

## KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN *KLEBSIELLA* TÜRLERİNDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ VARLIĞI VE ANTİBİYOTİK DUYARLIĞI

### THE PRESENCE OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE AND SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS IN CLINICAL *KLEBSIELLA* ISOLATES

Ferhat IŞIK Uğur ARSLAN İnci TUNCER

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

**Anahtar Sözcükler:** *Klebsiella*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, antibiyotik direnci

**Keywords:** *Klebsiella*, extended spectrum beta-lactamase, antibiotic resistance

**Anahtar Sözcükler:** *Mycobacterium bovis* BCG, yaygın infeksiyon, moleküler tanı, IFN- $\gamma$  reseptör defekti

**Keywords:** *Mycobacterium bovis* BCG, disseminated infection, molecular diagnosis, IFN- $\gamma$  receptor deficiency

Geliş: 21 Ağustos 2006

Kabul: 12 Kasım 2006

## ÖZET

Bu çalışma, hastanede yatan hastalara ait klinik örneklerden soyutlanan *Klebsiella* köklerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığının belirlenmesi, GSBL-pozitif ve -negatif suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır. Hastanede yatan hastalara ait değişik klinik örneklerden soyutlanan 154 *Klebsiella* suşunun tür tayini yapıldıktan sonra GSBL varlığı fenotipik doğrulama yöntemi ile saptanmıştır. GSBL-pozitif ve -negatif suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları CLSI standartları izlenerek disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Suşların 115 (%74.7)'i *K. pneumoniae*, 17 (%11)'si *K. ornithinolytica*, 16 (%10.4) *K. oxytoca*, dördü (%2.6)'ü *K. planticola* ve ikisi (%1.3) *K. terrigena* olarak tanımlanmıştır. Toplam 154 *Klebsiella* suşunun 87 (% 56.5)'sinin GSBL oluşturduğu saptanmıştır. GSBL-pozitif suşlarda piperasilin-tazobaktam %18.4, amikasin %26.4, siprofloksasin %53, netilmisin %54, trimetoprim/sulfametoksazol %62, gentamisin %69, tobramisin %71.3 ve amoksisilin-klavulanat %92 oranında direnç saptanmıştır. GSBL-negatif suşlarda ise aynı antibiyotiklere sırasıyla %4.5, %7.5, %12, %15, %23.8, %25.4, %25.4 ve %53.7 oranında direnç bulunmuştur. GSBL-pozitif ve -negatif suşlarda imipenem direnç gözlenmemiştir. Çalışmada antibiyotik direnci GSBL-pozitif suşlarda negatif suşlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

## SUMMARY

The purpose of the present study was to investigate the presence of extended spectrum beta-lactamase (GSBL) in the *Klebsiella* spp. isolated from clinical samples in the Meram Medical Faculty Hospital, Konya and also to determine the sensitivities of the positive and negative strains of GSBL to some antibiotics. After species determination of 154 *Klebsiella* strains the presence of GSBL was determined by using phenotypic check method. Antibiotic sensitivities of the GSBL positive and negative strains were determined using disc diffusion method (following with CLSI standards). The identified species were as follows: 115 (74.7%) *K. pneumoniae*, 17 (11%) *K. ornithinolytica*, 16 (10.4%) *K. oxytoca*, 4 (2.6%) *K. planticola* and 2 (1.3%) *K. terrigena* strains. Of the 154 *Klebsiella* spp. 87 (56.5%) had the capacity to produce GSBL. In GSBL positive strains the rates of antibiotic resistance were as follows: 18.4% to piperacilin-tazobactam, 26.4% to amikacin, 53% to ciprofloxacin, 54% to netilmicin, 62% to trimethoprim/sulfamethoxazole, 69% to gentamicin, 71.3% to tobramycin and 92% to amoxicillin-clavulanate. For the GSBL negative strains these rates were %4.5, %7.5, %12, %15, %23.8, %25.4, %25.4 and %53.7, respectively. There was no imipenem resistance in GSBL positive and negative strains. In conclusion, the rates of antibiotic resistance were significantly higher in GSBL positive strains than in GSBL negative ones ( $p<0.05$ ).

