oluşturan suşlarla infeksiyona/kolonizasyona yakalanma riski; 10 gün veya daha fazla hastanede yatan, hastaneye yatmadan önce ve hastanede 3.kuşak sefalosporin kullanan hastalarda istatistikî olarak ileri derecede anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (yayına hazırlanıyor).

Bugüne kadar GSBL saptanan bakterilerin %80'den fazlasını *K.pneumoniae* suşları oluşturmaktadır (52). *Enterobacteriaceae* ailesinden *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *Serratia*, *Morganella*, *K.oxytoca* suşlarının GSBL oluşturabildiği bilinmektedir (37,39,52,55,57). Hastanelerde yatan hastalardan izole edilen suşlarla yapılan çalışmalar; Fransa, İngiltere, Portekiz ve Yunanistan'da *K.pneumoniae* suşlarının %14-24'ünün GSBL oluşturduğunu göstermektedir. Diğer bakteri türlerinde ve toplumdan kazanılmış infeksiyonlardan izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında GSBL oranı düşüktür (32,37,57,59,71). Fransa'da hastanelerde izole edilen suşlarda %30-40 (37), hastane dışı izolatlarda %6 (59) oranında GSBL oluşturan suşlar saptanmaktadır. ABD'de genel olarak *Klebsiella*'ların %8'i GSBL oluşturmaktadır (37). Yunanistan'da *K.pneumoniae* suşlarının %24'ünün, *E.coli* suşlarının ise %4'ünün GSBL oluşturduğu saptanmıştır (71). Çeşitli birimler arasında farklılıklar bulunsa bile, yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında Portekiz'de %49, Belçika'da %31, Fransa'da %24, İtalya'da %17, Hollanda'da %16, Almanya'da %9, İspanya'da %1 olan GSBL oluşturma oranı ülkemizde ise %59 gibi çok daha yüksek bir orana erişmektedir (40).

Ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalarda; Gür ve ark. (25) yeni beta-laktam antibiyotiklere dirençli 16 *Klebsiella* suşunda izoelektrik noktaları GSBL ile uyumlu enzimler saptamışlardır. Yine Gür ve ark. (26) Hacettepe Hastanesinde *Klebsiella* suşlarının %25'inin GSBL oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Vahapoğlu ve ark. (69) İstanbul Taksim Hastanesinde izole edilen 83 Gram negatif çomak suşundan 25'inde çift disk sinerji testi ile GSBL oluşumu saptamışlardır.

Öztürk ve ark. (51) 48 *S.typhimurium* suşunun 15'inin çift disk sinerji yönetimi ile GSBL oluşturduğunu, bu suşlardan 11'inin hastanede yatan hastalardan izole edildiğini bildirmişlerdir.

Abacıoğlu ve ark. (1) nozokomiyal salgın döneminde bir yenidoğan ünitesinde izole edilen 34 *K.pneumoniae* suşunun tümünün GSBL oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Bal ve ark. (4) İstanbul Tıp Fakültesinde, 1992-1994 yılları arasında böbrek transplantasyonu yapılan hastalardan izole ettikleri çoğul dirençli 14 *K.pneumoniae* suşunda, konjugasyonla aktarılabilen ama izoelektrik noktalama ile kromozomal AmpC beta-laktamaz ile aynı olduğu anlaşılan, seyrek rastlanılan ve CMY-2 (sefamisinaz) olarak adlandırılan ve plazmidde kodlanan GSBL saptamışlardır.

Erdem ve ark. (20, 21) İstanbul'da Taksim Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinden izole edilen 63 Gram negatif bakteriden 19'unda (20), yatan hastalardan izole edilen 232 Gram negatif bakteri suşundan 43'ünde (21) GSBL saptamışlardır.

Otkun ve ark. (49) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Servisinde oluşan bir *K.pneumoniae* hastane infeksiyonu epidemisinden izole edilen 17 suşun 16'sının çift disk sinerji testi ile GSBL oluşturduğunu ve gentamisin dışı aminoglikozidlere dirençli olduğunu bildirmişlerdir.

