

## HASTANE ENFEKSİYONU ETKENİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ÇEŞİTLİ ANTİMİKROBİYAL AJANLARA KARŞI DUYARLILIK DURUMU: HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ERİŞKİN HASTANESİ MYSTIC ÇALIŞMASI VERİSİ (2000-2004)

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY PATTERN OF NOSOCOMIAL GRAM NEGATIVE PATHOGENS: RESULTS FROM MYSTIC STUDY IN HACETTEPE UNIVERSITY ADULT HOSPITAL (2000-2004)

**Pınar ZARAKOLU\***, **Gülşen HASÇELİK\*\***, **Serhat ÜNAL\***

**ÖZET:** Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde 2000-2004 yıllarında hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen 699 Gram negatif bakterinin MYSTIC çalışması kapsamında çeşitli antimikrobiallere karşı Etest (AB BIODISK, Solna, Sweden) ile belirlenmiş duyarlılık durumları sunulmuştur. Çalışmaya alınan toplam *Escherichia coli* (n: 179), *Klebsiella pneumoniae* (n: 168), *Pseudomonas aeruginosa* (n: 179) ve *Acinetobacter baumannii* (n: 173) izolatlarının %55'i servislerde, %45'i yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilmiştir. *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretme oranı sırasıyla %28 ve %47 olarak belirlenmiştir. *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının tamamının karbapenemlere duyarlı olduğu gözlenmiştir. GSBL üreten *E.coli* izolatları piperasilin+tazobaktam %76, sefepime %65, seftazidime %63, tobramisine %56, siprofloksasine %24 oranında duyarlı iken; GSBL negatif *E.coli* izolatları seftazidim ve tobramisine %95, sefepime %92, piperasilin+tazobaktam %84 ve siprofloksasine %58 oranında duyarlı bulunmuştur. GSBL üreten *K.pneumoniae* izolatlarının duyarlılık durumu; piperasilin+tazobaktam %55, sefepime %51, siprofloksasine %49, tobramisine %45, seftazidime %42 iken, GSBL negatif *K.pneumoniae* izolatlarının duyarlılığı; sefepime %92, tobramisine %87, piperasilin+tazobaktam %70, seftazidime %62, siprofloksasine %60 olarak belirlenmiştir. *P.aeruginosa* izolatlarının %77'sinin çoklu dirençli olduğu gözlenmiştir; bunların piperasilin+tazobaktam, siprofloksasin, meropenem ve imipenem karşı duyarlılığının sırasıyla %55, %53, %51 ve %49 olduğu saptanmıştır. Bu izolatların %48'i seftazidime, %41'i sefepime ve %35'i tobramisine duyarlıdır. *A.baumannii* izolatlarının %67'sinin çoklu dirençli olduğu gözlenmiştir. Bu izolatların meropenem %53, imipenem %48 ve tobramisine %44 olan duyarlılık oranları, seftazidim (%37), siprofloksasin (%29), piperasilin+tazobaktam (%26) ve seftazidim (%22)'den daha yüksek bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, antimikrobiyal duyarlılık, MYSTIC.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

\*\* Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi, Klinik Patoloji Merkez Laboratuvarı, Ankara.

