

**KLEBSIELLA PNEUMONIAE , KLEBSIELLA OXYTOCA VE ESCHERICHIA COLI KÖKENLERİNDE GENİŞLETİLMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLARIN ARAŞTIRILMASINDA KULLANILAN ÇEŞİTLİ YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

COMPARISON OF DIFFERENT METHODS FOR DETECTING BETA-LACTAMASES IN KLEBSIELLA PNEUMONIAE, KLEBSIELLA OXYTOCA AND ESCHERICHIA COLI STRAINS

Muzaffer FİNCANCI      Rüşan ULUTÜRK      Gülhan EREN      Cengiz KONUKSAL  
Ferda SOYSAL      Selma SANDER      Zeki BOZTAŞ

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

**Anahtar Sözcükler:** *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz, direnç paterni, zon çapı, çift disk sinerji yöntemi, E-test

**Key Words:** *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, extended spectrum beta-lactamase, resistance pattern, zone diameter, double disk synergy test, E-test

## ÖZET

Bu çalışmada, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretiminin gösterilmesi amacıyla kullanılan dört farklı yöntemin etkinliği karşılaştırılmıştır. Ayaktan ve yatan hastalara ait klinik örneklerden soyutlanan 89 *Klebsiella pneumoniae*, 7 *Klebsiella oxytoca* ve 63 *Escherichia coli* kökeninin tümünde, a) disk difüzyon testinde seftazidim, aztreonam, sefotaksim ve seftriaksonun direnç paternleri incelenerek (DP), b) bu antibiyotiklerin zon çapları ölçülüp GSBL üretimi için belirlenmiş sınır değerlerle karşılaştırılarak (ZÇ), c) 25 ve 30 mm disk aralıklı çift disk sinerji (ÇDS) testleri ile ve d) *Klebsiella* kökenlerinde E test ile GSBL üretimi araştırılmıştır. En yüksek GSBL pozitiflik oranı *K. pneumoniae* kökenlerinde ve ZÇ testi ile elde edilmiş (%79), *E. coli* kökenlerinde ise bu test ile %11 oranında pozitiflik saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Ayaktan ve yatan hastalardan soyutlanan bakteriler arasında GSBL üretimi sıklığı arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.05$ ). Spearman korelasyon testi DP ile ÇDS (25 mm) arasında çok iyi ( $r=0.77$ ), ZÇ ile E test arasında orta ( $r=0.40$ ), diğer testler arasında iyi derecede ( $r=0.64-0.74$ ) uyum olduğunu göstermiştir.

## SUMMARY

This study aimed at comparing four different methods designed for detection of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production. Eighty-nine *Klebsiella pneumoniae*, seven *Klebsiella oxytoca* and 63 *Escherichia coli* strains which were isolated from the clinical specimens of ambulatory and hospitalized patients were studied to identify ESBL production by a) evaluating the resistance patterns of ceftazidime, aztreonam, cefotaxime and ceftriaxone in disk diffusion test (RP), b) comparing the disk diffusion zones of these antibiotics (ZC), c) double disk synergy tests (with 25 mm and 30 mm disk distances) (DDS25 and DDS30) and d) E-test (for *Klebsiella* spp. only). The highest rate for ESBL production was observed in *K. pneumoniae* strains (79%) and by ZC method, with no significant difference between the ambulatory and hospitalized patients ( $p=0.05$ ). ESBL production was less frequent in *E. coli* strains by this method (11%) ( $p<0.001$ ). Spearman correlation test revealed very good correlation between RP and DDS25 ( $r=0.77$ ), moderate correlation between ZC and E-test ( $r=0.40$ ) and good correlation between the other methods ( $r=0.64-0.74$ ).

