

## Taksim Hastanesi'nde $\beta$ -Laktam Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direncin Sürveyansı

M. Haluk Vahaboğlu, Lütfiye Mülazımoğlu, İlknur Erdem, İpek Yıldırım,  
Banu Taşer, Vildan Avkan

**Özet:** Etkili bir infeksiyon kontrol programı uygulayabilmek için hastane kaynaklı suşlar arasında  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin izlenmesi gerekir. Bu tür direnç çoğu kez  $\beta$ -laktamaz salgılayarak olur. Yayılma ve yalnız duyarlık iki önemli problemdir. Bu çalışmada Taksim Hastanesi'nde grup 1 (CEP-N) ve grup 2b' (EBS-Y) enzim üreten hastane kaynaklı suşların belirlenmesi için pratik bir izleme yöntemi kullanıldı. Çalışma süresince 83 hastane kaynaklı suş izole edildi ve bunların 58'i CEP-N; kalanının EBS-Y yaptığı düşünüldü. CEP-N yapan suşların 11 (% 19)'i sefotaksime, 17 (% 29)'si seftazidime ve 19 (% 33)'ü aztreonama duyarlı bulundu. 11 EBS-Y ve 12 CEP-N yapan suş rastgele seçildi. Bu suşlar bioMerieux® firmasının otomasyon cihazı ile ATBG kiti kullanılarak test edildi. 2 EBS-Y ve 4 CEP-N yapan suş sefotaksim ve seftazidime duyarlı bulundu. Bu bulgular hastane kaynaklı suşlar arasındaki yalnız duyarlığın anlaşılabilmesi için pratik bir tarama yöntemi kullanmak gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:**  $\beta$ -laktamaz, sefotaksim, seftazidim, aztreonam.

**Summary:** Surveillance of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics in Taksim Hospital. In order to manage an efficient infection control program, it is essential to survey the resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics among nosocomial strains, which is mostly due to  $\beta$ -lactamases. Spreading and false susceptibility are the two important aspects of this type of resistance. In this study a practical screening method is tested to identify group 1 (CEP-N) and group 2b' (EBS-Y)  $\beta$ -lactamase-producing nosocomial strains in Taksim Hospital. During the study period 83 strains were detected of which 58 were assigned as CEP-N and the rest were as EBS-Y producers. Of these CEP-N producing strains 11 (19%), 17 (29%) and 19 (33%) were found to be susceptible to cefotaxime, ceftazidime and aztreonam, respectively. 11 EBS-Y and 12 CEP-N producers were randomly selected and tested by an ATBG kit at an automation system of bioMerieux®. 2 EBS-Y and 4 CEP-N producers were found susceptible to cefotaxime and ceftazidime. These data indicate that in order to detect false susceptibility to  $\beta$ -lactam antibiotics among nosocomial strains, a practical screening method should be used.

**Key Words:**  $\beta$ -lactamases, cefotaxime, ceftazidime, aztreonam.

### Giriş

$\beta$ -laktam antibiyotikler yaygın kullanım alanı bulan bakterisid etkili ve toksisitesi düşük ilaçlardır. Bakteriler bu antibiyotik grubuna çoğu kez  $\beta$ -laktamaz yaparak direnç geliştirirler. Bu enzimler kromozomal, plazmid ya da transpozon kökenli olabilirler ve kolaylıkla yayılırlar. Bu direnç genlerinin seçilmesi ve yayılması için en uygun ortam antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı hastanelerdir. Hastane suşları hemen çoğu kez direnç genlerini taşıyan suşlardır. Bu direnç genleri her zaman rutin duyarlık testlerinde tanınmaz ve bakterinin taşıdığı potansiyel tehlike anlaşılabilir.

Hastane suşlarının direnç türlerini özel yöntemlerle izlemek gereklidir. Ancak bu şekilde direncin yayılma potansiyeli anlaşılabilir. Bir başka nokta da hastane suşlarının belki de yarıya yakınının genetik olarak direnç özellikleri taşıdığı antibiyotiklere rutin testlerde duyarlı bulunmasıdır. Bu mikroorganizmalarla olan infeksiyonların tedavisi başarısızlıkla sonuçlanabilir.

Bu çalışma Taksim Hastanesinde hastane kaynaklı suşların özel bir disk difüzyon testi ile izlenmesi ve değerlendirilmesi amaçlanarak planlandı.

