

HASTANE KÖKENLİ BAKTERİYEMİ ETKENİ OLAN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARININ DİRENÇ PATERNLERİ VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ ÜRETİMİ: 2001-2005 YILLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ*

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

**Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹, Hüsnü PULLUKÇU¹, Oğuz Reşat SİPAHİ¹
Şöhret AYDEMİR², Bilgin ARDA¹, Tansu YAMAZHAN¹
Alper TUNGER², Sercan ULUSOY¹**

ÖZET: Genişlemiş spektrumlu beta-aktamaz (GSBL) üreten *Klebsiella pneumoniae* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlar küresel bir sağlık problemidir. Bu çalışmada, hastanemizde 2001-2005 yılları arasında mikrobiyolojik kanıtlı hastane kaynaklı bakteriyemi etkeni olarak izole edilen *K.pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumlarının ve GSBL pozitiflik oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve 2003 Bütçe Uygulama Talimatı'nın direnç oranlarına etkisini incelemek amacıyla 2001-02 ve 2004-05 dönemlerindeki verilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hastaların yatış tarihleri ve izolatların antibiyotik duyarlılık testi sonuçları hastane veri tabanından elde edilmiştir. 2003 Mart ayında yürürlüğe giren Bütçe Uygulama Talimatı'nın direnç oranlarına olası etkisini belirleyebilmek amacıyla, 2003 yılı verileri karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Kan kültürlerinden bakteri izolasyonu BacT/ALERT (bioMerieux, Durham, ABD) otomatize sisteminde yapılmış, izolatlar konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institution önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. İzole edilen suşların hiçbirisinde karbapenemlere direnç gözlenmemiştir. 2001-02 ve 2004-05 dönemleri karşılaştırıldığında; *K.pneumoniae* suşlarının amikasin (sırasıyla %30 ve %19), sefuroksim (sırasıyla %55 ve %37), amoksisilin/klavulanik asit (sırasıyla %59 ve %46), piperasilin/tazobaktam (sırasıyla %51 ve %39) ve ko-trimoksazole (sırasıyla %53 ve %35) karşı direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (bütün p değerleri <0.05). Ayrıca 2001-02 döneminde %49 olarak tespit edilen GSBL pozitif *K.pneumoniae* suş oranının, 2004-05 döneminde %35'e gerilediği ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0.025). Bu başarının, Bütçe Uygulama Talimatı sonrasında geniş

*1. Uluslararası Orta Asya Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (ICCAID, 30 Ekim-2 Kasım 2006, Bışkek, Kırgızistan)'nde poster olarak sunulmuştur.

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir. (tasbakan@yahoo.com)

² Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanacak olan her hastanın, enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirilmesine ve mikrobiyoloji laboratuvarının daha etkin kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Klebsiella pneumoniae, hastane kaynaklı bakteriyemi, GSBL.

ABSTRACT: Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Klebsiella pneumoniae* is a global health problem. This study was aimed to retrospectively evaluate the resistance patterns of *K.pneumoniae* strains, microbiologically proven as agents of nosocomial bacteremia, between 2001-2005 and also to compare the 2001-2002 and 2004-2005 data to investigate the effect of 2003 budget application on antimicrobial resistance in our country. Data of antimicrobial resistance and hospital admission dates were extracted from the hospital patient record database. 2003 data was excluded to better evaluate the probable effect of governmental antibiotic restriction policy, which was started in March 2003. Blood cultures were performed on Bact/Alert (bioMerieux, Durham, NC) automated system and bacterial identifications were done by conventional methods. Double or more isolates during each episode were counted as one episode. Antibacterial susceptibility testing was done by disc diffusion method according to the recommendations of Clinical Laboratory Standards Institute. Resistance patterns in the 2001-2002 and 2004-2005 periods were compared by chi-square test. No resistance to carbapenems were detected in the strains. The comparison of 2001-2002 and 2004-2005 periods revealed that resistance to amikacin (30% and 19%, respectively), cefuroxime (55% and 37%, respectively), amoxycillin/clavulonate (59% and 46%, respectively), piperacillin/tazobactam (51% and 39%, respectively) and cotrimoxazole (53% and 35%, respectively) were decreased significantly ($p<0.05$). The rate of ESBL *K.pneumoniae* strains was 49% in 2001-2002 period while it decreased to 35% in 2004-2005 period ($p<0.025$). The decrease in the resistance rates after the 2003 budget application suggested that this success could be attributed to the evaluation of each patient to be given an extended spectrum antibiotic, by an infectious disease specialist and also more active use of the clinical microbiology laboratory.

