

Adıyaman'da *Enterobacteriaceae* Ailesindeki Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Oranı ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Rate of Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) Production in *Enterobacteriaceae* and Their Susceptibility Against Various Antibiotics in Adıyaman

Hayati DEMIRASLAN¹, Nazlım AKTUĞ DEMİR¹, Servet KÖLGELİER²

¹ SB Adıyaman Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Adıyaman, Türkiye

² SB Adıyaman 82. Yıl Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Adıyaman, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada Adıyaman Devlet Hastanesi ve 82. Yıl Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına 02 Ocak-31 Aralık 2009 tarihleri arasında gelen örneklerden izole edilen *Enterobacteriaceae* ailesine ait bakterilerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranları ve antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiş, çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Laboratuvara gelen örneklerden 852 izolat çalışmaya alındı. GSBL varlığı vitek-ESBL ve çift disk sinerji yöntemleriyle incelendi.

Bulgular: Örneklerin %87.7'si ayaktan başvuran hastalara aitken %12.3'ü klinik hastalarına aitti. Örneklerin %90.9'u idrardı. En sık izole edilen bakteriler *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* olarak saptandı. Tüm izolatlarda GSBL pozitiflik oranı %33.8 idi. Yatan hastalarda saptanan GSBL pozitiflik oranı, poliklinikten başvuran hastalardaki orandan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Genel olarak *Enterobacteriaceae*'de %71.2 ile en yüksek direnç ampisiline karşı saptanırken, karbapenem grubu antibiyotikler ve tigesikline karşı direnç saptanmadı. GSBL pozitif suşlar antibiyotiklere karşı anlamlı oranda daha dirençli saptandı.

Sonuç: Bu çalışma Adıyaman bölgesindeki *Enterobacteriaceae*'deki GSBL direnci sonuçlarının Türkiye geneli ile benzer olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın ülkemiz GSBL sonuçlarına bölgemizden de veri eklemek suretiyle katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İlaç direnci, Bakteriyel, *Enterobacteriaceae*

SUMMARY

Rate of Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) Production in *Enterobacteriaceae* and Their Susceptibility Against Various Antibiotics in Adıyaman

Hayati DEMIRASLAN, Nazlım AKTUĞ DEMİR, Servet KÖLGELİER¹

¹ Ministry of Health, Adıyaman Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Adıyaman, Turkey

² Ministry of Health, Adıyaman 82. Year Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Adıyaman, Turkey

Introduction: The aim of this study was to determine the rate of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) production in *Enterobacteriaceae*, and their susceptibility against various antibiotics, isolated in the Microbiology Laboratories of Adıyaman State Hospital and 82nd Year State Hospital throughout 2009.

Materials and Methods: We studied 852 isolates received at the two laboratories. The laboratory diagnosis of ESBL was established by Vitek-ESBL and double-disk synergy method.

Results: 87.7% of the specimens were from outpatients and the rest were from inpatients. 90.9% of all specimens were urine samples. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were the most commonly isolated bacteria. The rate of ESBL production in all isolates was 33.8%. The rate of ESBL positivity in inpatient isolates was substantially higher than in outpatient isolates. Ampicillin resistance in *Enterobacteriaceae* was 71.2% but there was no carbapenem or tigecycline resistance. ESBL-producing isolates of *Enterobacteriaceae* were more resistant to antibiotics than non ESBL-producing isolates of *Enterobacteriaceae*.

Conclusion: Our results are similar to previous results from other regions in Turkey. We think that this study may contribute to the ESBL results of our country by adding data from our region.

Key Words: Drug resistance, Bacterial, *Enterobacteriaceae*

GİRİŞ

Son yıllarda toplum ve hastane kökenli infeksiyonlarda yeni kuşak beta-laktam antibiyotiklere karşı gram-negatif bakterilerde gelişen direnç tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artmaktadır. Direnç genlerinin seçilmesi ve yayılması için en uygun yer antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı hastanelerdir. Nozokomiyal infeksiyonlarda en sık izole edilen patojenler *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleridir ve bu etkenlerin neden oldukları infeksiyonların tedavisinde en sık tercih edilen ilaçlar beta-laktam antibiyotiklerdir^[1-3].

