

KISA BİLDİRİ:
GRAM NEGATİF ÇOMAKLARDA GENİŞ SPEKTRUMLU
BETA-LAKTAMAZ SIKLIĞI: 2001-2004 YILI VERİLERİ*

SHORT COMMUNICATION:
 PREVALENCE OF EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASES IN
 GRAM NEGATIVE RODS: DATA OF 2001-2004 PERIOD

Özlem ALICI**, **Z. Cibali AÇIKGÖZ*****, **Safiye GÖÇER******
Şöhret GAMBERZADE*****, **M. Kasım KARAHOCAGİL*******

ÖZET: Bu çalışmada, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında 2001-2004 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden (3.240 idrar, 336 püy, 277 dışkı, 83 kan, 38 balgam) izole edilen toplam 3.974 Gram negatif çomakta genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı çift disk sinerji yöntemi ile araştırılmıştır. İzole edilen bakterilerin %71.4'ü *Escherichia coli*, %11.1'i *Klebsiella spp*, %4.2'si *Salmonella spp*, %3.7'si *Pseudomonas spp*, %3.5'i *Proteus spp*, %2.9'u *Shigella spp*, %2.3'ü *Enterobacter spp* ve %0.5'i *Acinetobacter spp* olarak tanımlanmış, beşer adet (%0.12) *Serratia spp* ve *Stenotrophomonas maltophilia*, dört adet (%0.1) *Citrobacter spp* ve birer adet (%0.02) olmak üzere de *Providencia* ve *Pantoeae* türleri izole edilmiştir. Toplam 269 izolatin (%6.8) GSBL ürettiği belirlenmiştir. GSBL üreten suşlar arasında *Klebsiella spp* %14.3 ile ilk sırayı alırken, %8.6 ile *Enterobacter spp* ikinci, %6.7 ile *E.coli* üçüncü sırada yer almıştır. Beş *S.maltophilia* suşunun tamamında karbapenem direnci saptanmıştır. *Shigella* türlerinde GSBL, ülkemizde ilk kez dünyada ise beşinci suş olarak hastanemizde tanımlanmıştır. GSBL pozitif suşların servis (%16) ve poliklinik (%5) dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.01$). Yıllara göre GSBL oranındaki değişiklikler incelendiğinde, 2001'de %3.8 olan oranın 2004'de %10.6'ya yükseldiği izlenmiştir ($p<0.05$). Halen önemli bir direnç sorunu olan GSBL pozitiflik oranının dört yıl içinde %300 düzeyinde bir artış göstermesi, bu tip enfeksiyonların tedavisine yönelik tehdidin artış eğilimi ve hızı konusunda ciddi bir gösterge olarak düşünülmeli ve koruyucu önlemler yeniden değerlendirilmelidir.

* Bu çalışma XXXI.Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (Kuşadası, 2004) poster olarak sunulmuştur.

** Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

*** T.C.Sağlık Bakanlığı, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

**** Özel Akay Hastanesi, Ankara.

***** Özel Lokman Hekim Hastanesi, Ankara.

***** T.C.Sağlık Bakanlığı, Oltu Devlet Hastanesi, Erzurum.

Anahtar sözcükler: *Gram negatif çomak, geniş spektrumlu beta-laktamaz, çift disk sinerji yöntemi.*

ABSTRACT: This study was undertaken to determine the prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production by Gram negative rods (GNRs) isolated from various clinical specimens (3.240 urine, 336 pus, 277 feces, 83 blood, 38 sputum) sent to our hospital laboratory, between 2001–2004. Of isolated bacteria 71.4% were identified as *Escherichia coli*, 11.1% were *Klebsiella spp*, 4.2% were *Salmonella spp*, 3.7% were *Pseudomonas spp*, 3.5% were *Proteus spp*, 2.9% were *Shigella spp*, 2.3% were *Enterobacter spp*, 0.5% were *Acinetobacter spp*, 0.12% of each *Serratia spp*, and *Stenotrophomonas maltophilia*, 0.1% were *Citrobacter spp*, and one of each *Providencia spp* and *Pantoeae spp*. (0.02%). ESBL production were screened by using the double disk synergy test. Of a total of 3.974 isolates, 269 (6.8%) were found to be ESBL producers. *Klebsiella spp* had the highest rate (14.3%) which was followed by *Enterobacter spp* (8.6%) and *E.coli* (6.7%). All of the *S.maltophilia* isolates were resistant to carbapenems. One of the *Shigella spp* was found to be an ESBL producer, being the first case from Turkey and the fifth from the world. There was statistically significant difference in distribution of ESBL producing isolates between hospitalized (16%) and non-hospitalized patients (5%) ($p<0.01$). A significant increase in ESBL production rates (from 3.8% in 2001 to 10.6% in 2004) was observed over time ($p<0.05$). The increasing trend (about 300% in four years) in ESBL production rates, should be considered as an indicator for expansion propensity and speed of the threat against the effective treatment of infections, and possible preventive strategies should be established.