## GİRİŞ

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) başta *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli* olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyelerinde yaygın olarak bulunmakta, fakat bu enzim üretimi rutin antibiyogramlarda gözden kaçmaktadır (1). Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten kökenlerin klinik olarak penisilinler, sefalosporinler ve aztreonam da dirençli olabilmeleri, rutin antibiyogramda duyarlı bulunabilen bu antibiyotiklerin tedavide kullanılmaları sonucu tedavi sorunlarıyla karşılaşılmasına yol açabilmekte, bu nedenle de GSBL üreten kökenlerin saptanmasının bir gereklilik olduğu bildirilmektedir (2, 3). Ancak, bu amaç için geliştirilen bazı yöntemlerin tam olarak standardize edilememiş olması, bazılarının duyarlılığının düşük olması, bazılarının da pahalı ya da uygulanması zor yöntemler olması nedeniyle, günümüzde hala güvenilir ve standart bir yöntem arayışı sürmektedir (4-6).

Bu çalışmada *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Escherichia coli* kökenlerinde GSBL üretimi dört farklı yöntemle (1-disk difüzyon testinde seftazidim, aztreonam, sefotaksim ve seftriaksonun direnç paternlerinin izlenmesi, 2-disk difüzyon testinde seftazidim, aztreonam, sefotaksim ve seftriaksonun zon çaplarının ölçülmesi ve bulunan değerlerin GSBL üretimi için belirlenmiş sınır değerlerle karşılaştırılması, 3-amoksisilin-klavulanik asit, seftazidim, aztreonam, sefotaksim ve seftriakson diskleri kullanılarak, diskler arasındaki uzaklık 30 mm olacak şekilde çift disk sinerji testi yapılması ve testin diskler arasındaki uzaklık 25 mm olacak şekilde tekrarlanması, 4-E-test ile sefotaksim ve sefotaksim klavulanatın MİK değerlerinin birbirine oranlanması) araştırılmış, bulgular karşılaştırılarak klinik mikrobiyoloji laboratuvarında rutin uygulamada kullanılabilecek en uygun yöntemin hangisi olduğu belirlenmeye çalışılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Bakteriler:** SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, yatan ve ayaktan hastalara ait klinik örneklerden Mayıs 1999-Aralık 1999 tarihleri arasında soyutlanan 89 *K. pneumoniae*, yedi *K. oxytoca* ve 63 *E. coli* kökeni çalışmaya alındı.

**Disk difüzyon testi:** Tüm bakterilere National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M2-A6 önerilerine uygun olarak, 15 cm çaplı Mueller-Hinton agarda (Oxoid) disk difüzyon testi uygulandı. Ampisilin (AMP), sefazolin (CZ), gentamisin (GM), amikasin (AN), ampisilinsulbaktam (SAM), sefotaksim (CTX), seftriakson (CRO), siprofloksasin (CIP), imipenem (IPM), trimetoprim-sulfametaksazol (SXT), aztreonam (ATM) ve seftazidim (CAZ) diskleri (Oxoid) merkezler arası uzaklık 30 mm olacak

şekilde yerleştirildi. Standart suş olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanıldı.

### Disk difüzyon testinde GSBL üreten bakterilerin belirlenmesi

#### a) Direnç paternine göre GSBL üretme olasılığı bulunan kökenler (DP GSBL testi)

*Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* ve *E. coli* kökenlerinden disk difüzyon testinde seftazidim, aztreonam, seftriakson ve sefotaksim disklerinden bir ya da daha fazlasına dirençli veya orta dirençli bulunanlar "GSBL üretme olasılığı bulunan kökenler" olarak kabul edildi (7).

#### b) Zon çaplarına göre GSBL üreten kökenler (ZÇ GSB L testi)

Disk difüzyon testinde şu zon çaplarından herhangi biri saptanırsa köken GSBL olumlu olarak kabul edildi: seftazidim  $\leq 22$  mm, aztreonam  $\leq 27$  mm, sefotaksim  $\leq 27$  mm, seftriakson  $\leq 25$  mm (8).