**ABSTRACT:** Antimicrobial susceptibility patterns of Gram negative pathogens (n: 699) isolated from nosocomial infections in Hacettepe University Adult Hospital included in MYSTIC programme between 2000-2004 were determined by Etest (AB BIODISK, Solna, Sweden) using CLSI criteria. Of the total *Escherichia coli* (n: 179), *Klebsiella pneumoniae* (n: 168), *Pseudomonas aeruginosa* (n: 179) and *Acinetobacter baumannii* (n: 173) isolates, 55% were from patients in inpatient clinics and 45% were from patients in intensive care units. The extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production rate of *E.coli* and *K.pneumoniae* isolates were 28% and 47%, respectively. All *E.coli* and *K.pneumoniae* isolates were found susceptible to carbapenems. The susceptibility of ESBL positive *E.coli* isolates to piperacillin+tazobactam was 76% and 65% to cefepime, 63% to ceftazidime, 56% to tobramycin, 24% to ciprofloxacin. For ESBL negative *E.coli* isolates, the susceptibility rates were found 95%, 92%, 84% and 58% for ceftazidime and tobramycin, cefepime, piperacillin+tazobactam and ciprofloxacin, respectively. The susceptibility rates of ESBL positive *K.pneumoniae* isolates to piperacillin+tazobactam was 55% and 51% to cefepime, 49% to ciprofloxacin, 45% to tobramycin, 42% to ceftazidime. For ESBL negative *K.pneumoniae* isolates, the susceptibility rates were determined as follows; 92% for cefepime, 87% for tobramycin, 70% for piperacillin+tazobactam, 62% for ceftazidime and 60% for ciprofloxacin. Of the *P.aeruginosa* isolates, 77% were multi-drug resistant with susceptibility rates to piperacillin+tazobactam, ciprofloxacin, meropenem and imipenem as 55%, 53%, 51% and 49%, respectively. The susceptibilities of *P.aeruginosa* isolates were 48% to ceftazidime, 41% to cefepime and 35% to tobramycin. Of the *A.baumannii* isolates, 67% were multi-drug resistant with higher susceptibility rates to meropenem (53%), imipenem (48%) and tobramycin (44%) compared to other antimicrobials cefepime (37%), ciprofloxacin (29%), piperacillin+tazobactam (26%) and ceftazidime (22%).

*Key words:* *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial susceptibility, MYSTIC.

## G İ R İ Ő

Bakterilerin antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirebilme yeteneğinin yanı sıra antimikrobiyal ajanların yaygın ve uygunsuz kullanımı, tüm dünyada zaten var olan direnç probleminin daha da önemli hale gelmesine neden olmaktadır. Antimikrobiyal ajanlara karşı direnç problemini takip eden ulusal ya da uluslararası çok merkezli birçok süveyans programı mevcuttur<sup>1</sup>. Bunlar içinde yer alan "Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC)" çalışması meropenemin aktivitesini diğer antimikrobiyallerle kıyaslayarak belirlemeyi amaçlayan, ülkemizden 9 merkezin katıldığı çok uluslu bir programdır.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde 2000-2004 yılları arasında İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'nce takip edilen hastalardan hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen 699 Gram negatif bakterinin adı geçen çalışma kapsamında çeşitli antimikrobiyallere karşı belirlenmiş olan duyarlılık durumlarının sunulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen 699 Gram negatif bakteri izolatu, MYSTIC çalışması protokolüne göre 2000-2004 yılları arasında, servislerde (%55'i) ve yoğun bakım (%45'i) ünitelerinde yatan hastalardan alınan klinik örneklerden üretildi. Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi (Center for Disease Control and Prevention, CDC) tanımlarına göre<sup>2,3</sup> hastane enfeksiyonu etkeni olduğu belirlenen her bir türün seçimi, her sene 1 Ocak-1 Temmuz döneminde rastgele ve 30 adedi geçmeyecek şekilde yapıldı. Bir hastadan hastane yatışı boyunca izole edilen tek bir izolat çalışmaya alındı. Klinik örneklerin %30'u kan, %30'u idrar, %20'si pü, %15'i bronkoalveoler lavaj (BAL), %5'i diğer (parasentez, torasentez, beyin omurilik sıvısı) örneklerdi (Tablo I). Bakteri tanımlaması Sceptor (Beckton Dickinson, USA) otomatize sistemi ile yapıldı. Bakteri grubu *Escherichia coli* (n: 179), *Klebsiella pneumoniae* (n: 168), *Pseudomonas aeruginosa* (n: 179) ve *Acinetobacter baumannii* (n: 173)'den oluşmakta idi. Bakterilerin meropenem, imipenem, seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve tobramisın duyarlılıkları Etest (AB BIODISK, Solna, Sweden) yöntemiyle saptandı, sonuçların değerlendirilmesinde NCCLS/CLSI sınır değerleri referans alındı<sup>4</sup>. Orta duyarlı bulunan izolatlar dirençli olarak kabul edildi. *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında seftazidim/seftazidim-klavulanat minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri oranının 8 veya üzerinde olması, fenotipik olarak genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ile uyumlu kabul edildi<sup>5</sup>. *E.coli* ATCC 25922 ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 kontrol suşları olarak kullanıldı.