### Yöntemler

Bu çalışma Aralık 1992 tarihinden başlayarak 10 aylık bir dönem süresince yürütüldü. Bu süre boyunca Taksim Hastanesi'nde değişik servislerde yatan hastalardan izole edilen hastane kaynaklı olduğu düşünülen ve antibiyotik duyarlık testleri 1. ya da 2. gruba giren suşlar % 10 gliserol içeren triptik soya buyyonu içinde -20°C'de saklandı. Bu bakterilerden 1. ve 2. gruba giren suşlardan 23 tanesine ATBG (bioMerieux®) kiti ile otomasyon cihazın-

da tekrar antibiyotik duyarlık testi uygulandı. Hastaneye başka bir tanı ile yatırılıp infeksiyon bulguları yatışından en az 4 gün sonra başlayan hastalardan izole edilen suşlar hastane kaynaklı olarak kabul edildi.

Antibiyotik duyarlık testleri NCCLS önerilerine uyularak yapıldı. Disk difüzyon testi her hasta için 9 cm çaplı 3 ayrı Petri kutusunda yapıldı. Her Petri kutusuna 7 antibiyotik diski yerleştirildi. Birinci Petri kutusuna ortada amoksisilin-klavulanik asid (AMC) diski ve bundan 2.5 cm uzaklıkta olacak şekilde sefotaksim (CTX), seftazidim (CAZ), ampisilin (AMP), aztreonam (ATM), sefoperazon (CFP), sefaperazon-sulbaktam (3450); ikinci Petri kutusuna sefoksitin (FOX) ortada olmak koşuluyla her biri 2.5 cm uzaklığa gelecek şekilde imipenem (IMP), CFP, CAZ, CTX (IMP, CFP ve CTX disklerinin arasında olacak biçimde), ATM, amikasin (AK); üçüncü Petri kutusuna ise gentamisin (CN), siprofloksasin (CIP), kloramfenikol (C), sefalotin (CR) ya da sefazolin (KZ), karbenisilin (CAR), piperasilin (PIP), tetrasiklin (TET) diski yerleştirildi.

AMP'e dirençli (inhibisyon zonu 10 mm'den az olan), klavulanik asidten etkilenen (AMP diski çevresindeki inhibisyon zonundan en az 6 mm daha geniş bir inhibisyon zonu gösteren) suşlar, üçüncü kuşak sefalosporinlere ya da ATM'a dirençli ve FOX'den etkileniyorsa (inhibisyon zonu 12 mm'den fazla) ya da AMP'e dirençli, klavulanik asidten etkileniyor ve FOX'e duyarlı ve üçüncü kuşak sefalosporinler ya da ATM ile AMC arasında yardımlaşma varsa grup 2b' ya da olası EBS-Y yapan bakteri olarak kabul edildi. Yardımlaşma CTX, CAZ ya da ATM çevresindeki inhibisyon zonunun AMC'ye bakan yüzünün belirgin olarak genişlemesi ya da iki diskin arasında inhibisyon olan bir alanın olması olarak tanımlandı (Tablo 1, Şekil 1).

AMC'den yardım almayan, FOX'den etkilenmeyen CTX, CAZ, ATM ya da CFP diskinin FOX ya da IMP tarafından indüklenen

**Tablo 1.  $\beta$ -Laktamazların Adlandırılması için Kullanılan Kurallar**

	EBS-Y	CEP-N
[1] AMP direnci	p p p p	p/n p/n p/n p/n
[2] Klavulanik asid yardımı	p p p p	n n n n
[3] FOX'e duyarlı	p p p n	n n p n
[4] Direnç	p n p* p/n	n n p/n p
[5] Sinerji	p p n p	n n n n
[6] İndüklenme	n n n n	p p p n

- [1] AMP diski çevresinde 10 mm'den geniş zon olmaması  
 [2] AMC diski ile AMP diski çevresindeki inhibisyon zonlarının farkının 6 mm'den çok olması  
 [3] FOX diski çevresindeki inhibisyon zonunun 12 mm'den geniş olması  
 [4] CTX, CAZ ya da ATM'dan bir ya da birkaçına direnç olması  
 [5] CTX, CAZ, CFP ya da ATM çevresindeki inhibisyon zonunda AMC'a bakan yanında genişleme olması  
 [6] CTX, CAZ, CFP ya da ATM diski çevresindeki inhibisyon zonunun FOX'e bakan yanında daralma olması

\*: CTX, CAZ ya da ATM'dan en az iki tanesine direnç olması

bakteriler grup 1 ya da CEP-N yapan bakteriler olarak alındı. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin ya da ATM'nin FOX ya da IMP'e bakan yüzlerinde inhibisyon zonunun belirgin olarak daralması indüklenme olarak alındı (Tablo 1, Şekil 2).