## GİRİŞ

Hastane ve toplum kökenli infeksiyonlarında en sık karşılaşılan etkenler arasında Gram negatif bakteri türleri yer almaktadır. Bu mikro-organizmaların hücre duvarlarındaki dış membran yapısı nedeniyle Gram-pozitif bakterilere kıyasla antibiyotiklere daha dirençlidirler. Ayrıca genetik madde aktarımı ve/veya antibiyotiklerin seçici baskısı ile çoklu ilaç direncine rastlanmaktadır (1). Beta-laktamaz enzimi üreten Gram-negatif bakterilerin, penisilinleri ve birinci kuşak sefalosporinleri aktif bir biçimde parçaladıkları halde sefotaksim, seftazidim ve aztreonam gibi geniş spektrumlu beta-laktam ajanlara etkisi yeterlidir. Fakat 1980'li yıllardan başlayarak geniş spektrumlu beta-laktam ajanların kliniklerde yaygın kullanımları sonucunda, bu ana enzimleri kodlayan genlerdeki nokta mutasyonlarına bağlı yeni enzimler türemiştir. Bu enzimler "genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL)" olarak adlandırılmaktadır (2, 3). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar geniş spektrumlu penisilinazların türevleridir ve çoğu TEM ya da SHV enzimlerinden köken almaktadır. Fakat son zamanlarda amino-asit sekanslama çalışmaları sonucunda GSBL dokuz farklı yapısal ya da gelişimsel grup içinde araştırılmaktadır. Bunlar TEM, SHV, CTX-M, OXA, PER, VEB, GES, TLA ve BES aileleridir. Bunlarda kendi içinde alt tiplere ayrılmaktadır. Örneğin; yaklaşık 90'ın üzerinde TEM-tipi ve 25'in üzerinde SHV-tipi beta-laktamaz enzimi bulunmaktadır (3).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgıladığı belirlenen bakteriler, sefamisinler dışında tüm sefalosporinlere karşı dirençli olarak rapor edilmelidir. Karbapenemler ve sefamisinler GSBL'lere dayanıklıdır (4). Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten suşlar çoklu direnç plazmitleri de taşıyabilmekte, kromozomal direnç görülen bazı antibiyotiklere de direnç gösterebilmektedir. Bu suşlar kinolonlara, aminoglikozitlere, trimetoprim/sulfametoksazole, tetrasikline ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara direnç gösterebilmektedir (5).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar en sık *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli*'de görülmesine rağmen *Enterobacteriaceae* familyasının diğer üyelerinde de saptanmıştır (6). Bunlardan *Klebsiella* türleri 1970'li yıllarda gentamisin direnci ile gündemdeyken, 1982'den beri GSBL yapan suşların giderek artan oranda soyutlanması ile sorun oluşturan bakteri olma özelliğini sürdürmektedir (5).

Bu çalışmada, yatan hastalardan soyutlanan *Klebsiella* kökenlerinin GSBL oluşturma oranını ve GSBL-pozitif ve

-negatif suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2004-2006 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, yatan hastaların klinik örneklerinden soyutlanan *Klebsiella* kökenlerinde GSBL varlığı belirlendi ve GSBL-pozitif ve -negatif suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları araştırıldı.

**A) Mikro-organizmaların soyutlanması ve tanımlanması:** Bakterioloji Laboratuvarı'nda, 2004-2006 yılları arasında yatan hastalardan alınıp bakteriyojik yönden incelenmek üzere gönderilen kültür örnekleri kanlı ve EMB agara ekildi. Konvansiyonel yöntemler ile *Klebsiella* olarak belirlenen kökenler, API ID 32E (bio-Merieux-Fransa) panelleri ile tür düzeyinde tanımlandı. Bu bakteriler daha sonra tekrar ileri incelemeleri yapılmak üzere -65° C'de dondurularak saklandı. Aynı hastanın birden fazla klinik örneğinden aynı tür bakteri izole edilmiş olsa bile yalnız bir tanesi çalışmaya alındı.

**B) Antibiyotiklere duyarlılık deneyleri:** İzole edilen suşların antibiyotiklere duyarlılıkları CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) standartlarına uygun olarak Mueller-Hinton agarda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelendi (7). Çalışmada; imipenem (IPM), amikasin (AK), gentamisin (CN), netilmisin (NET), tobramisin (TOB), amoksisilin-klavulanat (AMC), trimetoprim/sulfametoksazol (SXT), piperasilin tazobaktam (TZP) ve siprofloksasin (CIP) diskleri (Oxoid) kullanıldı. Duyarlılık testlerinin kalite kontrolünde *Escherichia coli* ATCC 25922 suşu kullanıldı.