Tablo I: Çalışmaya Alınan Bakterilerin İzole Edildiği Klinik Örneklerle Göre Dağılımı

	Örnek Türü (%)			
	Kan	İdrar	Pü	Diğer*
<i>E.coli</i> (179)	40	45	10	5
<i>K.pneumoniae</i> (168)	40	45	10	5
<i>P.aeruginosa</i> (179)	10	20	45	30
<i>A.baumannii</i> (173)	25	10	20	45
Toplam (699)	30	30	20	20

\* Bronkoalveoler lavaj, parasentez, torasentez, beyin omurilik sıvısı.

Bronkoalveoler lavaj (BAL) %15, parasentez, torasentez ve BOS örnekleri ise %5 gibi az oranda bulunduğu için Tablo I'de "Diğer" grubunda birleştirilerek sunuldu. *P.aeruginosa* izolatlarının %25'inin BAL, *A.baumannii* izolatlarının ise %30'unun BAL, %10'unun BOS örneklerinden izole edilmiş olduğu dikkat çekici idi.

## BULGULAR

MYSTIC 2000-2004 çalışması kapsamında yer alan bakterilerin çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık durumu Tablo II'de toplu halde, Tablo III'de yıllara göre sunulmuştur.

**Tablo II: Çalışmaya Alınan Bakterilerin Çeşitli Antimikrobiyal Ajanlara Karşı Duyarlılık Durumu**

Bakteri (n)	Duyarlılık (%)						
	MER	IMP	CAZ	FEP	TZP	CIP	TOB
<i>E.coli</i> , GSBL (+) (50)	100	100	62.5	65.2	76.3	23.6	55.5
<i>E.coli</i> , GSBL (-) (129)	100	100	94.7	92.1	84.2	57.8	94.7
<i>K.pneumoniae</i> GSBL (+) (78)	100	100	41.5	50.9	54.7	49	45.2
<i>K.pneumoniae</i> GSBL (-) (90)	100	100	62.2	92.4	69.8	60.3	86.7
<i>P.aeruginosa</i> (179)	51	49	48.2	40.5	55.2	52.5	35.2
<i>A.baumannii</i> (173)	52.7	47.5	22.2	37	26.2	28.5	43.5

MER: Meropenem, IMP: İmipenem, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, TZP: Piperasilin-tazobaktam, CIP: Siprofloksasin, TOB: Tobramisin.

**Tablo III: Çalışmaya Alınan Bakterilerin Yıllara Göre Çeşitli Antimikrobiyal Ajanlara Karşı Duyarlılık Durumu (%)**

Mikroorganizma/Antimikrobiyal	2000	2001	2002	2003	2004
<i>E.coli</i> (n: 179)	n:35	n: 34	n: 37	n: 36	n: 37
MEM	100	100	100	100	100
IPM	100	100	100	100	100
CAZ	61	40	62	72	68
FEP	71	89	62	67	65
TZP	78	77	59	94	81
CIP	41	61	37	39	27
TOB	70	86	54	81	60
<i>K.pneumoniae</i> (n: 168)	n: 35	n: 27	n: 30	n: 36	n: 40
MEM	100	100	100	100	100
IPM	100	100	100	100	100
CAZ	60	46	63	58	73
FEP	80	78	83	75	83
TZP	58	60	33	81	58
CIP	68	78	60	64	68
TOB	64	70	54	58	75
<i>P. aeruginosa</i> (n: 179)	n: 35	n: 42	n: 43	n: 32	n: 27
MEM	51	54	55	56	39
IPM	59	56	54	44	42
CAZ	48	17	61	69	46
FEP	41	40	51	44	27
TZP	55	75	44	63	39
CIP	53	48	38	78	46
TOB	35	26	46	38	31
<i>A.baumannii</i> (n: 173)	n: 35	n: 30	n: 37	n: 40	n: 31
MEM	53	49	47	73	42
IPM	48	46	52	50	42
CAZ	22	10	32	18	29
FEP	38	32	46	38	32
TZP	26	26	27	23	29
CIP	29	38	32	18	26
TOB	44	68	40	18	48

MER: Meropenem, IMP: İmipenem, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, TZP: Piperasilin-tazobaktam, CIP: Siprofloksasin, TOB: Tobramisin.