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı en sık *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında bulunmakla birlikte, diğer gram-negatif çomaklarda nadir de olsa tespit edilmektedir. Bunlardan bazıları *Proteus*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella* ve *Morganella* türleri olarak sıralanabilir^[4,5]. Bu GSBL'ler penisilinler, sefalosporinler ve oksimino-laktamları (aztreonam, sefotaksim, seftazidim) içeren geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikleri hidroliz ederken, sefamisin, metoksiminosefalosporinler ve karbapenemleri etkilemezler, ancak klavulanik asit ve diğer beta-laktamaz inhibitörleri ile inaktive olurlar^[6,7]. Ayrıca, GSBL aracılı direnç plazmidler aracılığıyla türler arasında aktarılabilmekte, hastanelerde salgınlar oluşturabilmekte, yetersiz tedaviler sonucu hastanede kalış süresini uzatabilmekte ve mortalite

oranlarını artırabilmektedir^[8,9]. GSBL üretimi çift disk sinerji metodu, üç boyutlu test, izoelektrik odaklama, E-test, moleküler yöntemler ve otomatize sistemler ile saptanabilir^[10].

Bu çalışmada; bir yıllık süre içinde Adıyaman Devlet Hastanesi ve Adıyaman 82. Yıl Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına gönderilen servis ve poliklinik hastalarına ait farklı klinik örneklerden üretilen *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotiklere direncinin ve GSBL pozitiflik oranının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Adıyaman Devlet Hastanesi ve 82. Yıl Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına 02 Ocak-31 Aralık 2009 tarihleri arasında gelen örneklerden izole edilen *Enterobacteriaceae* ailesine ait bakterilerin GSBL oranları ve antibiyotik duyarlılık sonuçları kaydedildi. Hastaların hastanede yatıp yatmadığı, örnek tipi, GSBL pozitifliği, ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim, sefotaksim, seftazidim, siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), gentamisin, amikasin, ertapenem, imipenem, piperasilin-tazobaktam (TZP), tigesiklin, nitrofurantoin duyarlılıkları kaydedildi. Bakterilerin tiplendirme ve antibiyotik duyarlılıkları Vitek-2 otomatize sistemle çalışıldı. Ayrıca, GSBL direnci Vitek-ESBL ve çift disk sinerji sistemi kullanılarak saptandı. "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kuralları doğrultusunda ta-

rama ve doğrulama olmak üzere iki aşamada çalışıldı. Tarama testinde zon çapı seftazidim için ≤ 22 mm veya sefotaksim için ≤ 27 mm veya seftriakson için ≤ 25 mm veya aztreonam için ≤ 27 mm veya sefpodoksime için ≤ 17 mm veya minimum inhibitör konsantrasyonunu (MİK) değerleri seftazidim için ≥ 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, sefpodoksime için ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ bulunduğunda GSBL'den şüphelenildi (CLSI)". GSBL doğrulama testi olarak çift disk sinerji testi, Vitek GSBL kartları kullanıldı. Çift disk sinerji testinde; amoksisilin-klavulanik asit diski ile aztreonam ve geniş spektrumlu sefalosporin içeren diskler (seftazidim, sefotaksim gibi) 20-30 mm aralıkla yerleştirildiğinde amoksisilin-klavulanik asit diski doğru zon çapının en az 5 mm genişlemesi veya MİK değerinde; tek başına seftazidim veya sefotaksim MİK değerinin amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonlu MİK değerinden ≥ 3 kat sulandırma farkı olması pozitif olarak değerlendirildi^[11]. İstatistiksel karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Laboratuvara gelen örnekler içinden 852 izolat çalışmaya alındı. Örneklerin %87.7'si ayaktan başvuran hastalara aitken %12.3'ü klinik hastalarına aitti. Ayrıca %68.9 oranında kadın hastalara ait örneklerden oluşuyordu. Örneklerin %90.9'u idrardı (Tablo 1). En sık izole edilen bakteri *E. coli* (%76.4) olarak saptandı. Tüm izolatlarda GSBL pozitiflik oranı %33.8 (288) idi. Yatan hastalarda saptanan GSBL pozitiflik oranı, poliklinikten başvuran hastalardaki orandan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek

($p = 0.008$) (Tablo 2). Genel olarak enterik bakterilerde %71.2 ile en yüksek direnç ampisiline karşı saptanırken, karbapenem grubu antibiyotikler ve tigesikline karşı direnç tespit edilmedi.