**C) Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan mikro-organizmaların saptanması:** GSBL aktivitesi CLSI standartlarına uygun olarak fenotipik doğrulama yöntemi ile saptandı. Bunun için; 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanmış olan bakteri süspansiyonundan 4 mm kalınlığındaki Mueller-Hinton agar yüzeyine sürüntü ekim yapılarak seftazidim (30µg), seftazidim/klavulanik asit (30/10 µg) ve sefotaksim (30 µg), sefotaksim/klavulanik asit (30/10 µg) diskleri yerleştirildi. İlacın zon çapının klavulanik asit ile test edildiğinde tek başına test edilmesine göre 5 mm'den büyük veya eşit olması GSBL pozitif olarak değerlendirildi (7).

**D) İstatistiksel değerlendirme:** Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; Statistical Package for Social Sciences version 13.0 (SPSS) bilgisayar programında ki-kare testi kullanıldı.

## BULGULAR

Soyutlanan 154 *Klebsiella* suşunun 115 (%74.7)'i *K. pneumoniae*, 17 (%11)'si *K. ornithinolytica*, 16 (%10.4)'sü *K. oxytoca*, dördü (%2.6) *K. planticola* ve ikisi (%1.3) *K. terrigena* olarak tanımlanmıştır. Bu suşların 87 (% 56.5)'sinin GSBL oluşturduğu saptanmıştır. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar varlığına göre suşların soyutlandığı klinik örneklerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığının soyutlanan *Klebsiella* türlerine göre dağılımı

Klebsiella türü (n)	GSBL pozitif		GSBL negatif	
	n	%	n	%
<i>K. pneumoniae</i> (115)	72	62.6	43	37.4
<i>K. ornithinolytica</i> (17)	8	47	9	53
<i>K. oxytoca</i> (16)	5	31.2	11	68.8
<i>K. planticola</i> (4)	1	25	3	75
<i>K. terrigena</i> (2)	1	50	1	50

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar pozitif 87 suşun soyutlandığı örneklerin 20 (%23)'si reanimasyon, 15 (%17.2)'i çocuk hastalıkları, 11(%12.6)'i üroloji, dokuzu (%10.3) nöroloji, sekizi (%9.2) çocuk cerrahisi, kalan 24 örnek ise diğer kliniklerden elde edilmiştir. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar varlığının suşların soyutlandığı klinik örneklere göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığının suşların soyutlandığı muayene maddelerine göre dağılımı

Klinik Örnekler (n)	GSBL pozitif (n)	GSBL negatif (n)	Toplam (n)
Kan	43	35	78
İdrar	12	11	23
Yara materyali	15	8	23
Trakeal aspirat	9	1	10
Drenaj materyali	4	5	9
Diğer örnekler*	4	7	11
Toplam	87	67	154

\*Apse sıvısı (3), Bronko-alveolar lavaj sıvısı (3), Beyin-omirilik sıvısı (2), Balgam (1), Kateter kültürü (1), Periton sıvısı (1).

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar oluşturan ve oluşturmayan *Klebsiella* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları Tablo 3'te özetlenmiştir. Çalışmada

GSBL-pozitif suşların negatif suşlara göre daha yüksek oranda antibiyotik direncine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak ( $p<0,05$ ) anlamlı bulunmuştur. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar pozitif ve - negatif suşlarda imipenem karşı direnç gözlenmemiştir.

**Tablo 3.** Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif ve negatif *Klebsiella* türlerinin denenen çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	GSBL pozitif <i>Klebsiella</i> türleri (n: 87)		GSBL negatif <i>Klebsiella</i> türleri (n: 67)	
	Dirençli suş sayısı	Dirençli %	Dirençli suş sayısı	Dirençli %
Amoksisilin-Klavulanat	80	92	36	53.7
Tobramisin	62	71.3	17	25.4
Gentamisin	60	69	17	25.4
Trimetoprim/Sulfametoksazol	54	62	16	23.8
Netilmisin	47	54	10	15
Siprofloksasin	46	53	8	12
Amikasin	23	26.4	5	7.5
Piperasilin-Tazobaktam	16	18.4	3	4.5
İmipenem	0	0	0	0