Key words: Klebsiella pneumoniae, nosocomial bacteremia, ESBL.

GİRİŞ

Ülkemizde hastane kaynaklı bakteriyemiler tüm hastane kaynaklı enfeksiyonların %13-26'sından sorumludur¹. Klinik olarak anlamlı pozitif kan kültürlerinin %52'sini hastane kaynaklı bakteriyemiler oluşturmaktadır. Hastane kaynaklı bakteriyemiden sorumlu etkenler yıllara göre değişmekle birlikte, %30-40'ı gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulmaktadır². Ancak gram-negatif bakterilerle gelişen bakteriyemilerde, mortalitenin yüksek olması, hızla septik şok gelişebilmesi ve çoklu ilaç direnci nedeniyle, direnç paternlerinin düzenli olarak incelenmesi, hastanelerdeki ampirik tedavi seçimleri açısından önemlidir. Özellikle genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten suşlarla oluşan enfeksiyonlar, tüm dünyada giderek artan bir problemdir³. *Klebsiella* türleri çeşitli serilerde değişmekle birlikte tüm hastane enfeksiyonlarının %8 kadarından sorumlu olabilmektedir⁴.

Bu çalışmada hastanemizde 2001-2005 yılları arasında hastane kaynaklı bakteriyemi etkeni olarak izole edilen *K.pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumlarının ve GSBL oranlarının değerlendirilmesi;

2003 Bütçe Uygulama Talimatı'nın etkisini incelemek için 2001-2002 dönemi ile 2004-2005 dönemlerindeki antibakteriyel direnç, GSBL oranlarının karşılaştırılması ile GSBL üreten ve üretmeyen suşların direnç oranlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2001-Aralık 2005 tarihleri arasında kan kültürlerinden *K.pneumoniae* izole edilen tüm olgular belirlendi. Bu olguların hastane kayıtları retrospektif olarak incelenerek, hastaneye yatıştan en az 72 saat ve sonrasında laboratuvara gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *K.pneumoniae* suşları, mikrobiyolojik kanıtlı hastane kökenli bakteriyemi etkeni olarak kabul edildi⁵. Aynı hastanın tekrarlayan üremeleri çalışma dışında bırakıldı.

Bakteri izolasyonu BacT/ALERT (bioMerieux Inc, Durham, ABD) kan kültürü otomatize sisteminde yapıldı; izolatlar konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı.

Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterleri doğrultusunda, disk difüzyon yöntemi (Oxoid, İngiltere) ile yapıldı⁶. GSBL üretimi çift disk sinerji testi ile araştırıldı. Haftalık kalite kontrol programı çerçevesinde rutin olarak yapılan kontrollerde kontrol suşu olarak *E.coli* 25922 kullanıldı.