Büyükbaba ve ark. (9) idrar örneklerinden izole ettikleri 37 *K.pneumoniae* suşundan 16'sında (%42), 17 *Enterobacter* suşunun 3'ünde (%18) çift disk sinerji yöntemi ile GSBL saptamışlar, 65 *E.coli* suşunda ise GSBL oluşturma rastlamamışlardır.

Çağatay ve ark. (11) İstanbul Tıp Fakültesinde yatan hastalardan izole edilen bakterilerden 24'ünün çift disk sinerji testi ile GSBL oluşturduğunu saptamışlardır. Bu suşların 17'si *K.pneumoniae*, 5'i *E.coli* ve 1'i *Citrobacter* olarak tanımlanmıştır, biri tanımlanamamıştır.

Derbentli ve ark. (18) İstanbul Tıp Fakültesinde yatan hastalardan izole ettikleri suşlarda GSBL sıklığını çift disk sinerji ve üç boyutlu test ile sırasıyla, *K.pneumoniae* suşlarında %40 ve %57, *Enterobacter* suşlarında ise %37 ve %49 olarak bildirmişlerdir.

Eskitürk ve ark. (22) Marmara Üniversitesi Hastanesi Akut Bakım Ünitelerinde izlenen hastalardan izole edilen 46 *Klebsiella* suşunun 24'ünün (%52), çift disk sinerji testi ve seftazidim+klavulanik ait E test stripleri ile GSBL oluşturduğunu göstermişlerdir.

Şanlıdağ ve ark. (62) Sivas'da Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Ünitesinden izole edilen 33 *K.pneumoniae* suşundan 6'sının GSBL oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Töreci ve ark. (65) sinerji testi ve direnç paternlerine göre İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterobacteriaceae* suşlarından 196 *K.pneumoniae* suşunda %45, 22 *K.oxytoca* suşunda %32, 15 *Salmonella* suşunda %20, 284 *E.coli* suşunda %4, 159 *P.mirabilis* suşunda %0.6, 79 *Enterobacter* suşunda %1 oranında GSBL saptamışlar, 16 *Shigella*, 21 *Citrobacter*, 15 *P.vulgaris*, 11 *Morganella*, 8 *Serratia* ve 1 *Providencia* suşunda GSBL oluşturana rastlamamışlardır.

Gülay ve ark. (23a) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çeşitli servislerde yatan hastalardan izole edilen 44 *K.pneumoniae* suşunun 39'unda (%89) sinerji testi ile GSBL saptamışlardır. İzoelektrik noktalama ile tüm izolatların %84'ünün SHV kökenli enzimler oluşturduğunu göstermişlerdir.

Durmaz ve ark. (19) Eskişehir'de Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen 227 *E.coli* suşundan 3'ünün, 98 *K.pneumoniae* suşundan 12'sinin, 80 *Enterobacter* suşundan 6'sının, 26 *K.oxytoca* suşundan 1'inin GSBL oluşturduğunu bildirmişler, 29 *Serratia*, 17 *P.mirabilis*, 4 *P.vulgaris* suşunda GSBL oluşturana rastlamamışlardır. GSBL oluşturan 12 *K.pneumoniae* suşundan 7'sini denedikleri tüm aminoglikozidlere dirençli veya orta derecede dirençli bulmuşlardır.

Akata ve ark. (2) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan hastalardan izole edilen 27 *K.pneumoniae* suşunda çift disk sinerji testi ile %44 oranında GSBL saptamışlar, 43 *E.coli*, 23 *Enterobacter*, 4'er *P.vulgaris* ve *Cfreundii* suşunda GSBL oluşturana rastlamamışlardır.

