
Hastane Kökenli GSBL Yapan 50 *Klebsiella pneumoniae* Suşunun Bazı Antibiyotiklere Direnç Oranları ve GSBL Belirlenmesinde Disklerarası Mesafenin Önemi

Şükran YAVUZDEMİR*, A. Derya AYSEV**, Haluk GÜRİZ**

* Ankara Üniversitesi Sağlık, Kültür ve Spor Daire Başkanlığı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kliniği ve Çeçeci Kampüsü Merkez Laboratuvarları, ANKARA

ÖZET

Hastanede yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden soyutlanan, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapan 50 *Klebsiella pneumoniae* suşunun bazı antibiyotiklere duyarlılıkları Kirby-Bauer disk-difüzyon yöntemiyle araştırıldı. GSBL varlığı çift disk sinerji testi disk merkezleri arası uzaklık 30 mm ve 20 mm olarak uygulandığında sırasıyla 39 (%78) ve 46 (%92) suşta pozitif bulundu. Dört (%8) suşta ise yalnızca uzaklık 16 mm'de iken sinerji gözlemlendi. Dirençli suş sayısı ve oranları sırasıyla amikasin 25 (%50), gentamisin 33 (%66), netilmisin 39 (%78), tobramisin 43 (%86), trimetoprim/sulfametoksazol 36 (%72), tetrasiklin 28 (%56), siprofloksasin 14 (%28), ofloksasin 14 (%28), norfloksasin 14 (%28), sefepim 18 (%36), tikarsilin/klavulanik asit 38 (%76), piperasilin/tazobaktam 14 (%28) ve meropenem 3 (%6) olarak belirlendi. İmipenem ve kolistine direnç belirlenmedi. Sefoksitine ise 28 suştan 10 (%30.9)'u dirençliydi.

Anahtar Kelimeler: GSBL, *Klebsiella pneumoniae*, Antibiyotik direnci

SUMMARY

Resistance of Hospital Originated, ESBL (+) 50 *Klebsiella pneumoniae* Strains to Some Antibiotics and the Importance of the Distance Between Discs in Determining ESBL

Resistance to some antibiotics were investigated by Kirby-Bauer disc-diffusion method in extended spectrum beta-lactamase (ESBL) positive 50 *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients. ESBL activity was found to be positive in 39 (78%), and 46 (92%) strains when the distance between disc centers were 30 and 20 mm respectively. Synergy was observed at 16 mm (center to center) in 4 (8%) strains. Resistance to amikacin 25 (50%), gentamicin 33 (66%), netilmicin 39 (78%), tobramycin 43 (86%), trimethoprim/sulfamethoxazole 36 (72%), tetracycline 28 (56%), ciprofloxacin 14 (28%), ofloxacin 14 (28%), norfloxacin 14 (28%), cefepim 18 (36%), ticarcillin/clavulanic acid 38 (76%), piperacillin/tazobactam 14 (28%) and meropenem 3 (6%) were found respectively. All strains were susceptible to imipenem and colistin. Of 28 strains 10 (30.9%) were resistant to ceftazidime.

Key Words: ESBL, *Klebsiella pneumoniae*, Antibiotic resistance

Klebsiella infeksiyonlarının çoğu hastane kaynaklıdır. Nozokomiyal *Klebsiella* infeksiyonlarına en sık neden olan tür ise *Klebsiella pneumoniae*'dir. İnfeksiyona neden olmadan da kolonizan bakteri olarak sıkça rastlanılmaktadır. *Klebsiella* türleri 1970'li yıllarda gentamisin direnciyle gündemdeyken, 1982'den beri seftazidim, aztreonam direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapan suşların giderek artan oranda soyutlanmasıyla sorun oluşturan bakteri olma özelliğini sürdürmektedir^[1-3].

GSBL üreten suşlar çoklu direnç plazmidleri de taşıyabilmekte, kromozomal direnç görülen bazı antibiyotiklere de direnç gösterebilmektedir. Aminoglikozidler, kinolonlar, trimetoprim/sulfametoksazol, tetrasiklin, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar ve daha ender olarak sefamisinler bu suşların direnç gösterdiği antibiyotiklerdir^[3-5].