2003 Bütçe Uygulama Talimatı'nın direnç oranlarına etkisini incelemek amacıyla, 2001-2002 dönemi ile 2004-2005 dönemleri karşılaştırıldı⁷. Geçiş dönemi olması nedeniyle 2003 yılı değerlendirmeye alınmadı. Veriler SPSS 11.0 paket programı ile ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastanemizde 2001-2005 yılları arasında izole edilen 426 *K.pneumoniae* suşunun yıllara göre direnç oranları Tablo I'de gösterilmiştir. 2001-02 ve 2004-05 dönemleri karşılaştırıldığında; amikasin, sefuroksim, amoksisilin/klavulanik asit (AMX/CA), piperasilin/tazobaktam (PIP/TAZ) ve ko-trimoksazol (TMZ) direnç oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo I). Suşların yıllara göre GSBL üretme oranları incelendiğinde; 2001-02 döneminde %49 olan oranın 2003'ten itibaren gerilediği ve 2004-05 döneminde %35'e düştüğü görülmektedir (Tablo I). GSBL üreten izolatların, çalışılan tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları, üretmeyenlere göre daha yüksektir (bütün p değerleri < 0.05) (Tablo II).

GSBL negatif suşlar için 2001-02 ile 2004-05 dönemi karşılaştırıldığında, amikasin (%9'dan %1'e), AMX/CA (%37'den %20'ye) ve PIP/TAZ (%29'dan %12'ye) için direnç oranlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). TMZ direncindeki düşüş (%28'den %19'a) ve siprofloksasin direncindeki artış (%3'ten %5'e) ise istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yine aynı suşlarda sefepime karşı direnç saptanmamıştır. GSBL üreten suşlar kendi içinde değerlendirildiğinde, 2001-02 ile 2004-05 dönemleri arasında sefepim ve PIP/TAZ'a karşı direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artma (sırasıyla

Tablo I. *K.pneumoniae* İzolatlarının Yıllara Göre Antibiyotik Direnci ve GSBL Pozitiflik Oranları (%)

	2001 (n=73)	2002 (n=82)	2003 (n=66)	2004 (n=107)	2005 (n=98)	2001-02 (n=155)	2004-05 (n=205)	P*
Amikasin	30	29	17	16	21	30	19	<0.025
AMX/CA**	47	70	50	46	46	59	46	<0.001
Sefuroksim	53	57	35	37	37	55	37	<0.001
Sefotaksim	41	48	29	34	36	45	35	Fark yok
Sefepim	18	41	25	31	35	31	33	Fark yok
PIP/TAZ**	36	63	36	38	40	51	39	<0.025
TMZ**	42	62	33	30	40	53	35	<0.001
Siprofloksasin	22	32	12	19	21	28	20	Fark yok
GSBL varlığı	48	50	29	34	35	49	35	<0.025

* 2001-2002 dönemi ile 2004-2005 dönemlerinin karşılaştırılması sonunda elde edilen değerler.

** AMX/CA: Amoksisilin/klavulanik asit; PIP/TAZ: Piperasilin/tazobaktam, TMZ: Ko-trimoksazol.

Tablo II. GSBL Üreten ve Üretmeyen *K.pneumoniae* İzolatlarının Direnç Oranlarının (%) Yıllara Göre Dağılımı*

	2001		2002		2003		2004		2005		2001-2002 (155)§		2004-2005 (205)	
	GSBL		GSBL		GSBL		GSBL		GSBL		GSBL		GSBL	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
	(35)§	(38)	(41)	(41)	(19)	(47)	(37)	(70)	(34)	(64)	(76)	(79)	(72)	(134)
Amikasin	51	11	71	8	53	2	42	1	59	2	62	9	50	1
AMX/CA	66	30	95	44	95	32	89	24	100	17	82	37	94	20
Sefepim	34	0	83	0	84	0	89	0	100	0	65	0	94	0
PIP/TAZ	52	23	90	37	63	26	91	12	94	13	73	29	92	12
TMZ	71	16	87	39	63	21	61	14	71	23	80	28	64	19
Siprofloksasin	44	3	61	2	26	6	44	6	53	5	53	3	48	5

* GSBL üreten suşların çalışmaya alınan tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları, üretmeyenlere göre daha yüksektir (Bütün p değerleri <0.05).