Ayar (3) İstanbul'da Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde izole edilen 328 *Enterobacteriaceae* suşundan; *K.pneumoniae* suşlarının 40/59'u (%68), *E.coli* suşlarının 10/137'si (%7) ve *P.mirabilis* suşlarının 2/20'si (%10) olmak üzere, toplam 52'sinin (%16) GSBL oluşturduğunu, bunların en sık Çocuk Cerrahisi bölümünden gönderilen muayene maddelerinden izole edildiğini bildirmiştir.

Çokça ve Tekeli (12) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde izole edilen 36 *K.pneumoniae* suşunun 15'inin (%41) GSBL oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Hoşgör ve ark. (28), sinerji testi ve üç boyutlu test ile İzmir'de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde izole edilen 51 *E.coli* suşunun sırasıyla 9 ve 13'ünün (%18 ve 25), 46 *K.pneumoniae* suşunun 29 ve 34'ünün (%30 ve 35) GSBL oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Hoşoğlu ve ark. (29) Dicle Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinde çoklu dirençli *K.pneumoniae'*ye bağlı bir salgın bildirmişlerdir. İzole edilen toplam 30 suşun tümü seftazidim, gentamisin, netilmisin ve tobramisine, 4'ü amikasin dirençli bulunmuştur. GSBL araştırılmamakla birlikte seftazidim direnci, bu suşların GSBL oluşturduğunu düşündürmelidir.

Kaleli ve ark. (35) Denizli'de Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde izole edilen 38 *K.pneumoniae* suşunun 18'inin (%48), 18 *Enterobacter* suşunun 4'ünün (%22) GSBL oluşturduğunu ve bu suşların 16'sının yoğun bakım ünitesinde, diğerlerinin ise hastanede çeşitli servislerde yatmakta olan hastalardan izole edildiğini bildirmişlerdir.

Kuzucu ve ark. (36) Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi'nde hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen 152 Gram negatif bakteri suşundan 55 *K.pneumoniae* suşunun 34'ünde (%62), 4 *K.oxytoca* suşunun birinde, 25 *E.coli* suşunun ikisinde, 26 *Enterobacter* suşunun birinde ve 5 *Salmonella* suşunun dördünde GSBL saptamışlardır.

Tünger ve ark. (66) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde hastane infeksiyonlarında etken olarak izole edilen 320 *E.coli* suşunun 69'unun (%21.5) ve 144 *K.pneumoniae* suşunun 71'inin (%49) GSBL oluşturduğunu göstermişlerdir.

Yetkin ve Arman. (72) Ankara'da Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yatan hastalardan izole edilen 78 *K.pneumoniae* suşunun 15'inin (%19), poliklinik hastalarından izole edilen 37 *K.pneumoniae* suşunun ise 4'ünün (%11) GSBL oluşturduğunu göstermişlerdir.

Yıldız ve ark. (73) Eskişehir'de Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izole edilen 531 *Enterobacteriaceae* suşunun 102'sinin (%19) GSBL oluşturduğunu saptamışlardır. GSBL en sık *K.pneumoniae* (43/111) ve *E.coli* (38/301) suşlarında ve en çok Pediatri Kliniğinde yatmakta olan hastalardan izole edilen suşlarda saptanmış, suşların tümü imipeneme duyarlı bulunmuştur.

Yılmaz ve ark (74) Bursa'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki hastane infeksiyonlarından izole edilen 70 *K.pneumoniae* suşunun %68,5'inde sinerji testi ile GSBL saptamışlar, 70 *Acinetobacter* suşunda GSBL oluşturana rastlamamışlardır.