## TARTIŞMA

*Klebsiella* türleri sağlıklı kişilerin nazofarinks ve bağırsağında %5 oranında kolonize olarak bulunurlar. Genellikle *Klebsiella* infeksiyonları, konakta kolonize olmuş suşlar tarafından oluşturulmaktadır. Antibakteriyel ilaç kullanımı ve hastanede yatış *Klebsiella* taşıyıcılığını arttırmaktadır (8). *Klebsiella* infeksiyonlarının çoğu hastane kaynaklıdır. Nozokomiyal *Klebsiella* infeksiyonlarına en sık neden olan tür ise *K. pneumoniae*'dir (5). Bu çalışmada soyutlanan 154 *Klebsiella* suşunun 115 (%74.7)'ini *K. pneumoniae* olarak birinci sıklıkta saptanmıştır. Diğerleri ise, sırası ile, 17 (%11) *K. ornithinolytica*, 16 (%10.4) *K. oxytoca*, dört (%2.6) *K. planticola* ve iki (%1.3) *K. terrigena* olarak tanımlanmıştır.

*Klebsiella* türlerinde, GSBL üretimi penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı en önemli direnç mekanizmalarından biri olup klinikte tedaviye yanıtta başarısızlığın önde gelen nedenlerinden biridir (9). Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar enzimlerinin bu bakteri türlerinde sık görülmesinin başlıca nedenleri; deri ve yüzeylerde diğer enterik bakterilere göre daha uzun süre

canlı kalabilmeleri, plazmit ile gen aktarımı ve spontan mutasyonların daha sık görülmesidir (5). Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamozlar oluşturan bakterilerle infeksiyonda; hastanede kalış süresinin uzunluğu, hastalığın ağırlığı, intübasyon ya da mekanik ventilatöre bağlı olma, üriner ya da arteriyel kateterizasyon ve daha önce antibiyotik kullanmış olma gibi kriterler önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3, 9).

Antibiyotik kullanımıyla yakından ilişkili olan GSBL'a bağlı direnç oranları, antibiyotik kullanım politikalarına bağlı olarak ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye ve aynı hastane içindeki birimden birime değişiklik göstermektedir (10). Örneğin; Hollanda'da yapılan çok merkezli bir çalışmada *K. pneumoniae* suşlarının %1'inden daha azı GSBL taşıırken, Fransa'da bu oran %40'dır (11). Rusya'da Edelstein ve ark. (12) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada ise *K. pneumoniae* suşlarının %60.8'inde GSBL saptamışlardır. Japonya'dan 196 farklı merkezin katıldığı bir çalışmada ise *K. pneumoniae*'lerin %0.003'ünden azında GSBL üretimi saptanmış olup Asya ülkeleri Kore, Tayvan ve Hong Kong için bu oran %4.8 ile %12 arasında değişmektedir (11).