§ Parantez içindeki rakamlar, suş sayılarını göstermektedir.

%65'ten %94'e, %73'ten %92'ye), TMZ için ise azalma mevcuttur (%80'den %64'e) (p<0.05). Amikasin, AMX/CA ve siprofloksasin için her iki dönemde de direnç oranları oldukça yüksektir ve iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla amikasin için %62'ye %50, AMX/CA için %82'ye %94, siprofloksasin için %53'e %48). İzole edilen suşların hiçbirisinde karbapenemlere direnç gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonu etkeni olarak en sık karşılaşılan gram-negatif bakteriler, farklı merkezlerdeki sıralamalarda değişiklik göstermekle birlikte, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter*

ve *Acinetobacter* türleridir⁴. Bu bakterilerde antibiyotiklere direnç giderek artmaktadır, özellikle de GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* türlerin artması ile çoklu ilaç dirençli enfeksiyonların görülme sıklığı da artmaktadır. GSBL'ler ilk olarak 1985'de bildirilmiş, daha sonra bu enzimleri sentezleyen suşlar tüm dünyada, 1992 yılından beri de ülkemizde gözlenmeye başlamıştır⁸. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *Klebsiella* türlerinde GSBL oranı %14-62 arasında değişmektedir². Türkiye'den bazı merkezlerin katıldığı çok uluslu bir çalışmada, *Klebsiella* türlerinde %47 oranında GSBL pozitifliği ile ülkemiz en yüksek orana sahiptir⁹. Çalışmamızda hastane kaynaklı bakteriyemi etkeni olarak izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında GSBL pozitiflik oranı 2001-02 döneminde %49, 2004-05 döneminde %35 olarak saptanmıştır (Tablo I). Bütçe Uygulama Talimatı'na geçiş dönemi olan 2003 yılında GSBL üretme oranı %29'dur. 2001-02 ile 2004-05 dönemleri karşılaştırıldığında GSBL üreten suş oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür. Antibiyotiklere karşı direnç gelişimini kontrol etmek, enfeksiyonlara bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak, tüm hastalara en etkili tedaviyi vermek, profilaktik antibiyotik kullanımını sınırlamak, antibiyotiklere bağlı yan etkileri azaltmak ve antibiyotik kullanım maliyetini azaltmak gibi amaçlarla, birçok ülkede "antibiyotik kullanımı kısıtlama programları" uygulanmaktadır¹⁰. Hastanemizdeki GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarının oranının azalmasında, 2003 yılı Bütçe Uygulama Talimatı sonrasında geliştirilen kısıtlı antibiyotik kullanım politikasının etkin olduğunu düşünmekteyiz. Hastanemizde yapılan diğer çalışmalarda, yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella* suşlarında GSBL oranı %31-33, poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda ise %16-20 olarak saptanmıştır^{11,12}. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında çeşitli klinik örneklerde; İstanbul'dan Bülüş ve arkadaşları¹³ %48, Manisa'dan Tünger ve arkadaşları¹⁴ %41.7, Mersin'den Delialioğlu ve arkadaşları¹⁵ %29.7 GSBL oranı bildirmişlerdir. GSBL oranları özellikle yoğun bakım ünitelerinden izole edilen suşlarda daha yüksektir. Leblebicioğlu ve arkadaşlarının¹⁶ çok merkezli çalışmasında, yoğun bakım ünitelerinden elde edilen *Klebsiella* izolatlarının yarısında GSBL pozitifliği gösterilmiştir. Bu yüksek oranlar GSBL üreten *K.pneumoniae* suşları ile oluşan enfeksiyonların ülkemizde önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda GSBL üreten suşların diğer antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oranları, üretmeyen suşlara göre oldukça yüksek bulunmuştur (Tablo II). Bu nedenle GSBL oranının yüksek olduğu hastanelerde, hatta bazı servislerde hayatı tehdit eden septik şok ve sepsis gibi durumlarda ampirik tedavi planlanırken dikkatli olunmalıdır.