Ülkemizde birçok ülkede olduğu gibi *K.pneumoniae* suşlarında ve diğer ülkelerden farklı olarak da *Salmonella* suşlarında GSBL yüksek oranda saptanmaktadır. Çalışmamızda *K.oxytoca* suşlarında saptanan yüksek oranda GSBL Smith ve Chambers (60) tarafından da bildirilmekle birlikte *K.oxytoca* suşlarında saptadığımız pozitif sinerji testinin veya seftriaksona azalmış duyarlılığın/dirençin, plazmid kaynaklı TEM veya SHV türevi enzimler ile mi yoksa kromozomal KI enziminin yüksek düzeyde sentezi ile mi oluştuğunu belirlemek için, daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak, çalışmamızda olduğu gibi (Tablo 3), ülkemizde izole edilen ve GSBL oluşturan *K.pneumoniae* suşlarının önemli bir bölümü beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara da dirençli bulunmakta (22,40) ve bunun nedenlerinin araştırılması gerekmektedir. Yatan hastalardan %9 oranında sefoksitine dirençli *K.pneumoniae* izole edilmesi, yıllardan beri hastanemizde bulunduğunu bildiğimiz (4), sefamisinaz oluşturan *K.pneumoniae* suşlarının giderek sorun olacağını işareti olabilir. Sefamisinaz oluşturan *K.pneumoniae* suşları seyrek izole edilmekle birlikte, ABD'de son yıllarda bu suşların oranında önemli artışlar olduğu bildirilmektedir (33).

Ülkemizde izole edilen nonfermentatif Gram negatif çomaklarda TEM ve SHV türevi olmayan GSBL'lar saptanmaktadır. Örneğin; OXA-11, OXA-14, OXA-15, OXA-16 ve OXA-17 (14-17,27) gibi GSBL'ların çoğu dünyada ilk kez ve sadece ülkemizde izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında, PER-1 ilk defa Ankara'dan giden bir hastadan Fransa'da, daha sonra sadece ülkemizde izole edilen *P.aeruginosa* (13,30) ve *S.typhimurium* (67,68) suşlarında, PER-1 benzeri enzim yine ülkemizde *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* (70) suşlarında saptanmıştır. PER-2 enzimi ise sadece Arjantin ve ülkemizde izole edilen *Enterobacteriaceae* suşlarında bulunmuştur (5).

Çalışmamızda aminoglikozid direnci GSBL oluşturan suşlarda çok yüksek bulunmuştur. Fernandez-Rodriguez ve ark. (23) 120 GSBL oluşturan *Enterobacteriaceae* suşunun %84'ünü gentamisin ve tobramisine, %78'ini netilmisine, %19'unu amikasine dirençli bulmuşlar, GSBL ile birlikte en sık bulunan enzimlerin ise AAC (3)-V, APH (3'') ve APH (3')-I olduğunu bildirmişlerdir. Hastanemizde 1995 yılında çocuk hastalardan ard arda izole edilen seftriaksona ve en az bir aminoglikozide dirençli olan 8 *K.pneumoniae* suşunun 5'inde gentamisin, tobramisin, netilmisin ve amikasine direnç sağlayan AAC (6')-IV, diğer 3 suşun ise 2'sinde AAC (6')-III+AAC (3)-V + APH (3')-I ve birinde de AAC (6')-I + AAC (3)-I enzimleri saptanmıştır (50). Bu bulgular amikasin dahil ülkemizde kullanılan bütün aminoglikozidlere direnç sağlayan AAC (6')-IV enziminin hastanemizde ve özellikle GSBL oluşturan *K.pneumoniae* suşları arasında halen yaygın olduğunu düşündürmektedir.