GSBL negatif suşlarda ampisilin direnci %58, TMP-SMZ direnci %27.7, sefuroksim direnci %16.1, siprofloksasin direnci %12, TZP direnci %10.7, gentamisin direnci ise %6.2 olarak saptandı. Suşlar arasında karbapenem grubu antibiyotiklere ve tigesikline dirençli suş tespit edilmedi.

GSBL pozitif suşlarda en duyarlı antibiyotik grubu karbapenemler olarak saptandı. Bu suşlarda TMP-SMZ direnci %62.6, TZP direnci %50, siprofloksasin direnci %47, amikasin %46.4, gentamisin direnci %44.6, nitrofurantoin direnci ise %31 olarak tespit edildi. GSBL pozitif ve negatif izolatların antibiyotiklere karşı direnç oranları ve istatistik sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. GSBL pozitif ve negatif izolatların antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırıldığında GSBL pozitif izolatlar beta-laktam dışı antibiyotiklere

Tablo 1. İzolatların örneklere göre dağılımı

Örnek	Sayı	%
İdrar	774	90.8
Yara	38	4.5
Kan	16	1.9
Diğer	24	2.8
Toplam	852	100.0

Tablo 2. GSBL pozitif ve negatif izolatların genel dağılımı

	Genel		GSBL negatif (n= 564)		GSBL pozitif (n= 288)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yatan hasta (n= 105)		12.3		54.8		45.2
Poliklinik (n= 747)		87.7		67.9		32.1
<i>Escherichia coli</i>	651	76.4	420	64.6	231	35.4
<i>Klebsiella</i>	107	12.6	69	64.5	38	35.5
<i>Proteus</i>	42	4.9	37	88.1	5	11.9
<i>Enterobacter</i>	23	2.7	17	74	6	26
<i>Citrobacter</i>	9	1.1	4	44.4	5	55.6
Diğer	20	2.3	17	85	3	15

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

Tablo 3. *Enterobacteriaceae*'de antibiyotik direnç oranlarının dağılımı

Antibiyotik direnci	Tüm izolatlar		GSBL negatif		GSBL pozitif		p
	Sayı	%	(n/N)	%	(n/N)	%	
Ampisilin (n= 813)	583	71.2	312/538	58.0			
Amoksisilin-klavulanik asit (n= 843)	401	47.6	154/556	27.7			
Sefuroksim aksetil (n= 849)	373	43.9	91/562	16.1			
Sefotaksim (n= 847)	296	34.9	15/561	2.6			
Seftazidim (n= 848)	296	34.9	15/561	2.6			
Siprofloksasin (n= 850)	204	23.9	68/563	12.0	135/287	47.0	p= 0.001
Gentamisin (n= 842)	161	19.1	35/560	6.2	126/282	44.6	p= 0.001
Amikasin (n= 584)	146	25.0	49/375	13.0	97/209	46.4	p= 0.001
TMP-SMZ (n= 840)	331	39.4	155/559	27.7	176/281	62.6	p= 0.001
Piperasilin-tazobaktam (n= 483)	114	23.6	35/325	10.7	79/158	50.0	p= 0.001
Nitrofurantoin (n= 249)	57	22.9	30/162	18.5	27/87	31.0	p= 0.025
Tigesiklin (n= 263)	0		0/169		0/94		p= 0.264
Ertapenem (n= 821)	0		0/546		0/275		p= 0.558
İmipenem (n= 846)	0		0/560		0/286		p= 0.562

n: Dirençli sayısı, N: Çalşıılan izolat, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, TMP-SMZ: Tirimetoprim-sülfametoksazol.

karşı anlamlı oranda daha dirençli olarak saptandı. İmipenem ve tigesiklin için iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler bakterisidal etkili olması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle klinisyenler tarafından oldukça sık kullanılan antibiyotiklerdir. Ancak bu ilaçların klinikteki kullanımını arttıkça beta-laktamlara bağlı direnç de artmaya başlamıştır.