**Çift disk sinerji (ÇDS) testi:** Çalışmaya alınan bütün bakterilere uygulandı. Dokuz cm çaplı plaklardaki Mueller-Hinton besiyeri (Oxoid) yüzeyine McFarland 0.5 eşeline göre bulanıklığı ayarlanmış bakteri süspansiyonu yayıldıktan sonra merkeze amoksisilin-klavulanik asit diski (AMC) (20/10 µg) (Oxoid) ve çevresine disk merkezlerine uzaklık 30 mm olacak şekilde CAZ (30 µg), ATM (30 µg), CTX (30 µg), CRO (30 µg) diskleri yerleştirildi. Bir gece 37° C'de inkübasyondan sonra CAZ, ATM, CTX ve CRO disklerinin çevresindeki inhibisyon zonlarının herhangi birinin AMC diskine bakan yüzünde belirgin genişleme görülmesi GSBL olumluluğu olarak kabul edildi (ÇDS-30 testi) (2). Aynı test disk merkezleri arasındaki uzaklık 25 mm olacak şekilde tekrarlandı (ÇDS-25 testi) (5, 9-11).

**E testi ile GSBL üretiminin saptanması:** Tüm *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* kökenlerinde sefotaksim (CT) ve sefotaksim-klavulanik asit (CTL) MİK değerleri Epsilometer (E testi; AB Biodisk, İsveç) yöntemi ile belirlendi. Steril tuzlu suda (%0.85 NaCl) 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlanan bakteri süspansiyonu 4±0.5 mm kalınlığındaki Mueller-Hinton agara (Oxoid) steril eküvyonla inoküle edildi. 10-15 dakika bekleyip yüzey tamamen kuruyunca besiyeri üzerine sefotaksim ve sefotaksim-klavulanik asit içeren E test şeridi MİK okuma skalası üst tarafa gelecek şekilde yerleştirildi ve 35° C'de 16-18 saat inkübe edildi. Elips şeklindeki inhibisyon zonu ile E test şeritinin kesiştiği noktadaki değer MİK düzeyi olarak belirlendi. Farklı üreme/inhibisyon paternleri kullanılan E testin okuma kılavuzundaki önerilere göre değerlendirildi. Sefotaksim-klavulanik asitin MİK değeri sefotaksim MİK değeri ile karşılaştırıldığında, MİK değerinde  $\geq 3$  iki

kat konsantrasyon azalması görülüyorsa, bakteri GSBL olumlu olarak kabul edildi (ör: CT MİK=8 µg/L, CTL MİK=1 µg/L ise GSBL olumlu) (8, 12). Sefotaksim ve/veya sefotaksim-klavulanik asitin MİK değerlerinin E testi şeriti üzerindeki skalada belirtilen değerlerin dışında (altında veya üstünde) olması nedeniyle yukarıdaki formülün uygulanamadığı durumlarda GSBL için değerlendirme yapılamadı (ör.: CT MİK> 16 µg/L, CTL MİK> 1 µg/L ise veya CT MİK<0.25 µg/L, CTL MİK<0.0016 µg/L ise).

**İstatiksel analiz** : Yöntemler arasındaki uyumluluk Spearman korelasyon testi ile araştırıldı. GSBL üretimi açısından ayaktan ve yatan hastalar arasındaki, *Klebsiella* kökenleri ile *E. coli* arasındaki ve ÇDS-30 ve ÇDS-25 testleri arasındaki farklılıkların belirlenmesinde ki-kare testi kullanıldı.

## BULGULAR

Antibiyogramdaki direnç paternine, zon çaplarına, çift disk sinerji testine ve E-teste göre GSBL üreten kökenlerin sayıları ve yüzdeleri Tablo 1'de gösterildi. Karşılaştırılan yöntemler arasında en yüksek GSBL pozitiflik oranı ZÇ-

GSBL testi ile elde edildi, bunu sırasıyla DP-GSBL, ÇDS-25 ve E-test GSBL yöntemleri izledi (Tablo 1).

Hem 25 mm aralıklı ÇDS (ÇDS-25), hem de 30 mm aralıklı ÇDS (ÇDS-30) testinde 21 kökenin (%13) GSBL üretip üretmediği zon çapları çok dar olduğu için saptanamadı. ÇDS-25 testi ile GSBL üretimi saptanan kökenlerin sayısı ÇDS-30 testi ile saptanana göre anlamlı derecede fazlaydı ( $p<0.0001$ ).