GSBL oluşturan suşların genellikle hastane infeksiyonu epidemileri yaptığı göz önünde bulundurulmalı, GSBL üreten suşların saptanması halinde gerekli epidemiyolojik çalışmalar başlatılmalı, antibiyotik kullanma politikaları ve infeksiyon kontrolü uygulamaları gözden geçirilmelidir. Bu şekilde GSBL oluşturan suşların hastanede yatmakta olan hastalar arasında yayılması önenebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Abacıoğlu YH, Aslani Mehr M, Gülay Z, İnan S, Yuluğ N: Resistotyping and plasmid profile analysis of multiply resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated during a nosocomial outbreak, *İnfeksiyon Derg* 9: 63 (1995).
- 2- Akata F, Otkun M, Teker B, Karabay O, Öğütlü A, Tuğrul M, Dündar V: Nosokomiyal Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz sıklığı, *İnfeksiyon Derg* 11: 255 (1997).
- 3- Ayar EG: Klinik ve poliklinik hastalarında Gram negatif çomakların ürettiği beta-laktamaz enzim sıklığının ve beta-laktam antibiyotiklere direncin belirlenmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul (1997).
- 4- Bal Ç, Bauernfeind A, Aydın AE, Anđ Ö: Çoğul dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarında plazmidik sefamisinaz CMY-2, *İnfeksiyon Derg* 9: 67 (1995).
- 5- Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Mangold P, Amann S, Akalın E, Anđ Ö, Bal Ç, Casellas JM: Characterization of β -lactamase gene blaPER-2 which encodes an extended-spectrum class A β -lactamase, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 616 (1996).
- 6- Bermudes H, Arpin C, Jude F, El-Harrif Z, Bebear C, Quentin C: Molecular epidemiology of an outbreak due to extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteria* in a French Hospital, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16: 523 (1997).
- 7- Bush K: Is it important to identify extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates?, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15: 361 (1996).
- 8- Bush K, Jacoby G: Nomenclature of TEM lactamases, *J Antimicrob Chemother* 39: 1 (1997).
- 9- Büyükbaba Ö, Aydın D, Anđ Ö: İdrar yolu infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu β -laktamazların çift disk sinerji yöntemi ile belirlenmesi, *Klinik Derg* 9: 27 (1996).
- 10- Courvalin P: Interpretive reading of in-vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme), *Clin Microbiol Infect* 2 (Suppl 1): S26 (1996).
- 11- Çağatay AA, Uzel S, Özşüt H, Eraksoy H, Dilmener M: Hastanemizde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz yapan Gram-negatif çomakların saptanması, XXVII. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Program ve Özet Kitabı s.233, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.25, Antalya (1996).

- 12- Çokça F, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında geniş spektrumlu beta-laktamazların araştırılması, 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s.746, Antalya (1997).
- 13- Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM: Transferable production of PER-1 β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*, *J Antimicrob Chemother* 35:281 (1995).
- 14- Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM: OXA-14: Another extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1881 (1995).
- 15- Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM: OXA-15, an extended-spectrum variant of OXA-2 β -lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain, *Antimicrob Agents Chemother* 41: 785 (1995).
- 16- Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM: Multiple secondary beta-lactamase, including a new OXA-10 mutant in two Turkish *P.aeruginosa* isolates, *First European Congress of Chemotherapy*, Poster No. T 119, Glasgow (1996).
- 17- Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM: OXA-16: A new OXA-10 related beta-lactamase giving ceftazidime resistance in *P.aeruginosa* from Turkey, 36th *ICAAC*, Poster No.C 27, New Orleans (1996) (24 numaralı kaynakta site edilmiştir.)
- 18- Derbentli Ş, Katrancı H, Nakipoğlu Y: Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların belirlenmesinde üç boyutlu yöntem ve çift disk sinerji yönteminin karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 10: 1 (1996).
- 19- Durmaz G, Aydın A, Yıldız Ü, Akgün Y: Aminoglikozidlere dirençli geniş spektrumlu beta-laktamaz pozitif Gram-negatif bakterilerde meropenem ve imipenem etkinliği, *İnfeksiyon Derg* 11: 19 (1997).
- 20- Erdem İ, Mülazımoğlu L, Bakkal Ö, Güldüren S, Dodanlı Ş, Vahapoğlu H: Taksim Hastanesi'nde 1993-1994 yıllarında izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç paternleri ve β -laktamaz türleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 25: 58 (1995).
- 21- Erdem İ, Mülazımoğlu L, Hocaoğlu B, Yıldırım İ, Dodanlı Ş, Avkan V: Yoğun bakım ünitesinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç paternleri, *ANKEM Derg* 10: 88 (1996).
- 22- Eskiürk A, Korten V, Söyletir G: Akut bakım gerektiren hastalarda gelişen enfeksiyonlardan izole edilen *Klebsiella* türlerinde antibakteriyel duyarlılık paternlerinin ve geniş-spektrumlu β -laktamaz sıklığının araştırılması, *ANKEM Derg* 10: 14 (1996).
- 23- Fernandez-Rodríguez A, Canton R, Perez-Diaz JC, Martinez-Beltran J, Picazo JJ, Baquero F: Aminoglycoside-modifying enzymes in clinical isolates harboring extended-spectrum β -lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2536 (1992).
- 23a- Gülay Z, Amyes SGB, Yuluğ N: Hastane enfeksiyonlarından soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* suşlarının beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığının ve beta-laktamaz tiplerinin incelenmesi, *Mikrobiyol Bült* 30: 1 (1996).
- 24- Gür D: AmpC ve geniş spektrumlu beta-laktamazlarda son gelişmeler, *ANKEM Derg* 11: 209 (1997).
- 25- Gür D, Akalın HE, Baykal M, Doğru F: Yeni kuşak beta-laktam antibiyotiklere dirençli *Klebsiella* ve *Enterobacter* suşlarında "isoelectric focusing" yöntemi kullanılarak beta-laktamaz enzimlerinin tiplendirilmesi, *Mikrobiyol Bült* 26: 1 (1992).
- 26- Gür D, Pitt TL, Hall LM, Akalın HE, Livermore DM: Diversity of *Klebsiellae* with extended-spectrum β -lactamases at a Turkish university hospital, *J Hosp Infect* 2: 63 (1992).
- 27- Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalın HE: OXA-11, an extended spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1637 (1993).
- 28- Hoşgör M, Özkan FF, Tünger A, Yapar N, Özinel MA: Gram olumsuz çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırılması, 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s.708, Antalya (1997).