GSBL üretiminin belirlenmesinde yaygın kullanılan yöntem uygulaması kolay olduğundan çift disk sinerji testidir (ÇDST). Diskler arasındaki uzaklık testin sonucunu etkilemektedir bu nedenle modifiye yöntemlerle testin duyarlılığı artırılmaya çalışılmıştır^[6,7].

Bu bilgilere dayanarak bu çalışmada yatan hastalardan soyutlanan, ilk antibiyogramlarında 3. kuşak sefalosporinlere dirençli görülen *K. pneumoniae* suşlarında ÇDST ile sinerjinin belirlenmesinde diskler arasındaki uzaklığın önemi ve bu suşların diğer antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Haziran 1999-Ocak 2000 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kampüsü kliniklerinde yatmakta olan hastaların örneklerinden soyutlanan *K. pneumoniae* suşları infeksiyon etkeni olup olmadığına bakılmaksızın seçildi. Aynı hastadan birden fazla izolasyon olduğunda farklı bir örnek de olsa çalışmadan çıkarıldı.

K. pneumoniae identifikasyonu klasik yöntemler ve gerekli durumlarda "Enteric-Nonfermenter (BBL)" kiti kullanılarak yapıldı. "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" 1999 kriterlerinde seftazidim, aztreonam, seftriakson ve sefotaksim için belirtilen zon çaplarına göre bu antibiyotiklerden en az biri ile uyumlu olan *K. pneumoniae* suşları çalışma kapsamına alındı. Suşların GSBL yapısı yapılmadıkları ÇDST ile antibiyotiklere direnç durumları da Kirby-Bauer disk-difüzyon yöntemiyle NCCLS kriterlerine uygun olarak çalışıldı. Sefoksitin direnç görülen suşların *Enterobacter* olmadıkları biyokimyasal testler tekrarlanarak doğrulandı.

ÇDST: Mc Farland 0.5 bulanıklığına göre ayarlanmış bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton agarı yayıldıktan sonra disk merkezleri arasındaki uzaklık 30, 20 mm olacak şekilde bir amoksisilin/klavulanik asit (AMC) ve iki sefotaksim (CTX) diski yerleştirilerek uygulandı. Yirmidört saatlik inkübasyondan sonra test değerlendirildi. Bu iki uzaklıkta sinerji görülmediğinde, suş inhibisyon zonu oluşturmuyorsa ya da zon darsa disk merkezleri arası uzaklık 16 ve 14 mm'ye azaltılarak, inhibisyon zonu genişse uzaklık 35 mm'ye artırılarak test tekrarlandı.

Antibiyogramda amikasin (AN), gentamisin (GM), netilmisin (NET), tobramisin (NN), trimetoprim/sulfametoksazol (SXT), tetrasiklin (Te), siprofloksasin (CIP), ofloksasin (OFX), norfloksasin (NOR), imipenem (IPM), meropenem (MER), sefepim (FEP), tikarsilin/klavulanik asit (TIM), piperasilin/tazobaktam (TZP), kolistin (CT) ve sefoksitin (FOX)'e direnç durumları araştırıldı. Kontrol suşu olarak ATCC *Escherichia coli* 25922 kullanıldı^[7-12].

BULGULAR

Toplam 50 hasta örneği çalışıldı. Kliniklere göre hasta dağılımı şöyledir: Fizik tedavi ve rehabilitasyon 9, çocuk hastalıkları 23, kardiyovasküler cerrahi 9, çocuk cerrahisi 3, gastroenteroloji 3, göğüs hastalıkları 1, genel cerrahi 2. Örneklerin dağılımı: Yirmibir idrar, 11 trakeal aspirat, 9 kan, 6 yara, 1 periton, 1 kateter, 1 balgam şeklindedir. GSBL yapan 50 *K. pneumoniae* suşundan AMC-CTX disk merkezleri arasındaki uzaklık 30 mm'de iken 39 (%78)'ünün, 20 mm'de iken 46 (%92)'sının ve 16 mm'de iken 4 (%8)'ünün sinerji gösterdiği belirlendi.