En sık GSBL üreten mikroorganizmaların *Enterobacteriaceae* ailesinden olduğu ve birçok üyesinin GSBL ürettiği bilinmektedir^[1,12,13]. Yapılan çalışmalarda bölgeye ve ülkeye göre *Enterobacteriaceae* içinde GSBL üreten bakterilerin oranının %1-74 arasında değiştiği bildirilmiştir^[1]. De Champs ve arkadaşları *Enterobacter* suşlarında %30 GSBL pozitifliği saptamışlardır^[14]. Ho ve arkadaşları *E. coli* suşlarının %11, *Klebsiella* suşlarının ise %13 oranında GSBL ürettiğini bildirmişlerdir^[15]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Gülay ve arkadaşları *E. coli* için %17, *Klebsiella* için %45; Esen ve arkadaşları *E. coli* için %12.9, *Klebsiella* spp. için %32.5; Geyik ve arkadaşları *Klebsiella* spp. için %45, *E. coli* için %32,

Enterobacter spp. için %27, *Proteus* spp. için %14 oranında GSBL pozitifliği saptamışlardır^[13,16,17]. Durmaz Çetin ve arkadaşları 117 gram-negatif bakterinin 38 (%32.5)'inde GSBL pozitifliği saptamışlar, izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının %47'sinde, *E. coli* suşlarının %15.8'inde GSBL pozitifliği bildirmişlerdir^[18]. Çalışmamızda ise GSBL üretim oranı *E. coli* için %35.4, *Klebsiella* spp. için %35.5 olarak saptanmıştır.

Bu dirençli patojenlerin hızla artışında hastaların hastanede uzun süre kalışları, kullanılan invaziv araçlar, bunların yanında tedavide gereksiz ve uzun süre antibiyotik kullanımı (özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler) ve personelin elleri sorumlu tutulmaktadır^[10,12-19]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da hastane kökenli suşların toplum kökenli suşlara göre daha yüksek oranda GSBL oluşturduğu saptanmıştır. Güdücüoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada poliklinik örnekleri ile kliniklerde yatan hastalardan alınan örnekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının GSBL üretiminin (%47 ve %63) poliklinik izolatlarından (%18 ve %30) daha yüksek olduğu, Albayrak ve arkadaşlarının çalışmasında yatan hastalardan izole edilen suşlardaki GSBL pozitiflik oranının top-

lum kökenli suşlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir^[10,20]. Bizim çalışmamızda yatan hastalarda saptanan GSBL pozitiflik oranı poliklinikten başvuran hastalardaki orandan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (%45.2 ve %32.1) (p= 0.008).

GSBL pozitif suşların negatif suşlara göre antibiyotiklere genellikle daha yüksek oranda dirençli olduğu bilinmektedir. Mumcuoğlu ve arkadaşları^[1] GSBL negatif ve pozitif suşlarda amikasin, aztreonam, klo-ramfenikol, imipenem, sefoksitin, siprofloksasin ve TMP-SMZ duyarlılığını disk difüzyon yöntemi ile araştırılmış, bu antibiyotiklere GSBL pozitif suşların direncini sırasıyla %5.8, %28.8, %61.5, %0, %28.8, %5.8, %80.8 olarak, GSBL negatif suşların direnci ise sırasıyla %0, %11, %39.7, %0, %19.2, %3.4, %54.8 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada en etkili antibiyotikler amikasin, imipenem ve siprofloksasin olarak saptanmıştır. Çalışmamızda GSBL pozitif ve negatif izolatların antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırıldığında GSBL pozitif izolatlar beta-laktam dışı antibiyotiklere karşı anlamlı oranda daha dirençli olarak saptandı. İmipenem ve tigesiklin için iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p> 0.05).