Klebsiella suşlarında antimikrobiyal duyarlılıkların incelendiği, ülkemizin de içinde bulunduğu bir çalışmada, dört yıllık bir dönemde kinolon ve aminoglikozid direncinin iki-üç kat, PIP/TAZ direncinin ise yaklaşık iki kat arttığı bildirilmiştir⁹. Hastanemizde GSBL üreten *Klebsiella* suşlarında PIP/TAZ direnci yıllara göre değişmekle birlikte %52-94, siprofloksasin direnci ise %26-61 arasındadır. Bu sonuçlar doğrultusunda hastanemiz için GSBL üreten suşlar ile oluşan bakteriyemilerde karbapenem alternatif olabilecek bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

Aminoglikozidlere karşı direnç oranlarını saptamak amacıyla ülkemizde 15 merkezin katıldığı bir çalışmada, *Klebsiella* suşlarının %66.3'ünün amikasinine, %77.3'ünün netilmisine ve %89.5'inin gentamisine dirençli olduğu saptanmıştır¹⁷. Aydemir ve arkadaşlarının¹⁸ *Klebsiella* izolatlarında amikasinine direnç oranlarında artış olduğunu bildirmelerine karşın, çalışmamızda amikasinine direnç oranlarında istatistiksel olarak bir azalma (2001 yılında %30, 2005 yılında %21) olduğu izlenmiştir. Bu azalma, hastanemiz için önemli bir problem olan *Acinetobacter* türlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda, netilmisinin daha çok tercih edilmesi ve diğer aminoglikozidlerin nispeten daha az kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir.

2000-2004 yılları arasında Hacettepe Üniversitesinin yürüttüğü MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) çalışmasında GSBL üretmeyen *Klebsiella* suşlarında sefepim duyarlılığı %92 olarak saptanmıştır¹⁹. Çalışmamızda ise GSBL negatif izolatlarda sefepime karşı direnç saptanmamıştır. GSBL üreten suşlarda ise direnç oranı %34-100 arasındadır. Ancak sefepim in-vitro testlerde duyarlı saptansa bile beta-laktamaz varlığında in vivo kullanımda etkisiz olabilmektedir. Bu nedenle GSBL üreten *K. pneumoniae* suşları ile oluşan bakteriyemilerde sefepimin uygun bir seçenek olmadığını düşünmekteyiz. Bir diğer sefalosporin olan sefuroksime karşı direnç ise, 2001-02 döneminde %55 iken 2004-05 döneminde %37'ye gerilemiştir. Ayrıca sefotaksim direncinde de bu yıllar arasında saptanan azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sefalosporin direncindeki bu azalmanın, GSBL oranındaki azalmaya paralel olduğu düşünülebilir.

Ko-trimoksazol (TMZ) direnci *E.coli* suşlarında olduğu gibi *Klebsiella* suşlarında da oldukça yüksektir. Mumcuoğlu ve arkadaşları²⁰ GSBL üreten *Klebsiella* suşlarında %80.8, üretmeyenlerde ise %54.8 oranında direnç saptamışlardır. Bizim çalışmamızda, GSBL üreten izolatlardaki direnç oranı benzer bulunmakla birlikte, üretmeyen izolatlarda direnç daha düşük oranda bulunmuştur. Bu sonuç, *E.coli* suşlarında TMZ'e karşı yüksek direnç oranları nedeniyle ampirik olarak bu antibiyotiğin kullanımındaki azalmanın bir sonucu olabilir.