E-testi uygulanan *Klebsiella* kökenlerinin 45'inde (%47), sefotaksim ve/veya sefotaksim-klavulanik asitin MİK değerlerinin E testi şeriti üzerindeki skalada belirtilen değerlerin dışında olması nedeniyle, GSBL üretimi için değerlendirme yapılamadı.

Ayaktan hastalara ait kökenlerle yatan hastalara ait kökenler arasında GSBL üretimi açısından anlamlı fark bulunmadı (tüm testler için  $p=0.5$ ).

*Klebsiella pneumoniae* ve *K. oxytoca* kökenlerinde GSBL üretiminin *E. coli* kökenlerine göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ( $p<0.001$ ).

**Tablo 1.** Farklı yöntemlerle genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz ürettiği saptanan bakterilerin dağılımı.

	No	DP GSBL (+)		ZÇ GSBL (+)		ÇDS-25 mm GSBL (+)		ÇDS-30 mm GSBL (+)		E-test GSBL (+)	
		no	%	no	%	no	%	no	%	no	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Yatan 10	5	%50	6	%60	3	%30	1	%10	2	%20
	Ayaktan 79	49	%62	64	%81	23	%30	2	%3	8	%10
	Toplam 89	54	%61	70	%79	26	%30	3	%3	10	%11
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Yatan 2	1	%50	1	%50	1	%50	0	%0	1	%50
	Ayaktan 5	2	%40	2	%40	2	%40	0	%0	1	%20
	Toplam 7	3	%43	3	%43	3	%43	0	%0	2	%29
<i>Escherichia coli</i>	Yatan 6	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	-	-
	Ayaktan 57	0	%0	7	%12	2	%4	0	%0	-	-
	Toplam 63	0	%0	7	%11	2	%3	0	%0	-	-
Toplam	Yatan 18	6	%33	7	%39	4	%22	1	%6		
	Ayaktan 141	51	%36	73	%52	27	%19	2	%11		
	Toplam 159	57	%36	80	%50	31	%20	3	%2		

DP: Direnç paterni, ZÇ: Zon çapı, ÇDS-25mm: Diskler arası uzaklığın 22 mm olduğu çift disk sinerji testi, ÇDS-30mm: Diskler arası uzaklığın 30 mm olduğu çift disk sinerji testi

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretimini saptamada kullanılan yöntemlerin birbirleriyle uyumluluğu Spearman korelasyon testi ile incelendiğinde DP-GSBL ile ÇDS-25 arasında çok iyi, DP-GSBL ile ZÇ-GSBL, ZÇ-GSBL ile ÇDS-25, DP-GSBL ile E-test, ÇDS-25 ile E-test arasında iyi, ZÇ-GSBL ile E-test arasında orta derecede uyum olduğu görüldü (Tablo 2).

**Tablo 2.** Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretimini saptamada kullanılan yöntemlerin birbirleri ile uyumluluğu

	Spearman korelasyon*	Uyum değerlendirilmesi
DP-ZÇ	r = 0.74	İyi
DP- ÇDS25	r = 0.77	Çok iyi
ZÇ- ÇDS25	r = 0.64	İyi
DP-E test	r = 0.65	İyi
ZÇ- E test	r = 0.40	Orta
ÇDS25-E test	r = 0.57	İyi

DP: Direnç paterni, ZÇ: Zon çapı, ÇDS25: Diskler arası uzaklığın 25 mm olduğu çift disk sinerji testi

\* Kritik değer (1-tail, 0.05)= ±0.13097, kritik değer (2-tail, 0.5)= ± 0.15568.