Türkiye'de hastane infeksiyonu etkeni olan *K. pneumoniae* kökenlerinde yapılan araştırmalarda Akata ve ark. (13) %44, Kuzucu ve ark. (14) %61.8, Gültekin ve ark. (15) %54, Tünger ve ark. (10) %49.3 ve Kaçmaz ve ark. (6) %77 oranında GSBL pozitifliği belirlemişlerdir. Bu çalışmada soyutlanan 154 *Klebsiella* suşunun 87 (%56.5)'sinde GSBL üretimi fenotipik olarak doğrulanmıştır. Tür düzeyinde irdelenirse, en sık izole edilen 115 *K. pneumoniae* kökeninin 72 (%62.6)'sinde GSBL pozitifliği bulunmuş olup, bu oranın diğer türlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar diğer araştırmacıların bulguları ile uyumludur. İzole edilen *K. ornithinolytica* ve *K. oxytoca* suşlarında GSBL üretimi sırasıyla %47 ve %31.2 oranında bulunmuştur. Türkiye'de *K. pneumoniae* ait GSBL oranının diğer türlere göre daha yüksek olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır. Yapılan çalışmalarda Löker ve ark. (16) *K. pneumoniae*'de %42.6 ve *K. oxytoca*'da %11.1, Bölüç ve ark. (17) *K. pneumoniae*'de %48 ve *K. oxytoca*'da %40, Yıldız ve ark. (18) *K. pneumoniae*'de %39 ve *K. oxytoca*'da %21.4 oranında GSBL bulduklarını bildirmişlerdir. *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde GSBL oranının diğer *Klebsiella* türlerine göre daha yüksek olmasının nedeni spontan mutasyonların daha sık olmasına bağlanabilir (6).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Klebsiella* suşları ile meydana gelen infeksiyonların tedavisinde zorluklarla karşılaşmaktadır (5). Bu çalışmada bu nedenle GSBL yapan ve yapmayan *Klebsiella* suşlarının diğer antibiyotiklere direnci araştırılmıştır. Disk difüzyon yöntemi ile GSBL-pozitif suşların negatif suşlara göre daha yüksek oranda antibiyotik direncine sahip olduğu gözlenmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif suşlar TZP'a %18.4, AK'e %26.4, CIP'e %53, NET'e %54, SXT'e %62, CN'e %69, TOB'e %71.3 ve AMC'e %92 oranında dirençli bulunmuştur. GSBL negatif suşlar için aynı antibiyotikler sırasıyla %4.5, %7.5, %12, %15, %23.8, %25.4, %25.4 ve %53.7 oranında dirençli saptanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan suşların GSBL salgılamayan suşlara göre direnç oranları istatistiksel olarak ( $p<0.05$ ) anlamlı bulunmuştur. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif ve negatif suşlarda IPM'e karşı direnç gözlenmemiştir. Çalışmada en etkili antibiyotikler olarak imipenem, piperasilitazobaktam ve amikasin bulunmuştur. Türkiye'de bu konu ile ilgili çalışmalarda Delialioğlu ve ark. (2) GSBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarında IPM ve TZP karşı direnç bulamamışlar ve AK direnci sadece %6 olarak saptamışlardır. Çalışmada ayrıca GSBL-pozitif suşların negatif suşlara göre birçok antibiyotik için anlamlı derecede daha yüksek oranda dirençli bulunmuştur. Gültekin ve ark. (15) GSBL oluşturan *K. pneumoniae* suşlarında CN ve AK direncini GSBL oluşturmeyen suşlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulmuş, ayrıca 52 *K. pneumoniae* suşunun birinin IPM'e dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Yavuzdemir ve ark. (5) ise GSBL-pozitif *K. pneumoniae* suşlarında AK'e %50, TZP'a %28 oranında direnç bulurken, IPM direnci saptamamışlardır. Babini ve Livermore (19)'un *Klebsiella* türlerinde MIC yöntemi ile yaptığı duyarlılık testlerinde ise AK'e %61, CN'e %72, TZP'a %63 ve CIP'e %31 oranında direnç belirlendiği ve GSBL yapan *Klebsiella* suşlarında yapmayanlara göre daha fazla direncin görüldüğü bildirilmiştir. Tonkic ve ark. (20) *K. pneumoniae* suşlarında AK ve CN için ilaç direncini GSBL-pozitif suşlarda negatif suşlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulurlarken, CIP için anlamlı fark bulmamışlardır. Timko (21) dört yıllık sürede GSBL-pozitif *Klebsiella* türlerinde ilaç direnç düzeylerini karşılaştırmış, dört yıl içinde CIP'e karşı ilaç düzeyinin iki kat arttığını buna karşın aminoglikozidlerden AK'e ve TZP'a karşı ilaç direncinde azalma olduğunu saptamıştır. Yu ve ark. (22) 211 GSBL-pozitif *K. pneumoniae* suşu üzerinden yaptıkları duyarlılık çalışmasında karbapenemlerden (duyarlılık %100) sonra en etkili antibiyotik-

lerin sırası ile %79 ve %77 duyarlılığa sahip TZP ve CIP olduğunu belirtmişlerdir. Kang ve ark. (23) GSBL-pozitif *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşları için en etkili antibiyotiklerin karbapenem ve CIP olduğunu ve ayrıca duyarlılık testlerine göre uygun antibiyotiğin verildiği takdirde mortalite de belirgin azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikro-organizmaların yayılmasını önlemede seçilebilecek en başarılı yol, tedavide kullanılan ajanı farklı bir sınıf geniş spektrumlu antibiyotik ile değiştirmek gibi görünmektedir.

Bu gibi durumlarda değiştirilen antibiyotiğin yerine getirilecek en başarılı iki antibiyotik karbapenem ve piperasilin-tazobaktamdır (3).