*E.coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının tamamı karbapenemlere duyarlı bulunmuştur.

*E.coli* izolatlarının %28'inin GSBL ürettiği saptanmış; GSBL üretmeyen *E.coli* izolatlarının GSBL üretenlere göre seftazidim, sefepim, siprofloksasin ve tobramisine karşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha duyarlı olduğu gözlenmiştir (her 4 antibiyotik için  $p < 0.001$ ). GSBL üretmeyen (n: 88) ve üreten (n: 31) *E.coli* izolatlarının piperasilin+tazobaktam duyarlılığı arasındaki fark %8 olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.500$ ).

*K.pneumoniae* izolatlarının %47'sinde GSBL enzimi saptanmıştır. GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* izolatlarının, GSBL üretenlere göre seftazidim, sefepim, ve tobramisine karşı daha duyarlı olduğu gözlenmiş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). GSBL üretmeyen ve üreten *K.pneumoniae* izolatlarının piperasilin+tazobaktam ve siprofloksasin duyarlılıkları arasındaki fark sırasıyla %15 ve %10 olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.050$ ).

*P.aeruginosa* izolatlarının %77'si çoklu dirençli ( $\geq 3$  grup antibiyotiğe dirençli) olup, bu izolatların çalışılan antibiyotikler içinde en düşük duyarlılığı tobramisine (%35), en yüksek duyarlılığı ise piperasilin+tazobaktama (%55) karşı gösterdiği izlenmiştir.

*A.baumannii* izolatlarının %67'si çoklu dirençli bulunmuş, bu izolatların meropenem başta olmak üzere karbapenem grubu antibiyotikler ve tobramisine karşı duyarlılığı %44-53 arasında saptanmıştır. Bu oranlar diğer antibiyotik gruplarına göre (%22-29) daha yüksektir.

*E.coli* izolatlarının meropenem için MİK90 değeri 0.094  $\mu\text{g/ml}$  ve imipenem için 0.190  $\mu\text{g/ml}$  iken, bu değerler *K.pneumoniae* izolatları için sırasıyla 0.125  $\mu\text{g/ml}$  ve 0.50  $\mu\text{g/ml}$ 'dir. *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarının meropenem ve imipenem için MİK90 değerleri 32  $\mu\text{g/ml}$  olarak saptanmıştır.

Tablo III'de izolatların yıllara göre duyarlılık test sonuçları sunulmuştur. Her yıl çalışmaya alınan izolat sayısının az olması, yıllara göre duyarlılık yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığının değerlendirilememesine neden olmuştur. Bununla birlikte *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının karbapenem grubu antibiyotiklere duyarlılığı yıllar içinde değişmemiştir (%100).

## TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonu etkeni Gram negatif bakteriler içinde GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin yanı sıra *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*, birçok antimikrobiyal ajana karşı artmakta olan direnci ile önem taşımakta ve enfeksiyonların tedavi ve kontrolünde problemler yaşanmaktadır<sup>6</sup>.

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada *Klebsiella* türlerinin %61 oranında GSBL ürettiği saptanmıştır<sup>7</sup>. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde *Enterobacteriaceae* ailesinin farklı üyelerinde bu oranın %83'e kadar çıkabildiği belirtilmektedir<sup>8</sup>. Bu çalışmada *E.coli* izolatlarının %28, *K.pneumoniae* izolatlarının ise %47 oranında

GSBL ürettiği saptanmıştır. Bu oranın özellikle Kuzey ve Güney Avrupa ülkelerine göre oldukça yüksek olduğu görülmektedir<sup>9</sup>. Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda GSBL oranı *E.coli*'de %12-51, *Klebsiella* türlerinde ise %51-62 arasında bildirilmiştir<sup>10-13</sup>. Yoğun bakım dışı hastane ünitelerini değerlendiren çalışmalarda ise, hastane enfeksiyonu etkeni tüm *Enterobacteriaceae* izolatlarında %12, *Klebsiella* türlerinde %48, *K.pneumoniae* izolatlarında %80 oranında GSBL pozitifliği rapor edilmiştir<sup>14-16</sup>. Bu yüksek oranlar GSBL sentezi ile gelişen direncin ülkemiz açısından önemini göstermektedir. Karbapenemler bu suşlarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde etkin ajanlar olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada da GSBL üreten tüm izolatların karbapenem grubu antibiyotiklere karşı %100 duyarlı olduğu gözlenmiştir.