Herhangi bir yöntemle GSBL üretimi saptanan kökenlerin hiçbirinde imipeneme direnç gözlenmedi. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten kökenlerin ampisilin, sefazolin, sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonama karşı dirençleri Tablo 3'de gösterildi. E-test ile GSBL olumlu sonuç veren kökenlerin % 8'i, DP-GSBL testi ile GSBL olumlu olanların %4'ü, ZÇ-GSBL testi ile GSBL olumlu olanların %30'u, ÇDS-25 testi ile GSBL olumluların da %19'u bu antibiyotiklerin bir ya da daha fazlasına duyarlı bulundu.

## TARTIŞMA

İlk olarak 1983 yılında tanımlanan, tüm dünyada giderek yaygınlaşan ve önemli tedavi sorunları yarattığı için günlük pratikte araştırılması artık bir gereklilik haline gelen genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazları üreten bakterileri

tanımlamak amacıyla bugüne kadar çeşitli yöntemler geliştirilmiş olmasına karşın, uygulaması en kolay, en ucuz ve en doğru sonucu veren yöntemin hangisi olduğu konusunda henüz bir fikir birliğine varılamamıştır (13-17).

Çalışmada bu yöntemlerden günlük uygulamaya yatkın ve üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmış olan dört test karşılaştırılmıştır. Bunlardan disk difüzyon testinde seftazidim, aztreonam, sefotaksim ve seftriaksona karşı direnç durumunun incelenmesi esasına dayanan test (çalışmada DP-GSBL olarak adlandırılmıştır) NCCLS tarafından bir tarama testi olarak önerilmiş, bu testte yukarıda sayılan antibiyotiklerden en az birine karşı direnç saptanması durumunda o kökenin GSBL ürettiğinden kuşkulandırılması gerektiği bildirilmiştir (7). Fakat bakteri bu antibiyotiklere duyarlı olduğu halde yine de GSBL pozitif olabilir. Bu nedenle, yukarıda sayılan antibiyotiklerin zon çaplarının belirli bir sınırdan ya da bunun altında olması daha duyarlı bir tarama testi olarak öne sürülmüştür (çalışmada ZÇ-GSBL) (8). Nitekim, çalışmaya alınan *Klebsiella* ve *E. coli* kökenlerinde DP-GSBL testi ile %36 oranında GSBL üretimi saptanırken ZÇ-GSBL testi ile bu oran %50'ye yükselmiştir (p=0.01). Bu bulgu disk difüzyon testinde zon çaplarına göre GSBL saptanmasının direnç paternine göre daha duyarlı bir tarama yöntemi olduğu görüşünü desteklemektedir.

Günlük uygulamaya sokulması için önerilen çift disk sinerji testi ile GSBL saptanması yöntemi henüz tam standardize edilmemiştir. Kullanılan disklerin çevresindeki zon çapları çok dar olduğunda negatif sonuç alınabildiğinden, testin etkinliği açısından kuşku vardır (4). Bu durumda standart olarak önerilen 30 mm disk uzaklığı azaltılarak daha doğru sonuçlar alındığı bildirilmektedir (4, 9, 11, 16). Bu çalışmada da disk uzaklığının 25 mm olduğu ÇDS testi (ÇDS-25) ile GSBL üretimi saptanan köken sayısının disk uzaklığı 30 mm olan (ÇDS-30) ile saptanana göre anlamlı derecede fazla olması (p<0.0001) bu görüşü desteklemektedir. Yine de, disk uzaklığı ne olursa olsun kökenlerin %13'ünde zon çapları çok dar olduğu

**Tablo 3.** Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi saptanan kökenlerin penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama direnç oranları

	E test GSBL (+) Dirençli köken		DP GSBL (+) Dirençli köken		ZÇ GSBL (+) Dirençli köken		ÇDS25 GSBL (+) Dirençli köken	
	no	%	no	%	no	%	no	%
Ampisilin	12	100.0	57	100.0	79	98.8	31	100.0
Sefazolin	11	91.7	57	100.0	74	92.5	28	90.3
Sefotaksim	11	91.7	55	96.5	55	68.8	25	80.6
Seftriakson	11	91.7	55	96.5	55	68.8	25	80.6
Seftazidim	11	91.7	55	96.5	55	68.8	25	80.6
Aztreonam	11	91.7	56	98.2	57	71.3	25	80.6

için GSBL üretimi olup olmadığının saptanamaması bu yöntemin zayıf noktası olarak kabul edilebilir.