Sonuç olarak, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde *Klebsiella* kökenlerinde GSBL pozitiflik oranının yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle bu mikro-organizmalarda antibiyotik direnci ile birlikte GSBL varlığının belirlenmesi, tedavide uygun antibiyotik seçimini kolaylaştıracağı gibi kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişiminin de önlenmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. **Gülay Z.** Gram negatif basillerde antibiyotik direnci 2003-2005 yılında ülkemizdeki durum. Gür D, Köksal İ, Başustaoğlu AC, Gülay Z, ed. 7. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri-Klinik Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikleri Program ve Özet Kitabı*'nda. Ankara: Sim Yayıncılık, **2006**: 161-76.
2. **Delialioğlu N, Öcal ND, Emekdaş G.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. *ANKEM Derg* **2005**; 19: 84-7.
3. **Dolapçı İ.** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, tedavi ve enfeksiyon kontrolündeki rolleri. *Mikrobiyol Bül* **2005**; 39: 229-40.
4. **Saraçlı MA, Başustaoğlu A, Aydoğan H, Küçükaraaslan A, Özyurt M.** GATA Hastanesi'nde izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) pozitifliği. *İnfek Derg* **2001**; 15: 87-91.
5. **Yavuzdemir Ş, Aysev AD, Güriz H.** Hastane kökenli GSBL yapan 50 *Klebsiella pneumoniae* suşunun bazı antibiyotiklere direnç oranları ve GSBL belirlenmesinde disklerarası mesafenin önemi. *Flora* **2001**; 16: 196-200.
6. **Kaçmaz B, Çakır FÖ, Aksoy A.** Hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz saptanması. *ANKEM Derg* **2005**; 19: 125-9.
7. **Gür D, ed.** *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları*. Onbeşinci Bilgi Eki. M100-S14, S15. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2005**: 19-122.
8. **Çetinkaya Z, Çiftçi İH, Aktepe OC, Şafak B, Altındış M.** Klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg* **2005**; 19: 1-4.
9. **Gür D.** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ulusoy S, ed. *Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi*'nde. İzmir: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2005**: 70-88.
10. **Tünger Ö, Arısoy Sivrel A, Özbakkaloğlu B, Gazi H.** Nozokomiyal Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz varlığının araştırılması. *Flora* **2001**; 6: 37-41.
11. **Bradford PA.** Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* **2001**; 14: 933-51.
12. **Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Stratchounski L.** Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**; 47: 3724-32.
13. **Akata F, Oktun M, Teker B, Karabay O, Öğütü A, Tuğrul M, Dündar V.** Nozokomiyal Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz sıklığı. *İnfek Derg* **1997**; 11: 255-9.
14. **Kuzucu Ç, Kabakçioğlu M, Özışık A, Ezen F, Acar NS.** Nozokomiyal Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz saptanması (Özet). 8. *Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program ve Özet Kitabı*'nda. İstanbul: KLİMİK Derneği **1997**:732.
15. **Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbas İ, Mamikoğlu L.** Hastane enfeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfek Derg* **1999**; 13: 515-20.
16. **Löker K, Beşirbellioğlu B, Kısa Ö, Aydoğan H, Dizer U, Pahsa A.** Hastane enfeksiyonlarından izole edilen *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının saptanması ve izoelektrik fokuslama yöntemi ile tiplendirilmesi. *İnfek Derg* **2001**; 15: 319-24.
17. **Bölüç M, Gürol Y, Bal Ç.** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları: 2000-2002. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **2003**; 33: 31-4.
18. **Yıldız Ü, Durmaz G, Us T, Akgün Y.** Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan enterik bakterilerin meropenem, imipenem, sefodizim ve sefepim duyarlılıkları. *İnfek Derg* **2000**; 14: 373-7.
19. **Babini GS, Livermore DM.** Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* **2000**; 45: 183-9.

20. **Tonkic M, Barisic IG, Punda-Polic V.** Prevalence and antimicrobial resistance of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a univesity hospital in Split, Croatia. *Int Microbiol* **2005**; 8: 119-24.
21. **Timko J.** Changes of antimicrobial resistance and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in *Klebsiella* spp. strains. *J Infect Chemother* **2004**; 10: 212-5.
22. **Yu WL, Chuang YC, Jones RN.** A pragmatic approach to identify extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: in vitro activity of newer and established antimicrobial agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2004**; 48: 277-82.
23. **Kang CI, Kim SH, Park WB, et al.** Bloodstream infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48: 4574-81.

#### İLETİŐİM

Prof. Dr. İnci TUNCER  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
KONYA  
e-posta: incituncer@yahoo.com