Elle *K. pneumoniae* suşundan AN'ye 25 (%50)'i, GM'ye 33 (%66)'ü, NET'e 39 (%78)'ü, NN'ye 43 (%86)'ü, SXT'ye 36 (%72)'i, Te'ye 28 (%56)'i, CIP'e 14 (%28)'ü, OFX'e 14 (%28)'ü, NOR'a 14 (%28)'ü, MER'e 3 (%6)'ü, FEP'e 18 (%36)'i, TIM'a 38 (%76)'i, TZP'ye 14 (%28)'ü dirençli olarak belirlendi. IPM ve CT'ye tüm suşlar (%100) duyarlı bulundu. Tablo 1'de antibiyogram sonuçları verilmiştir. Sefoksitin duyarlılığı 28 suşta çalışılabilirdi; 28 suşun 10 (%30.9)'u FOX'a dirençli olarak belirlendi. Aminoglikozidlere direnç 6 değişik kombinasyon olarak belirlendi. Onyedisi (%34) suşta tümüne (AN, GM, NN ve NET), 13 (%26) suşta AN dışında 3'üne, 9 (%18) suşta GM dışında 3'üne direnç gözlenirken, 7 (%14) suş AN ve GM'ye duyarlı, NET ve NN'ye dirençli, 3 (%6) suş AN ve NET'e duyarlı, GM ve NN'ye dirençli ve 1 (%2) suş ise tüm aminoglikozidlere duyarlı idi.

Tablo 1. GSBL (+) 50 *K. pneumoniae* suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları

	Duyarlı suş sayısı		Orta duyarlı suş sayısı		Dirençli suş sayısı	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
• Amikasin	23	46	2	4	25	50
• Gentamisin	17	34	-	-	33	66
• Netilmisin	4	8	7	14	39	78
• Tobramisin	1	2	6	12	43	86
• Trimetoprim/sulfametoksazol	10	20	4	8	36	72
• Tetrasiklin	22	44	-	-	28	56
• Kinolonlar (CIP, OFX, NOR)	32	64	4	8	14	28
• İmipenem	50	100	-	-	-	-
• Meropenem	47	94	-	-	3	6
• Sefepim	24	48	8	16	18	36
• Tikarsilin/klavulanik asit	2	4	10	20	38	76
• Piperasilin/tazobaktam	36	72	-	-	14	28
• Kolistin	50	100	-	-	-	-

TARTIŞMA

K. pneumoniae infeksiyon etkeni veya kolonizan bakteri olarak yatan hasta örneklerinden sıkça soyutlanmaktadır. Hastane kökenli *K. pneumoniae* suşları birçok antibiyotiğe de dirençlidir. 1980'li yıllarda *Klebsiella* ve *E. coli*'de belirlenen bazı enzimlerin yeni kuşak sefalosporinler ve aztreonamı inaktif ettiği gözlenmiş, TEM-1, TEM-2 veya SHV-1 enzimlerinden köken alan bu enzimler GSBL olarak adlandırılmıştır. *Klebsiella*'ların deri ve yüzeylerde diğer enterik bakterilere göre uzun süre canlı kalabilmelerinin, plazmidle geçiş ve spontan mutasyonlara daha sık rastlanmasının GSBL'lerin bu bakteride sık görülme nedenlerinden olabileceği bildirilmiştir^[1,13,14].

GSBL üretimini belirlemek için en sık uygulanan test ÇDST'dir. Bu test optimal disk uzaklığında uygulanmazsa duyarlı olmayabilir^[15]. Bu nedenle disk çevresindeki inhibisyon zonları genişse diskler arası uzaklığın artırılması, darsa azaltılması önerilir^[2,6,7]. ÇDST disk merkezleri arası uzaklık 30 mm ve 20 mm olarak uygulandığında GSBL varlığı Gülay ve arkadaşlarının çalışmasında sırasıyla %56.8, %88.6, Thomson ve Sanders'in çalışmasında ise %79 ve %82 olarak bildirilmiştir^[7,15]. Çalışmamızda ise 30 mm'de %78, 20 mm'de %92'dir. Disk merkezleri arası uzaklık 30 mm ve 20 mm olduğunda sinerji göstermeyen 4 suş ise disk merkezleri arası uzaklık 16 mm'ye azaltıldığında sinerji göstermiştir. Bu ne-

denle GSBL yaptığı düşünülen bakteriler daha önce belirtilen uzaklıklarda sinerji göstermiyorsa uzaklığın daha da azaltılarak testin tekrarlanması duyarlılığı arttıracağını düşünmekteyiz.