Key words: *Gram negative rods, extended spectrum beta-lactamase, double disk synergy test.*

G İ R İ Ş

Tüm dünyada beta-laktam antibiyotiklere karşı giderek artan bir bakteriyel direnç söz konusudur. Bu bakteriyel dirence yol açan mekanizmaların en önemlisi de beta-laktamaz enzimlerinin üretimidir^{1,2}. 1980'lerin başlarından itibaren üçüncü kuşak sefalosporinler yaygın olarak, özellikle de ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanıma girmişlerdir. Ancak aynı yılın ortalarından itibaren ilk olarak Avrupa'dan, çok geçmeden de Amerika Birleşik Devletleri'nden Gram negatif bakterilerde GSBL üretimi bildirilmiştir^{1,2}. GSBL'ler TEM- ve SHV-tipi enzimlerin yapısal genlerindeki mutasyonlar sonucu tekli veya çoklu aminoasit değişikliklerine bağlı ortaya çıkan, köken aldıkları enzimlere göre daha geniş spektrumlu beta-laktamazlardır. GSBL varlığında tüm penisilinlere, sefamisinler hariç tüm sefalosporinlere ve monobaktamlara karşı direnç gelişir. GSBL ilk olarak *Klebsiella pneumoniae*'de saptanmış ve daha sonra da tüm *Enterobacteriaceae* ailesi içindeki bakterilere yayılmıştır. Bugün enterik bakteriler arasında plazmidle taşınan 80'den fazla GSBL varlığından söz edilmektedir^{1,3}. Antibiyogram yapılırken antibiyotik disklerinin CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)'nin önerileri doğrultusunda çift disk sinerji yöntemine (ÇDSY) uygun şekilde yerleştirilmesi ile GSBL üretimi kolaylıkla

saptanabilir ki, bu her laboratuvarında uygulanabilecek bir metoddur. Aksi takdirde *K.pneumoniae* ve *E.coli* başta olmak üzere diğer Gram negatif enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi başarısızlıkla sonuçlanabilir^{4,5}.

Gram negatif bakteriler arasında GSBL üretiminin çok yaygın olduğu göz önüne alınırsa, bu enzimlerin varlığı özellikle CLSI'nin önerdiği üzere *Klebsiella spp.*, *E.coli* ve *Proteus spp.* izolatlarında mutlaka araştırılmalı ve rapor edilmelidir. Bu çalışmada hastanemiz laboratuvarında 2001–2004 yılları arasında çeşitli örneklerden izole edilen Gram negatif bakterilerde GSBL sıklığı ve bu sıklığın yıllara göre dağılımı araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2001–2004 yılları arasında çeşitli örneklerden (3974 örnek: 3240 idrar, 336 pü, 277 dışkı, 83 kan, 38 balgam) izole edilen Gram negatif çomaklar çalışmaya alındı. Bakteri tanımlamaları standart konvansiyonel yöntemlerle, bunların yetersiz kaldığı durumlarda ise API (BioMerieux, France) veya Crystal (Becton Dickinson, USA) sistemleriyle yapıldı. GSBL varlığı, CLSI'nin önerilerine uygun olarak ve Emery ve Weymouth'un önerdiği modifikasyonlar doğrultusunda 30 µg sefotaksim, 30 µg seftazidim ve 20:10 µg amoksisilin–klavulanik asit diskleri kullanılarak ÇDSY ile araştırıldı^{4,6}. Mueller–Hinton agar besiyerine rutin disk difüzyon yöntemine uygun ekim yapılarak, sefotaksim ve seftazidim diskleri amoksisilin–klavulanik asit diski ile aralarında merkezden merkeze 25 mm mesafe kalacak şekilde yerleştirildi. 37°C'de bir gece inkübe edildi. Sefotaksim ve seftazidim disklerinin en az birinin etrafındaki inhibisyon zonunun klavulanat içeren diske doğru en az 5 mm genişleme göstermesi GSBL pozitifliği olarak kabul edildi^{4,6}. *Klebsiella spp.*, *E.coli* ve *Proteus spp.* dışındaki türler için henüz CLSI'nin önerdiği bir standart bulunmamakla birlikte bu üç tür için geçerli standartlar diğer türler için de ölçü kabul edildi. Sonuçların istatistiksel yorumu için χ^2 testi kullanıldı ve $p < 0.05$ olması durumunda sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Örneklerden izole edilen Gram negatif bakteriler ve GSBL sıklığı Tablo I'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 3.974 suştan 269'unun (%6.8) GSBL ürettiği belirlenmiş; GSBL pozitifliği açısından *Klebsiella spp.* ilk sırayı alırken, *Enterobacter spp.* ikinci, *E.coli* üçüncü sırada yer almıştır. Ülkemizde ilk kez dünyada ise beşinci suş olarak GSBL üreten bir *Shigella* izolatı tanımlanmıştır. İzole edilen beş *S.maltophilia* suşunun tamamında karbapenem direnci belirlenmiştir. GSBL pozitif suşların servis (71/434, %16) ve poliklinik (198/3540, %5) oranları incelendiğinde, aradaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.01$).