Kocazeybek ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *Enterobacteriaceae* ailesine en etkili antibiyotikler imipenem, amikasin ve siprofloksasin olarak bildirilirken, Gürdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise en etkili antibiyotikler ofloksasin, imipenem, amikasin ve sefepim olarak bildirilmiştir^[19,21]. Gülay ve arkadaşlarının çalışmalarında Mumcuoğlu ve arkadaşlarına benzer şekilde imipenem, gentamisin, siprofloksasinin en etkili antibiyotikler olduğu bildirilmiştir^[13]. Çalışmamızda en etkin antibiyotikler karbapenemler ve tigesiklin olarak saptanmıştır. GSBL pozitif olan ve olmayan suşların imipenem duyarlılığı incelendiğinde literatürde de benzer sonuçlar alındığı ve imipenem direncinin pek saptanmadığı görülmektedir^[18-21].

Gültekin ve arkadaşları hastane infeksiyonu etkeni *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarına en etkili antibiyotiğin imipenem olduğunu bildirmişler ve bir GSBL pozitif *K. pneumoniae* ve bir *E. coli* suşunda imipenem direnci saptamışlardır^[22].

Gürdoğan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastane ve poliklinik kökenli GSBL pozitif *E. coli*

suşlarında %100 ile en yüksek duyarlılık imipeneme karşı elde edilirken, bunu sırası ile meropenem, amikasin ve sefepim izlemiştir^[19]. Aynı çalışmada hastane dışı GSBL pozitif ve negatif *E. coli* suşlarında ofloksasine karşı duyarlılık oldukça yüksek bulunmuş ancak hastane kökenli GSBL pozitif *E. coli* suşlarında %56.5 gibi düşük duyarlılık saptanmıştır. Çalışmamızda genel olarak *Enterobacteriaceae*'de %71.2 ile en yüksek direnç ampisiline karşı saptanırken, karbapenem grubu antibiyotikler ve tigesikline direnç saptanmadı. Ayrıca GSBL negatif suşlarda ampisilin direnci %58, TMP-SMZ direnci %27.7, sefuroksim direnci %16.1, siprofloksasin direnci %12, TZP direnci %10.7, gentamisin direnci ise %6.2 olarak saptanırken, GSBL pozitif suşlarda TMP-SMZ direnci %62.6, TZP direnci %50, siprofloksasin direnci %47, amikasin %46.4, gentamisin direnci %44.6, nitrofurantoin direnci ise %31 olarak tespit edildi. Suşlar arasında karbapenem grubu antibiyotiklere ve tigesikline dirençli suş tespit edilmedi.

Bakteri tanımlaması ve antimikrobiallere karşı duyarlılıkların gösterilmesinde otomatize sistemler de kullanılabilir. GSBL üreten suşların tespiti için E-test ve çift disk sinerji testi referans yöntem olarak kabul edilmesine rağmen Vitek 2 sisteminin duyarlılığı %86 ve %99.5 olarak saptanmıştır^[23,24]. Wiegand ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek özgüllük çift-disk sinerji yöntemiyle elde edilmiş olup %97 olarak bildirilmiş, Vitek 2 sisteminin özgüllüğü ise %78 olarak rapor edilmiştir^[24]. Bizim çalışmamızda Vitek 2 otomatize sistemi kullanıldı. MİK duyarlılık farkları esas alınarak GSBL pozitifliği saptandı ve şüpheli sonuçlar çift disk sinerji yöntemiyle kontrol edildi.