- 29- Hoşoğlu S, Ayaz C, Devecioğlu C, Boşnak M, Geyik MF: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çoklu dirençli Klebsiella pneumoniae salgını, *Mikrobiyol Bül* 31: 127 (1997).
- 30- İnce D, Çetin S, Vahapoğlu H, Germeyan H, Özsüt H, Eraksoy H: Clonal persistence of multiple drug resistant PER-1 producing Pseudomonas aeruginosa isolates for two years in a University Hospital, *10th Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Abstract Book p.127, Antalya (1996).
- 31- Jacoby GA: Genetics of extended-spectrum beta-lactamases, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13 (Suppl 1): 2 (1994).
- 32- Jacoby GA, Archer GL: New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, *N Engl J Med* 324: 601 (1991).
- 33- Jacoby GA, Han P: Detection of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli, *J Clin Microbiol* 34:908 (1996).
- 34- Jarlier J, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A: Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: Hospital prevalence and susceptibility patterns, *Rev Infect Dis* 10: 867 (1988).
- 35- Kaleli İ, Özen N, Şengül M, Cevahir N, Akşit F: Gram negatif bakterilerde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazların çift disk sinerji yöntemiyle belirlenmesi, *8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s.718, Antalya (1997).
- 36- Kuzucu Ç, Kabakçioğlu M, Özışık A, Ezen F, Acar NS: Nozokomiyal Gram negatif bakterilerde genişletilmiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz saptanması, *8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s.672, Antalya (1997).
- 37- Livermore DM: β -lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 8: 557 (1995).
- 38- Livermore DM: Bacterial resistance to carbapenems, "DL Jungkind (ed): *Antimicrobial Resistance: A Crisis in Health Care*" kitabında s.25, Plenum Press, New York (1995).
- 39- Livermore DM, Williams JD: β -lactams: Mode of actions and mechanisms of bacterial resistance, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4.baskı" kitabında s.502, Williams and Wilkins, Baltimore (1996).
- 40- Livermore DM, Yuan M: Antibiotic resistance and production of extended-spectrum β -lactamases amongst Klebsiella spp from intensive care units in Europe, *J Antimicrob Chemother* 38: 409 (1996).
- 41- Martinez-Beltran J, Canton R: Recognizing β -lactamases by phenotypes, *6th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Symposium: New horizons in β -lactamases, Sevilla (1993).
- 42- Medeiros AA: Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generation of β -lactam antibiotics, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1): S19 (1997).
- 43- Mugnier P, Dubrous P, Casin I, Arlet G, Collatz E: A TEM derived extended-spectrum β -lactamase in Pseudomonas aeruginosa, *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2488 (1996).
- 44- Naas T, Sougakoff W, Casetta A, Nordmann P: Molecular characterization of OXA-20, a peculiar class D β -lactamase from Pseudomonas aeruginosa, *37th ICAAC*, Abstract Book p.79, Toronto (1997).
- 45- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 5.baskı, Approved Standard M2-A5, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1993).
- 46- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 6.baskı, Approved Standard M2-A6, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1997).
- 47- Nordmann P, Philippon L, Ronco E, Naas T: SHV extended-spectrum β -lactamase from Pseudomonas aeruginosa, *37th ICAAC*, Abstract Book p.50, Toronto (1997).