*E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının florokinolonlara karşı direnci tüm dünyada artış göstermektedir. İngiltere'de hastanelerin yaklaşık %90'ının katıldığı 1995-2001 yılları arasında yapılan bir çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarında direncin %2'den %7'ye yükseldiği bildirilmiştir<sup>17</sup>. GSBL sentezleyen bakterilerde ise bu oranın daha yüksek olduğu gözlenmektedir<sup>18,19</sup>. Bizim çalışmamızda GSBL üreten ve üretmeyen izolatların siprofloksasin direnç durumu arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Ancak yıllar içinde kinolon direncinde artış olduğu izlenmektedir.

Bir dördüncü kuşak sefalosporin olan sefepim, in vitro testlerde duyarlı saptansa bile beta-laktamaz enzimi varlığına bağlı olarak in vivo kullanımda etkisiz hale gelebilmektedir. Bu yüzden GSBL varlığı saptandığında izolatın sefepime dirençli rapor edilmesi önerilmektedir<sup>20</sup>.

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenemlerin sık kullanımı bu ajanlara karşı direnç gelişiminde tetikleyici rol oynamaktadır. Bu çalışmada gerek *P.aeruginosa* gerekse *A.baumannii* izolatlarına karşı en yüksek aktiviteyi karbapenem grubu antibiyotikler göstermiş, ancak duyarlılık oranları %52'yi geçememiştir. Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan çok merkezli bir çalışmada<sup>7</sup>, *P.aeruginosa* izolatlarının imipenem duyarlılığı %67 iken, 2000'li yılların başında yapılan çok merkezli bir başka çalışmada<sup>11</sup> bu oran %48 olarak saptanmış, imipenemi beta-laktam ajanlar içerisinde %47 duyarlılık oranı ile piperasilin+tazobaktam izlemiştir. Akan ve arkadaşları<sup>21</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan 277 *Acinetobacter* izolatında imipenem direnci %60 olarak bildirilmiştir. Eldeki veriler ışığında ülkemizde Avrupa'nın farklı merkezlerine göre direnç oranlarının belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir. Avrupa'da 1997-2002 yılları arasında 14 merkezin katılımıyla yapılan bir çalışmada, meropenem ve imipenem duyarlılığı 525 *Acinetobacter* izolatında sırasıyla %84 ve %83, 2439 *P.aeruginosa* izolatında ise sırasıyla %79 ve %71 olarak bildirilmiştir<sup>22</sup>. Karbapenem grubu antibiyotiklere direnç artışı, sadece fermentasyon yapmayan Gram negatif bakterilerle sınırlı kalmamış kısa süre önce Midilli ve arkadaşları<sup>23</sup> ülkemizden ilk karbapenem dirençli *K.pneumoniae* suşunu rapor etmişlerdir.

Çalışılan bakterilerin aminoglikozidlere karşı da direnç oranının yüksek olduğu görülmektedir. Ülkemizden 15 merkezin katıldığı bir çalışmada, aminoglikozidlere karşı özellikle *Pseudomonas* türlerinde artan direnç oranları bildirilmiştir<sup>24</sup>.

Bu çalışmada *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarının seftazidim ve sefepime karşı yüksek oranda dirençli olduğu, ancak *P.aeruginosa* izolatlarının seftazidim duyarlılığının yıllar içinde artış gösterdiği göze çarpmaktadır. Ülkemizden yapılan farklı çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmektedir. Akan ve arkadaşlarının<sup>25</sup> çalışmasında *Acinetobacter* türlerinde seftazidim direnci %88, sefepim direnci ise %44 olarak bildirilmiş; değişik dönemlerde yapılan çok merkezli çalışmalarda *P.aeruginosa* için seftazidim direnç oranı %50-60 bulunmuştur<sup>10-12</sup>. Bu çalışmada değişik merkezlerde yapılan çalışmalara paralel olarak siprofloksasine karşı yüksek direnç saptanmıştır<sup>10,11,22,25</sup>. Duyarlılığın *P.aeruginosa*'da %53, *A.baumannii*'de ise %29 düzeylerinde kalması, kinolon direncinin ulaştığı boyutları göstermektedir.