Bakteriyemi etkeni olan *K.pneumoniae* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılıklarını incelediğimiz bu çalışmada, 2001-02 ve 2004-05 dönemleri karşılaştırıldığında amikasin, sefuroksim, AMX/CA, PIP/TAZ ve TMZ direncinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir azalma saptanmış olmakla birlikte, direnç oranlarımız özellikle GSBL üreten suşlarda oldukça yüksek bulunmuştur. Ancak GSBL üreten suş oranlarında yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olması (2001-02'de %49, 2004-05'de %35) sevindiricidir ($p<0.025$). Bu başarının, Bütçe Uygulama Talimatı sonrasında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanacak olan her hastanın, enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirilmesine ve mikrobiyoloji laboratuvarının daha etkin kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak bu etkenlerin hastane enfeksiyonlarındaki sıklığı ve antibiyotik duyarlılık durumu her kurumca saptanmalı ve ampirik tedaviler bu bilgiler ışığında düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Doğanay M. Nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonları, s: 473-88. Doğanay M, Ünal S (ed), Hastane İnfeksiyonları. 2003. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
2. Taşova Y. Gram-negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarında önemi, s: 9-23. Arman D, Leblebicioğlu H (ed), Hastane İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Mikroorganizmalar ve Direnç Sorunu. 2004. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
3. Timko J. Changes of antimicrobial resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella* spp. strains. Infect Chemother 2004; 10: 212-5.
4. Aktaş F. Gram negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi, s: 183-206. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (ed), Önemli ve Sorunlu Gram negatif Bakteri İnfeksiyonları. 2004. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horon TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, pp: 1-20. In: Olmsted RN (ed), APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice. 1996. Mosby Co, St Louis.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th Information Supplement. Document M100-A15. 2005. CLSI, Wayne, Pa.
7. Resmi Gazete: 2003 Mali Yılı Bütçe Uygulama Talimatı, No: 25011, 1 Şubat 2003.
8. Gür D. Gram negatif bakterilerde direnç mekanizmaları, s: 25-32. Arman D, Leblebicioğlu H (ed), Hastane İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Mikroorganizmalar ve Direnç Sorunu. 2004. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
9. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. Antimicrob Chemother 2000; 45: 183-9.
10. Ünal N. Yoğun bakımıcılar açısından bütçe uygulama talimatı ve kısıtlı antibiyotik kullanımı: hedefler, beklentiler, sonuçlar ve öneriler. Ankem Derg 2006; 20: 55-60.
11. Aydemir Ş, Uluer S, Akıncı P, Tünger A, Çilli F, Özinel MA. Toplum ve hastane kökenli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin araştırılması. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kuşadası, 2004. Kongre Kitabı, s: 392.
12. Pullukçu H, Taşbakan Mİ, Aydemir Ş ve ark. İdrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Ankem Derg 2006; 20: 26-30.
13. Bülüş M, Gürol Y, Bal Ç. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz oranları: 2000-2002. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33: 31-4.
14. Tünger Ö, Ansoy AS, Özbakkaloğlu B, Gazi H. Nozokomiyal gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz varlığının araştırılması. Flora Derg 2001; 6: 37-41.
15. Delialioğlu N, Öcal HD, Emekdaş G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. Ankem Derg 2005; 19: 84-7.
16. Leblebicioğlu H, Gunaydin M, Esen S, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years. J Chemother 2002; 14: 140-6.
17. Over U, Gur D, Unal S, Miller GH, Aminoglycoside Resistance Study Group. The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and prevalence of newly recognized resistance mechanisms in Turkey. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 470-8.
18. Aydemir H, Yalçı A, Pişkin N, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üretme ve antibiyotik direnç oranları. Klimik Derg 2006; 19: 63-8.
19. Zarakolu P, Hascelik G, Unal S. Antimicrobial susceptibility pattern of nosocomial gram negative pathogens: results from MYSTIC study in Hacettepe University Adult Hospital (2000-2004). Mikrobiyol Bul 2006; 40: 147-54.
20. Mumcuoğlu İ, Gündüz T, Baydur H. *Escherichia*, *Klebsiella* ve *Proteus* Suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. Ankem Derg 2004; 18: 9-11.