2001 yılında %3.8 (39/1017) olan GSBL izolasyon oranı 2002 yılında %5.9'a (72/1225), 2003 yılında %8.5'e (105/1231) ve 2004 yılında %10.6'ya (53/501) ulaşmıştır. 2001 yılından 2004'e GSBL izolasyon sıklığının düzenli olarak arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (X^2 ; $p < 0.05$).

Tablo I: Klinik Örneklerle Göre İzole Edilen Bakteriler ve GSBL Oranları

Organizma	İdrar	Püy	Kan	Balgam	Gaita	Toplam	GSBL(+)	
							Sayı	%
<i>E.coli</i>	2631	153	46	6	—	2836	189	6.7
<i>Klebsiella spp.</i>	368	48	8	18	—	442	63	14.3
<i>Enterobacter spp.</i>	66	20	6	1	—	93	8	8.6
<i>Citrobacter spp.</i>	2	1	1	—	—	4	1	25
<i>Proteus spp.</i>	121	14	1	2	—	138	—	—
<i>Salmonella spp.</i>	—	—	5	—	162	167	2	1.2
<i>Shigella spp.</i>	—	—	—	—	115	115	1	0.9
<i>Pantoeae spp.</i>	—	1	—	—	—	1	—	—
<i>S. maltophilia</i>	—	3	—	2	—	5	5	100
<i>Providencia spp.</i>	—	1	—	—	—	1	—	—
<i>Pseudomonas spp.</i>	45	84	11	8	—	148	—	—
<i>Acinetobacter spp.</i>	6	10	2	1	—	19	—	—
<i>Serratia spp.</i>	1	1	3	—	—	5	—	—
Toplam	3240	336	83	38	277	3974	269	6.8

TARTIŞMA

Beta-laktam antibiyotikler, birçok enfeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılabilen önemli bir antibiyotik grubudur. Ancak özellikle Gram negatif bakteriler arasında giderek yaygınlaşan beta-laktamaz enzimleri nedeniyle, bu antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı, tedavisi zor ve ciddi enfeksiyonların ortaya çıkma riskini de beraberinde getirmektedir^{1,8,9}. 1980'li yılların ortalarına doğru genişlemiş spektrumlu beta-laktam antibiyotikleri de inaktive edebilme yeteneği kazanıp GSBL olarak sınıflandırılan beta-laktamazlar, bu tarihten sonra tüm dünyada hızla yayılmışlardır¹⁰.