Çalışmada *Klebsiella* kökenlerinde E testi ile GSBL üretimi diğer testlere ve başka çalışmalarda saptanan oranlara göre daha düşük bulunmuştur (%12.5) (12, 18). Bunun nedeni, diğer çalışmalarda seftazidim ve seftazidim-klavulanik asit E test şeritleri kullanılırken, çalışmada sefotaksim ve sefotaksim-klavulanik asit şeritleri kullanılması olabilir. Ancak asıl neden, kökenlerin %47'sinde bu test ile GSBL üretimi açısından değerlendirme yapılamamış olmasıdır. E testi ile GSBL araştırılması yönteminde kullanılan CT şeritlerinde MİK değeri 0.25 µg/L ile 16 µg/L arasında, CTL şeritlerinde ise 0.016 µg/L ile 1 µg/L arasında gösterilmiştir; MİK değerlerinin bu düzeylerin dışında olduğu bazı durumlarda gereç ve yöntemde belirtilen formülü uygulamak mümkün olmamıştır. Örneğin; bir bakteri için CT MİK<0.25 µg/L ve CTL MİK<0.016 µg/L ise, ya da CT MİK>16 µg/L, CTL MİK>1 µg/L ise GSBL üretimi varlığını göstermek için gerekli olan MİK değerinde ≥3 iki kat konsantrasyon azalmasını matematiksel olarak hesaplamak olanaksızdır.

Çalışmada karşılaştırılan yöntemler arasında GSBL üretimini zon çaplarına göre değerlendiren test (ZÇ-GSBL) en duyarlı yöntem gibi gözükmektedir. Fakat bu test NCCLS tarafından bir tarama testi olarak önerilmiş ve başka testlerle doğrulanması gerektiği belirtilmiştir (8). Araştırmada Spearman korelasyon testine göre DP-GSBL, ZÇ-GSBL ve ÇDS-25 testleri arasında iyi ve çok iyi derecede uyumun saptanması (Tablo 2), her laboratuvarın bu yöntemlerden kendisine uygun en az ikisini uygulayarak en doğruya yakın sonucu elde edebileceğini düşündürmektedir. Bu durumda, birden fazla yöntemle GSBL pozitifliği saptanırsa, bakterinin gerçekten de GSBL üretme olasılığı yüksek olacaktır. Yalnızca bir yöntemle GSBL pozitifliği saptanması durumunda da bakteriyi GSBL pozitif kabul etmek yararlı olacaktır çünkü yanlış

negatif sonuç verilmesi tedavi açısından önemli sorunlar yaratabilir.

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar *E. coli*, *Proteus*, *Salmonella*, *Enterobacter* ve diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde de saptanabilmekte fakat en çok *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde bulunmaktadır (13, 14). Türkiye'deki diğer çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da, yöntemle göre değişmekle birlikte, *Klebsiella* kökenlerinde %30 ile %79 arasında GSBL üretimi saptanması sorunun büyüklüğünü bir kez daha ortaya koymaktadır (4-7, 9-11). *Escherichia coli* kökenlerinde ise GSBL üretimi bu derece kaygı verici bulunmamıştır (ÇDS-25 testi ile %3, ZÇ-GSBL testi ile %11).

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar üreten kökenlerin daha çok hastane kaynaklı olduğu bildirilmekteyse de, çalışmada poliklinik hastaları ile yatan hastalardan soyutlanan kökenler arasında bu enzimin üretimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (6, 12, 13, 16). Bu durumda, GSBL üreten kökenlerin toplumda da yaygınlaştığı söylenebilir, fakat bu hastaların daha önce cerrahi girişim geçirip geçirmedikleri ya da hastaneye yatıp yatmadıkları sorgulanmadığı için kesin bir yargıya varmak mümkün değildir.