Beta-laktamaz genleri sıklıkla aminoglikozidler, sülfonamidler, tetrasiklin ve diğer antibiyotiklere direnci kodlayan plazmidlerde bulunduğundan GSBL yapan suşlarda bu antibiyotiklere de direnç görülebilmektedir. Bir başka deyişle yukarıda belirtilen ajanlara karşı sıra dışı direnç paterni gözlenmesinin soyutlanan *K. pneumoniae* suşunun GSBL yapımı açısından laboratuvar için uyarıcı olabileceği vurgulanmıştır^[16].

Çoklu ilaç direnci gösteren *K. pneumoniae* suşları ile olan infeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır^[17]. Çalışmamızda bu nedenle GSBL yapan *K. pneumoniae* suşlarının diğer antibiyotiklere direnci araştırılmıştır. Disk-difüzyon yöntemiyle aminoglikozidlerde AN, GM, NET ve NN'ye sırasıyla %50, %66, %78 ve %86 oranında ve 6 değişik paternle direnç olduğu gözlenmiştir. En yüksek oranda test edilen 4 aminoglikozide ve 2. sırada AN dışında 3 aminoglikozide direnç gösteren patern saptanmıştır. Aminoglikozidlere direncin aminoglikozid molekülünü asetilleyen, adenilleyen ve fosforilleyen enzimler aracılığıyla ve permeabilite direnci olarak görüldüğü, *Klebsiella* türlerinde kombine direnç bulunma insidansının çok yüksek olduğu vurgulanmıştır^[18]. Çalışmamızda GSBL yapan suşlarda bu

mekanizmalardan biri veya birkaçıyla aminoglikozidlere direnç söz konusu olabilir ve direnç oranı oldukça yüksektir. Çalışmamızdaki suşların en az yarısı aminoglikozidlere dirençlidir.

En yüksek direnç oranı ise NN'de saptanmıştır. Kaygusuz ve arkadaşlarının, disk-difüzyon yöntemiyle yaptıkları çalışmanın sonucunda AN, GM, NET ve NN'ye %75 olarak bildirdikleri direnç, bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Aynı şekilde yazarların SXT için bildirdikleri %69 direnç oranıyla çalışmamızda belirlenen %72 direnç oranı da uyumludur^[19]. Aynı yazarların CIP için direnç oranı ise %1'dir^[19]. Gültekin ve arkadaşlarının, E-test yöntemiyle yaptıkları çalışmada ise yazarlar AN'ye %25, GM'ye %57, CIP'e %11 oranında direnç belirlediklerini bildirmişlerdir^[14]. GM'ye direnç oranı yazarların bulgularıyla benzerlik göstermekle birlikte AN ve CIP oranları farklıdır. Babini ve Livermore'un *Klebsiella* türlerinde MIC yöntemi ile yaptığı duyarlılık testlerinde ise AN'ye %61, GM'ye %72, TZP'ye %63 ve CIP'e %31 oranında direnç belirlendiği, AN, GM ve CIP direncinin GSBL yapan *Klebsiella* suşlarında yapmayanlara göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir^[20]. Biz kinolonlara (CIP, OFX ve NOR) %28 oranında direnç belirledik. Tam olarak nedeni açıklanamamasına karşın GSBL yapan bakterilerin kinolonlar gibi plazmidle direncin görülmediği antibiyotiklere de dirençli olabileceği ve çoklu direnç gösteren *K. pneumoniae* suşlarında dış membran protein değişikliğinin bu durumun olası nedeni olabileceği bildirilmiştir^[4]. Çalışmamızda yalnız *K. pneumoniae* suşlarındaki direnç araştırılmış ve AN, GM, CIP direnç oranları Babini ve Livermore'un sonuçlarıyla uyum göstermiştir.