Son yıllarda GSBL üretim sıklığına ilişkin yayınlara bakıldığında, değişik oranlarla karşılaşılmaktadır. İtalya'da 10 farklı laboratuvarından toplanan ve hastanede yatan hastalardan elde edilmiş 8.015 *Enterobacteriaceae* suşunda toplam %6.3 oranında GSBL saptanmış; *K.pneumoniae* %37.1, *P.mirabilis* %25.7 ve *E.coli* %10.8 oranı ile ilk üç sırayı almıştır¹¹. Arjantin'de yapılan çalışmada da 427 enterik izolatın %9.1'inde GSBL pozitifliği bulunmuştur¹². İçinde Türkiye'nin de bulunduğu 31 Avrupa ülkesinin katıldığı MYSTIC programı çerçevesinde, ağırlıklı olarak yoğun bakım üniteleri, febril nötropeni servislerinden elde edilen *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında %22.1 GSBL oranı saptanmıştır¹³. En sık GSBL oranı *Klebsiella spp* suşlarında bulunmuş, GSBL pozitif izolatların büyük bir kısmının da doğu Avrupa ülkelerinden özellikle de Türkiye'deki yoğun bakım ünitelerinden geldiği bildirilmiştir¹³. Pakistan'da yapılan bir çalışmada, 2.840 izolatın %40'ında GSBL üretimi bildirilmiş; GSBL'ye en sık *Enterobacter spp* (%50), *E.coli* (%41) ve *K.pneumoniae* (%36) izolatlarında rastlanmıştır¹⁴. Suudi Arabistan'da bulunan bir hastanede de, kan kültürlerinden üretilen 601 enterik izolatın %15.8'inde GSBL saptanmış; en sık %48.4 oranıyla *K.pneumoniae* izolatlarında GSBL tespit edilirken, onu %15.8 oranıyla *E.coli* ve *Enterobacter cloacae* suşları takip etmiştir¹⁵. Onyeddi farklı ülkenin

dahil edildiği SMART çalışmasında, karın içi enfeksiyonlardan izole edilen 3134 Gram negatif bakteri incelenmiş ve *Enterobacter spp*'de %18, *Klebsiella spp*'de %13, *E.coli*'de %7 oranında GSBL varlığı gösterilmiştir¹⁶.

Ülkemizde de, çeşitli merkezlerde GSBL üretim sıklığını araştıran çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. Bülüş ve arkadaşları⁹, toplam 482 *Klebsiella* ve *E.coli* izolatında ortalama %28 oranında GSBL varlığını göstermiş; bu oranı *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* ve *E.coli* suşlarında sırasıyla %48, %40, %14 olarak bildirmiştir. Akata ve arkadaşları¹⁷, 194 nozokomiyal *Enterobacteriaceae* izolatında GSBL üretimini %11.8 ve en sık GSBL üreten suşu da *K.pneumoniae* olarak rapor etmiştir. Leblebicioğlu ve arkadaşlarının¹⁸ Türkiye'de yaptıkları çok merkezli bir araştırmada, yoğun bakım ünitelerinden elde edilen 1.479 Gram negatif izolat arasında, *Klebsiella spp* suşlarının yarısında GSBL pozitifliği gösterilmiştir. Küçükates¹⁹, koroner ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinden izole edilen 367 Gram negatif bakteride %21.1 GSBL üretimi saptamış, *E.coli*'de %27.7 ve *K.pneumoniae*'da %57.5 GSBL pozitifliği bildirmiştir. Yaman ve arkadaşları²⁰, 2000–2002 yılları arasında izole ettikleri bakterilerde yıllara göre GSBL dağılımını incelemişler ve GSBL oranlarında sırasıyla %21.7, %22.1 ve %45.5 şeklinde bir artış saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda elde edilen ortalama GSBL oranı %6.8'dir. Bu oran bazı yayınlarla^{11,12,21} uyumlu olmakla beraber, genel olarak değerlendirildiğinde ülkemizden ve dünyadan bildirilen oranlara göre oldukça düşük görünmektedir^{9,13-15,17-20}. Çalışmamızda *Klebsiella spp.* en sık GSBL üreten tür olarak belirlenmiştir ki bu, literatürle uyumlu bir veridir^{11,13,15,17-19}. Ancak tek tek oranlara bakıldığında; GSBL üretimi *Klebsiella spp*'de %14.3, *Enterobacter spp*'de %8.6 ve *E.coli*'de %6.7 düzeylerinde kalmıştır ve bu oranlar da diğer çalışmalara göre oldukça düşüktür^{9,11,15,19}. Gerek genel gerekse tür bazındaki GSBL oranlarının önceki çalışmalara göre düşük bulunmasının sebebi, çalışmamızda poliklinik kaynaklı izolat sayısının servis izolatlarından fazlalığı olabilir. Diğer bir sebep de hastanemizin yoğun bakım ünitelerindeki yatak kapasitesinin sınırlı oluşu; dolayısıyla buralarda takip edilen ve uzun süre yatan immün sistemi baskılanmış hasta sayılarının düşük kalması olabilir. Yukarıda bahsedilen raporlarda incelenen izolatların çoğu yoğun bakım kökenli bakterilerdir^{13,17-19}. *S.maltophilia* ve *Citrobacter* türlerinde saptadığımız yüksek GSBL pozitiflik oranlarına rağmen çalışılan izolat sayıları, yorum yapmayı engelleyecek kadar düşüktür. Ayrıca ÇDSY ile saptanamayan GSBL taşıyan suşların var olabileceği ve gerçek oranın bir miktar daha yüksek olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır¹⁰.