Bilindiği gibi, GSBL üreten bakteriler penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama duyarlı bulunsalar bile bu antibiyotiklerle tedavi başarısız sonuç vermektedir (13, 14). E test ile GSBL olumlu bulunan kökenlerin %8'inin, DP-GSBL testi ile olumlu olanların %4'ünün, ZÇ-GSBL ile olumluların %30'unun, ÇDS-25 ile olumluların da %19'unun ampisilin, sefazolin, sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonamdan bir ya da daha fazlasına duyarlı bulunması, rutin antibiyogramda bu kökenlerin farkına varılmayıp bu antibiyotiklerin duyarlı olarak rapor edilmesinin ne kadar sakıncalı olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. **Jacoby GA, Han P.** Detection of extended spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* **1996**; 34: 908-11.
2. **Livemore DM.** Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* **1995**; 8: 557-84.
3. **Qinn JP.** Clinical significance of extended spectrum beta lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1994**; 13 (Suppl 1): 39-42.
4. **Gülay Z, Amyes SGB, Yuluğ N.** Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz tanımlanmasında çift disk sinerji testi ve izoelektrik odaklama yöntemi ile elde edilen sonuçların karşılaştırılması. *İnfek Derg* **1999**; 13: 381-84.
5. **Ülkar ÜGB, Tülek N, Mert A.** Gram-olumsuz basillerde genişlemiş spektrumlu b-laktamaz saptanmasında çift disk sinerji ve E-test yöntemleri. *İnfek Derg* **1999**; 13: 385-90.
6. **Akıncı E, Karahan M, Karabiber N, Kılıç H.** Hastanede yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi. *ANKEM Derg* **2000**;14: 65-70.
7. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Eighth Information Supplement, Approved Standard M2-A6 (M100-S8). Wayne, Pa: NCCLS, **1998**:18 (1).

8. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Ninth Informational Supplement, Approved Standards M2-A6 and M7-A4 (M100-S9). Wayne, Pa: NCCLS, **1999**; 19 (1).
9. **Akata F, Otkun M, Teker B, Karabey O, Ögütlü A, Tuğrul M, Dündar V.** Nozokomiyal Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz sıklığı. *İnfek Derg* **1997**; 11: 255-9.
10. **Kaleli İ, Özen N, Şengül M, Cevahir N, Akşit F.** Gram negatif bakterilerde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazların çift disk sinerji yöntemiyle belirlenmesi. *ANKEM Derg* **1998**; 12: 442-6.
11. **Gülay Z, Abacıoğlu H, Yuluğ N.** Çift disk sinerji yönteminde diskler arası uzaklığın sonuca etkisi. *İnfek Derg* **1995**; 9: 89-92.
12. **Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbas İ, Mamikoğlu L.** Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfek Derg* **1999**; 13: 515-20.
13. **Bush K.** Is it important to identify extended spectrum beta-lactamase producing isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1996**; 15: 361-4.
14. **Coudron PE, Moland S, Sander CC.** Occurrence and detection of extended spectrum -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae at a Veterans Medical Center; seek and you may find. *J Clin Microbiol* **1997**; 35: 2593-6.
15. **Gülay Z, Biçmen MK, Yuluğ N.** Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının saptanmasında kullanılan çeşitli yöntemlerin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* **1998**; 12: 514-21.
16. **Tünger A, Hilmioğlu S, Dibek MA, Çavuşoğlu C, Aktaş L, Özkan F, Özinel MA.** Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *İnfek Derg* **1998**; 12: 165-8.
17. **Sirof J.** Detection of extended spectrum plasmid mediated -lactamases by disk diffusion. *Clin Microbiol Infect* **1996**; 2 (Suppl 1): 35-9.
18. **Abacıoğlu YH, Yücesoy M, Gülay Z, Yuluğ N.** "Extended spectrum beta-lactamases" saptanmasında E testi ile çift disk sinerji testinin karşılaştırılması. *İnfek Derg* **1995**; 9: 93-6.