- 48- Nüesch-Inderbilen MT, Kayser FH, Hachler H: Survey and molecular genetics of SHV β -lactamase in Enterobacteriaceae in Switzerland: Two novel enzymes, SHV-11 and SHV-12, *Antimicrob Agents Chemother* 41: 943 (1997).
- 49- Otkun M, Akata F, Karasalihođlu S, Aka F, Tatman-Otkun M, Tuğrul M, Dündar V: Yenidoğan servisinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz yapan ve gentamisin dışı aminoglikozidlere dirençli Klebsiella pneumoniae salgını, 5. *Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s.115, İstanbul (1995).
- 50- Öngen B, Kaygusuz A, Gürler N, Töreci K: Aminoglikozid dirençli Gram negatif çomak suşlarında saptanan direnç mekanizmaları, *ANKEM Derg* 11: 507(1997).
- 51- Öztürk R, Okyay K, Eroğlu C, Midilli K, Aygün G, Kenani Y, Samastı M: Antimicrobial susceptibility of Salmonella and Shigella strains isolated from fecal cultures in İstanbul, Turkey, FEMS Symposium: *Multiple-resistant Enteric Bacilli and Their Infections*, Abstract Book p.39, İstanbul (1994).
- 52- Philippon A, Arlet G, Lagrange PH: Origin and impact of plasmid-mediated extended spectrum β -lactamases, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13 (Suppl 1): S17 (1994).
- 53- Philippon LN, Naas T, Bouthors AT, Barakett V, Nordmann P: OXA-18, a class D clavulanic acid-inhibited extended spectrum β -lactamase from Pseudomonas aeruginosa, *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2188 (1997).
- 54- Quinn JP: Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13 (Suppl 1): S39 (1994).
- 55- Sanders CC, Sanders Jr WE: β -lactam resistance in Gram-negative bacteria: Global trends and clinical impact, *Clin Infect Dis* 15: 824 (1992).
- 56- Sanders CC, Thompson KS, Bradford PA: Problems with detection of β -lactam resistance among nonfastidious Gram negative bacilli, *Infect Dis Clin North Am* 7: 411 (1993).
- 57- Sirot D: Extended spectrum plasmid mediated β -lactamases, *J Antimicrob Chemother* 36 (Suppl A): 19 (1995).
- 58- Sirot D: Detection of extended-spectrum plasmid-mediated β -lactamases by disk diffusion, *Clin Microbiol Infect* 2 (Suppl 1): S35 (1996).
- 59- Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, Courtieu AL, Husson MO, Lemozy J, Meyran M, Morel C, Perez R, Quentin-Noury C, Reverdy ME, Scheftel JM, Rosebaum M, Rezvani Y: Resistance to cefotaxime and seven other β -lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a 3-year survey in France, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1677 (1992).
- 60- Smith JMB, Chambers ST: Klebsiella oxytoca revealing decreased susceptibility to extended spectrum β -lactams, *J Antimicrob Chemother* 36:265 (1995).
- 61- Swenson JM, Hindler JA, Peterson LR: Special tests for detecting antibacterial resistance, "PR Murray (ed): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s.1365, Am Soc Microbiol, Washington (1995).
- 62- şanlıdağ T, Saygı G, Özçelik S, Çakır N, Çeliksöz A: Klebsiella pneumoniae suşlarında "extended broad-spectrum" beta-laktamazların araştırılması, *ANKEM Derg* 10: 120 (1996).
- 63- Thauvin-Elioupoulos C, Tripodi MF, Moellering RC Jr, Elioupoulos GM: Efficacies of piperacillin-tazobactam and cefepime in rats with experimental intra-abdominal abscesses due to an extended-spectrum β -lactamase-producing strain of Klebsiella pneumoniae, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1053 (1997).
- 64- Thompson KS, Sanders CC: A simple and reliable method to screen isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae for the production of TEM- and SHV-derived extended-spectrum β -lactamases, *Clin Microbiol Infect* 3:549 (1997).
- 65- Töreci K, Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N: Enterobacteriaceae ailesinden ardarda izole edilen 827 suşta genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturma sıklığı, *ANKEM Derg* 10: 121 (1996).