Çalışmamızda dikkat çeken bir nokta da, ülkemizde ilk GSBL üreten *Shigella* suşunun dünyadaki beşinci izolat olarak saptanmasıdır⁷. GSBL'nin daha önce görülmediği *Shigella* cinsi bakterilerde de ortaya çıkması, ufuktaki direnç sorununa işaret eden bir alarm olarak değerlendirilebilir. Toplamda belirlediğimiz oranın görece düşüklüğüne rağmen 2001'de %3.8 olan GSBL oranının düzenli bir biçimde artarak 2004'te %10.6'ya ulaşması da kanaatimizce aynı bağlamda değerlendirilmesi gereken ciddi bir uyarı işaretidir.

Sonuç olarak yapılan çalışmalar, GSBL üretiminin tüm dünyada ve ülkemizde yaygın ve yayılma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu durum, gerek nozokomiyal gerekse toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde ciddi

sorunlara yol açacaktır. Hastaneler ve hatta münferit olarak hekimler, güncel veriler ışığında antibiyotik kullanımları için uygun politikalar belirlemeli; üçüncü kuşak sefalosporinler başta olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotiklerin endikasyonsuz kullanımının mutlaka önüne geçilmelidir. GSBL üretimini saptamak için mevcut laboratuvar imkanları ölçüsünde gerekli tetkikler mutlaka yapılmalı ve klinisyenler GSBL konusunda uyarılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Colodner R. Extended-spectrum beta-lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists. *Am J Infect Control* 2005; 33: 104-7.
2. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2005; 42: 4769-75.
3. Bonfiglio G, Perilli M, Stefani S, Amicosante G, Nicoletti G. Prevalence of extended spectrum beta-lactamases among *Enterobacteriaceae*: an Italian survey. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 213-7.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standard for antimicrobial disk susceptibility testing. 9th Informational Supplement M100-S9. 1999, NCCLS, Wayne, PA.
5. d'Azevedo PA, Goncalves AL, Musskopf MI, Ramos CG, Dias CA. Laboratory tests in the detection of extended spectrum beta-lactamase production: National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) screening test, the E-test, the double disk confirmatory test, and cefoxitin susceptibility testing. *Braz J Infect Dis* 2004; 8: 372-7.
6. Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases in a tertiary-care medical center. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2061-7.
7. Acikgoz ZC, Gulay Z, Bicmen M, Gocer S, Gamberzade S. CTX-M-3 extended-spectrum beta-lactamase in a *Shigella sonnei* clinical isolate: first report from Turkey. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 503-5.
8. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases. *Res Microbiol* 2004; 155: 409-21.
9. Bülüş M, Gürol Y, Bal Ç. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları: 2000-2002. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33: 31-4.
10. Dolapcı İ: Extended-spectrum beta-lactamases: their role in clinical microbiology laboratory, treatment and infection control. *Mikrobiyol Bul* 2005, 39: 229-40.
11. Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G; Italian ESBL Study Group. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae* in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 196-202.
12. Quinteros M, Radice M, Gardella N, et al; Microbiology Study Group. Extended-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* in Buenos Aires, Argentina, public hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2864-7.
13. Jones RN, Pfaller MA; The MYSTIC Study Group (Europe): Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 708-12.
14. Jabeen K, Zafar A, Hasan R. Frequency and sensitivity pattern of extended spectrum beta lactamase producing isolates in a tertiary care hospital laboratory of Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2005; 55: 436-9.
15. El-Khizzi NA, Bakheshwain SM. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases among *Enterobacteriaceae* isolated from blood culture in a tertiary care hospital. *Saudi Med J* 2006; 27: 37-40.

16. Chow JW, Satishchandran V, Snyder TA, Harvey CM, Friedland IR, Dinubile MJ. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6: 439-48.
17. Akata F, Tatman-Otkun 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.
18. Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S, et al; Study Group: 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.
19. Kucukates E. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in a Cardiology Institute in Istanbul, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 228.
20. Yaman A, Tasova Y, Kibar F, et al. Investigation of the antibiotic susceptibility patterns of pathogens causing nosocomial infections. *Saudi Med J* 2004; 25: 1403-9.
21. Dandekar PK, Tetreault J, Quinn JP, Nightingale CH, Nicolau DP. Prevalence of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates in a large community teaching hospital in Connecticut. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49: 37-9.