TEM ve SHV kökenli GSBL'lerin beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara genellikle duyarlı olabileceği ancak GSBL'lerin aşırı üretimi sonucunda tedavi başarısızlıkları görülebileceği, GSBL'lerin inhibitörlerden etkilenmesinin enzim yapısı ve miktarıyla bağlantılı olduğu, ülkemizde GSBL yapan *K. pneumoniae* suşlarında inhibitör direncinin yüksek olduğu vurgulanmıştır^[21,22]. Çalışmamızda TIM'ye %76, TZP'ye %28 oranında direnç olduğunu belirledik. TIM'ye direnç oranı çok yüksekti. TZP'ye direnç oranı ise Livermore ve Yuan'ın MIC yöntemiyle yaptıkları, *Klebsiella* türlerini kapsayan çalışmada bildirdikleri %30 sonucuyla uyumlu, Babini ve Livermore tarafından rapor edilen %63 oranıyla uyumsuz olarak bulundu^[20,23].

Tüm suşlar IPM'ye duyarlı olmakla birlikte 3 suşta MER'e direnç gözlemledik. Karbapenem direncine sık rastlanılmadığından olası teknik hataları düşü-

nerek bu suşların MER'e duyarlılığını farklı firmaların diskleri ile çalıştık ve MER'e dirençli bulduk ancak MIC yöntemiyle çalışma olanağı bulamadık. Mero-penemin aktif şekilde hücre dışına atılması gibi karbapenemlere sonradan kazanılan direnç mekanizmalarının bu direncin nedeni olabileceği bildirilmiştir^[22]. Kaygusuz ve arkadaşları, araştırmalarının sonucunda IPM'ye direnç belirlemediklerini, Gültekin ve arkadaşları ise 1 suşta (%4) IPM direnci gözlemlediklerini bildirmişlerdir^[14,19]. Düşük oranda da olsa karbapenem direncinin görülmesi GSBL yapan suşlarda karbapenem direncinin artabileceğini ve gelecekte sorun olabileceğini düşündürmektedir.

GSBL yapan *K. pneumoniae* suşlarında oksimino-beta-laktam direncinin yanısıra sefoksitin gibi sefamisinlere de amp-C beta-laktamaz aracılığıyla direnç görülebileceği bu direncin normalde kromozomal olan amp-C geninin plazmidle aktarılmasıyla ortaya çıktığı bildirilmiştir^[5,24]. Martinez ve arkadaşları da porin kaybına bağlı olarak sefoksitin direnci gösteren mutantların olduğunu göstermişler ve sefoksitin GSBL yapan *K. pneumoniae* suşlarına bağlı infeksiyonların tedavisinde yetersiz kalabileceğini vurgulamışlardır^[25]. Çalıştığımız suşların *K. pneumoniae* identifikasyonu klasik biyokimyasal testlerin yanısıra gereğinde "Enteric-Nonfermenter (BBL)" kiti kullanılarak yapılmış, sefoksitin direnci gösteren suşların enterobakter olma olasılığı dışlanmıştır. FOX direncini araştırabildiğimiz 28 suştan 10 (%30.9)'unda direnç belirledik. Bu oran Jacoby ve Han'ın %29 olarak bildirdikleri oranla uyumludur^[24].

Sonuç olarak, GSBL yaptığını düşündüğümüz 50 *K. pneumoniae* suşunda ÇDST ile 30 ve 20 mm'de %78 ve %92 oranında GSBL varlığını belirledik, diğer 4 suşta ise sinerjiyi uzaklığı 16 mm'ye azalttığımızda gözlemleyebildik. Çalışmamızda saptanan sonuçlar olası GSBL yapan, çoklu antibiyotik direnci gösteren suşlarda uzaklığı daha azaltarak sinerjinin görülebileceğini, suşlarda IPM'ye direnç görülmemesine karşın tedavi seçeneği olabilecek antibiyotiklere %28 ve üzerinde direnç görülmesi GSBL yapan *K. pneumoniae* suşlarında tedavi seçeneklerinin oldukça sınırlı olduğunu ve karbapenemler dışındaki antibiyotiklerde tedavi başarısızlıklarıyla karşılaşılabilceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Podschun R, Ullman U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods and pathogenicity factors. Clin Microb Rev 1998;11: 589-603.