Bu çalışmada test edilen izolatların yıllar içinde bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıklarında farklılık gözlenirse de, yıl ile antibiyotik duyarlılık yüzdeleri arasında sürekli ve tutarlı bir artma ya da azalma gözlenmemiştir. Antibiyotik direncinde hastanedeki antibiyotik kullanımına paralel bir artış olup olmadığı değerlendirilememiştir, çünkü değerlendirmeye alınan sürede geri ödeme kurumlarına ait veri kayıtları tam ve yeterli olmadığı için hastanede kullanılan antibiyotik tür ve miktarı kesin olarak belirlenememiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının yüksek oranda GSBL ürettiği, tüm *E.coli* ve GSBL üreten *K.pneumoniae* izolatlarının yüksek kinolon direnci gösterdiği dikkati çekmektedir. İmipenem ve meropenem tüm türlere karşı en etkin ajanlar olmasına rağmen, özellikle *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarının tüm antimikrobiyallere karşı yüksek direnç oranları önemli bir sorun olarak gözlenmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Masterton R. Surveillance studies: how can they help the management of the infection? J Antimicrob Chemother 2000; 46: 53-8.
2. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988; 16: 128-40.
3. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. Am J Infect Control 1992; 20: 271-4.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th Informational Supplement. Document M100-A15. 2005. CLSI, Wayne, Pa.
5. Cormican MG, Marshall SA, Jones RN. Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing strains by the E-test ESBL screen. J Clin Microbiol 1996; 34: 1880-4.
6. Gaynes R, Edwards JR and National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005; 41: 848-54.
7. The Turkish Antimicrobial Resistance Study Group, Pfaller MA, Korten V, Jones RN, Doern GV. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for seven broad-spectrum  $\beta$ -lactams in Turkey using the Etest method. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 35: 65-73.
8. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance among *Klebsiella spp.* collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 183-9.
9. Goossens H, MYSTIC Study Group (Europe): MYSTIC program: Summary of European data from 1997 to 2000. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 41: 183-9.



10. Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of Gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 373-8.
11. Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E, et al. Surveillance of antimicrobial resistance of Gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 695-9.
12. Leblecioğlu H, Günaydın 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 Antimicrob Chemother* 2002; 14: 140-6.
13. Küçükateş E. Antimicrobial resistance among gram-negative bacteria isolated from intensive care units in a cardiology institute in İstanbul, Turkey: *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 228-31.
14. Akata F, Tatman M, Ozkan E , Tansel O , Otkun M, Tugrul M. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases produced by nosocomial isolates of *Enterobacteriaceae* in Trakya University Hospital, Turkey. *New Microbiol* 2003; 26: 257-62.
15. Durmaz R, Durmaz B, Koroglu M, Tekerekoglu MS. Detection and typing of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of the family *Enterobacteriaceae* in a medical center in Turkey. *Microb Drug Resist* 2001; 7: 171-5.
16. Gulay Z, Thomson CJ, Yulug N, Amyes SG. High prevalence of extended spectrum beta-lactamase production among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at a University Hospital in Turkey. *J Chemother* 2000; 12): 145-52.
17. Livermore DM, Nichols T, Lamagni TL, Potz N, Reynolds R, Duckworth G. Ciprofloxacin resistant *Escherichia coli* from bacteraemias in England; increasingly prevalent and mostly from men. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 1040-2.
18. Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Strachounski 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.
19. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB. Risk factors for ciprofloxacin resistance in bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2004; 10: 71-6.
20. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading, recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (Suppl 1): 87-102.
21. Akan OA. Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates: data from İbni Sina Hospital for the year 2002. *Mikrobiyol Bul* 2003; 37: 241-6.
22. Turner PJ. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51: 281-9.
23. Midilli K, Aygün G, Kuskucu M ve ark. *Klebsiella pneumoniae* suşunda saptanan yeni bir metallo-beta-laktamaz varyantı: VIM-5. Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Demeği KLİMİK Kongresi, İstanbul. Özet Kitabı, s: 275.
24. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH, the 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.
25. Masterton RG. Ciprofloxacin resistance 'early-warning' signs from the MYSTIC surveillance program. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 218-9.