- 66- Tünger A, Dibek MA, Çavuşoğlu C, Aktaş L, Özkan F, Özinel MA: Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli kökenlerinde extended spektrum beta-laktamaz sıklığının araştırılması, 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s. 732, Antalya (1997).
- 67- Vahapoğlu MH, Dodanlı S, Eroğlu C, Öztürk R, Söyletir G, Yıldırım İ, Avkan V: Characterization of multiple-antibiotic resistant Salmonella typhimurium strains: Molecular epidemiology of PER-1 producing isolates and evidence for nosocomial plasmid exchange by a clone, *J Clin Microbiol* 34: 2942 (1996).
- 68- Vahapoğlu MH, Hall LM, Mülazımoğlu L, Dodanlı S, Yıldırım İ, Livermore DM: Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase in Salmonella typhimurium from İstanbul, Turkey, *J Med Microbiol* 43: 294 (1995).
- 69- Vahapoğlu MH, Mülazımoğlu L, Erdem İ, Yıldırım İ, Taşer B, Avkan V: Taksim Hastanesi'nde β -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin sürveyansı, *Klinik Derg* 6: 79 (1993).
- 70- Vahapoğlu MH, Öztürk R, Aygün G, Coşkun F, Akgün Y, Kaygusuz A, Leblebicioğlu H, Balık İ, Aydın K, Otkun M: Widespread detection of PER-1 type extended-spectrum β -lactamase among nosocomial Acinetobacter and Pseudomonas aeruginosa isolates in Turkey: a nationwide multicentre study, *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2265 (1997).
- 71- Vatopoulos AC, Philippon A, Tzouveleki LS, Komninou Z, Legakis N J: Prevalence of transferable SHV-5 type β -lactamase in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in Greece, *J Antimicrob Chemother* 26: 635 (1990).
- 72- Yetkin A, Arman D: Klebsiella suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı, 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s.683, Antalya (1997).
- 73- Yıldız Ü, Durmaz G, Akgün Y: Geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) salgılayan enterik bakterilerin meropenem, imipenem, sefodizim ve sefepim duyarlılıkları, 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s.695, Antalya (1997).
- 74- Yılmaz E, Akahın H, Özakin C, Erbek S, Öztürk N, Hélivacı S, Gedikoğlu S: Değişik klinik materyellerden izole edilen Klebsiella pneumoniae ve Acinetobacter baumannii'de çift disk sinerji testi ile geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) araştırılması, 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s.707, Antalya (1997).