2. Swenson JM, Hindler JA, Peterson LR. Special phenotypic methods for antibacterial resistance. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington DC, 1999:1569.
3. Quinn JP. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13 (Suppl 1):39-42.
4. Bush K. Is it important to identify extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates? Eur J Clin Microb Infect Dis 1996;15:361-4.
5. Gazouli M, Kaufmann ME, Tzelepi E, Dimopoulou H, Paniara O, Tzouveleki LS. Study of an outbreak of cefoxitin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a general hospital. J Clin Microb 1997;35:508-10.
6. Sanders CC, Barry AL, Washington JA, et al. Detection of extended-spectrum-β-lactamase-producing members of the family Enterobacteriaceae with the vitek ESBL test. J Clin Microb 1996;34:2997-3001.
7. Gülay Z, Abacıoğlu YH, Yuluğ N. Çift disk sinerji yönteminde diskler arası uzaklığın sonuca etkisi. Enfeksiyon Derg 1995;9:89-92.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth Informational Supplement. M2, 1999.
9. Gülay Z, Amyes SGB, Yuluğ N. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz tanımlanmasında çift disk sinerji testi ve izoelektrik odaklama yöntemi ile elde edilen sonuçların karşılaştırılması. Enfeksiyon Derg 1999;13:381-4.
10. Jarlier V, 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 1988;10:867-78.
11. Legrand P, Fournier G, Bure A, et al. Detection of Extended broad-spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae in Four French Hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:527-9.
12. Bauernfeind A, Phillippon A, Redjeb SB, Fournier G, Hassen AB. New plasmid-borne β-lactamases. Epidemiology of extended spectrum β-lactamases. Infection 1989;17:347-54.
13. Gür D. Gram-negatif bakterilerde yeni genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar. Eraksoy H, Yenen OŞ (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:265-70.
14. Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbas İ, Mamikoğlu L. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. Enfeksiyon Derg 1999;13: 515-20.
15. Thomson KS, Sanders CC. Detection of extended-spectrum β-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae: Comparison of the double-disk and three-dimensional tests. Antimicrob Agents Chemother 1992;36: 1877-82.
16. Katsanis GP, Spargo J, Ferraro MJ, Sutton L, Jacoby GA. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum β-lactamases. J Clin Microb 1994;32:691-6.
17. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21: 455-8.
18. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH. Gram-negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları: Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. Flora Derg 2000;5:168-78.
19. Kaygusuz A, Öngen B, Gürlü N, Töreci K. Çocuk hastalardan izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. Ankem Derg 1997;11:432-44.
20. 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.
21. French GL, Shannon KP, Simmons N. Hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to broad-spectrum cephalosporins and β-lactam β-lactamase inhibitor combinations by hyperproduction of SHV-5 β-lactamase. J Clin Microb 1996;34:358-63.
22. Kaygusuz A. Karbapenemazlar ve inhibitörlere dirençli β-laktamazlar. Eraksoy H, Yenen OŞ (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:277-83.
23. 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 1996;38:409-24.
24. Jacoby GA, Han P. Detection of extended spectrum β-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. J Clin Microb 1996;34:908-11.
25. Martinez LM, Alles SH, Alberti S, Tomas JM, Benedi VC, Jacoby GA. In vivo selection of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to cefoxitin and extended-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:342-8.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Şükran YAVUZDEMİR

Ankara Üniversitesi

Sağlık, Kültür ve Spor Daire Başkanlığı

Mamak Cad. No: 2

Dikimevi-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 23.03.2001

Kabul Tarihi: 25.06.2001