Çalışmamızın sınırlayıcı yönleri infeksiyon-kolonizasyon ayrımının yapılamaması ve infeksiyon etkenlerinin toplum veya hastane kaynaklı olarak gruplandırılmamasıdır. Bu çalışma sonucunda Adıyaman'da ayaktan ve yatan hastalardan elde edilen *Enterobacteriaceae* ailesine ait suşların bir yıllık GSBL pozitiflik oranları ve bunların beta-laktam dışı antibiyotiklere duyarlılıkları saptanmıştır. Adıyaman bölgesindeki *Enterobacteriaceae* suşlarındaki GSBL direnci sonuçlarının Türkiye geneli ile benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın ülkemiz GSBL sonuçlarına bölgemizden de veri eklemek suretiyle katkısı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Mumcuoğlu İ, Gündüz T, Baydur H. *Escherichia*, *Klebsiella* ve *Proteus* suşlarında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM* 2004;18:9-11.
2. Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Aygül K, Bayram Y, Berktaş M. Nosokomiyal kaynaklı *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* izolatlarında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi. *Turkish Medical J* 2007;150-3.
3. Segatore B, Setacci D, Perili M, Franchino L, Franceschini N, Agnifili A, et al. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* producing complex beta-lactamase patterns including extended spectrum enzymes. *J Antimicrob Agent* 2004;23:480-6.
4. Dizbay M, Karakus R, Arman D. Hastane enfeksiyonu etkeni gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının saptanması. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2004;8:40-4.
5. Özkan Ç, Oldacay M, Erdem G. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *ANKEM* 2002;16:65-8.
6. Öksüz L, Gürler N, Akıncı N, Şirin A. İki aylık bir dönemde pediatrik poliklinik hastalarının idrar örneklerinden izole edilen GSBL oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşları. *ANKEM* 2008;22:14-9.
7. Hoşoğlu S, Gündeş S, Kolaylı F, Kolaylı F, Karadenizli A, Demirdağ K, et al. Extended spectrum beta lactamases in cef-tazidime resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkish hospitals. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:346-50.
8. Stürenburg E, Sobottka I, Laufs R, Mack D. Evaluation of a new screen agar plate for detection and presumptive identification of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamases. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:51-5.
9. Yıldız Ü, Durmaz G, Us T, Akgün Y. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan enterik bakterilerin meropenem, imipenem, sefidizim ve sefepim duyarlılıkları. *İnfek Derg* 2000;14:373-7.
10. Gündüzoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. *ANKEM* 2007;21:155-60.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing-Eighteenth Informational Supplement. CLSI/NCCLS document M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2008.
12. Taşbakan Mİ, Pullukçu H, Sipahi OR, Aydemir S, Arda B, Yamazhan T, et al. Extended-spectrum beta-lactamase production and antimicrobial resistance patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from nosocomial bacteremic patients: evaluation of the results of 2001-2005 period. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:1-7.
13. Gülay Z, Yüce A, Yuluğ N. *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında değişik beta-laktamaz inhibitörleri kullanılarak genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin saptanması. *ANKEM* 1998;12:469.
14. De Champs C, Bonnet R, Sirot D, Chanal C, Sirot J. Clinical relevance of *Proteus mirabilis* in hospital patients: a two year survey. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:537-9.
15. Ho PL, Tsang DN, Que TL, Ho M, Yuen KY. Comparison of screening methods for detection of extended spectrum beta-lactamases and their prevalence among *E. coli* and *Klebsiella* species in Hong Kong. *APMIS* 2000;108:237-40.
16. Esen Ş, Eroğlu C, Sünbül M, Leblebicioğlu H. *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında TEM ve SHV türü beta-laktamaz sıklığı. *Mikrobiyol Bul* 2001;35:37-43.
17. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. Hastane kaynaklı gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. *İnfeksiyon Derg* 2002;16:175.
18. Durmaz Çetin B, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E. Hastane enfeksiyonu etkeni gram negatif bakterilerin genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2001;31:13-7.
19. Gürdoğan K, Arslan H, Nazlier S. Hastane kökenli ve hastane dışı *E.coli*'lerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırılması ve izolatların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, program ve özet kitabı. 1998, Antalya. poster no.12-233.
20. Albayrak N, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39:16-21.
21. Kocazeybek BS. Antimicrobial resistance surveillance of gram negative bacteria isolated from intensive care units of four different hospitals in Turkey. *Chemotherapy* 2001;47: 396-408.
22. Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamikoğlu L. Hastane enfeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 1999; 13:515.
23. Treviño M, Martínez-Lamas L, Romero-Jung P, Varón C, Moldes L, García-Riestra C, et al. Comparative assessment of the Vitek 2 and Phoenix systems for detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2009;27:566-70.
24. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Stürenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among *Enterobacteriaceae* by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *J Clin Microbiol* 2007;45:1167-74.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Hayati DEMİRASLAN

SB Adıyaman Devlet Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji
Adıyaman-Türkiye

E-posta: tigin68@hotmail.com