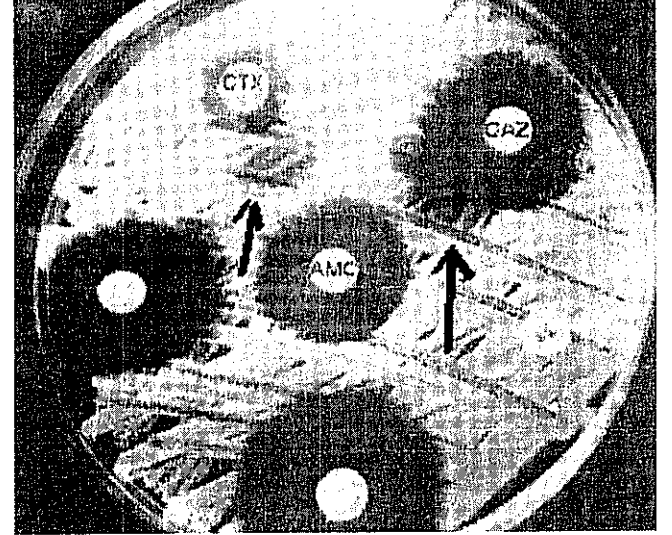
Grup 1 ve grup 2 içinde toplam 23 bakteriye bioMerieux firmasının otomasyon cihazı ve ATBG kiti ile antibiyotik duyarlık testi uygulandı.

#### Sonuçlar

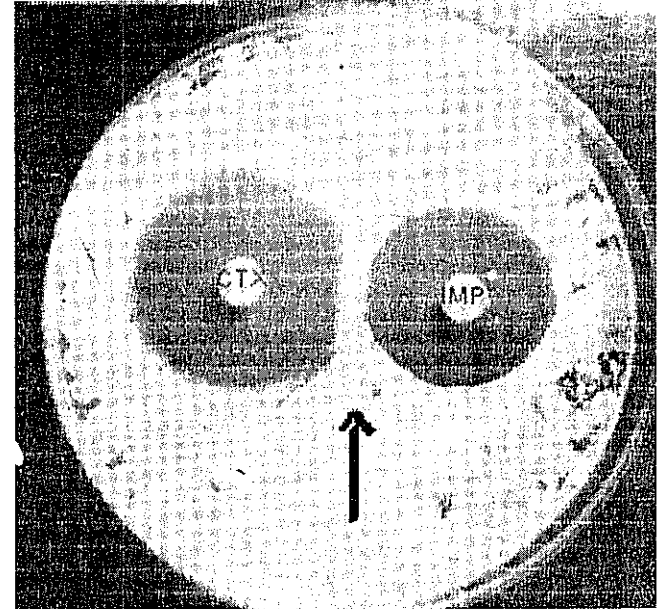
Çalışma süresinde toplam 83 suş, hastane kaynaklı ve olası EBS-Y ya da CEP-N yapan bakteri olarak izole edildi. EBS-Y yapan bakterilerin daha çok reanimasyon servisinde izole edildiği görüldü. CEP-N yapan bakteriler ise hemen tüm servislerden yaklaşık sayılarda izole edildi (Tablo 2). Reanimasyon servisinde izole edilen EBS-Y yapan suşların 6 tanesi *Enterobacter* spp., 10 tanesi ise *Klebsiella pneumoniae* idi. *K.pneumoniae* suşlarının benzer identifikasyon ve antibiyogram direnç paternleri ve aynı tür materyalden izole edilmiş olmaları bunun bir hastane kökenli epidemiy olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürdü. Bu bulgu ayrı bir çalışmanın konusu olarak düşünüldü ve reanimasyon servisi uyarıldı.

Hastane suşlarının aminoglikozid direnci incelendiğinde grup 1 bakterilerin 22 tanesi amikasin dahil tüm aminoglikozidlere dirençli, 35 tanesi amikasine duyarlı bulundu. Grup 2b' bakterilerde ise 10 tanesi gentamisin, tobramisin ve amikasine dirençli, 15 tanesi amikasine duyarlı bulundu.

Disk difüzyon tekniği ile yapılan antibiyotik duyarlık testlerinde grup 1 (CEP-N) enzim yapan bakterilerin 11 (% 19)'ünün CTX'e, 17 (% 29)'ünün CAZ'e ve 19 (% 33)'ünün ATM'a duyarlı bulunduğu görüldü (Tablo 3). ATBG kiti ile otomasyon cihazında yapılan antibiyotik duyarlık testlerinde ise 2. grup bakterilerden (EBS-Y yapan) 2 tanesi; 1. grup, yani CEP-N yapan bakteriler-



**Şekil 1. Klavulanik asid ile seftazidim (CAZ) ve seftotaksim (CTX) arasındaki sinerji**



**Şekil 2. İmipenem (IMP) ile seftotaksim (CTX) arasındaki indüklenme testi**

dense 4 tanesi CTX ve CAZ'e duyarlı bulundu. 1 tane CEP-N yapan bakteri, sadece CAZ'e duyarlı bulundu (Tablo 4). Bu bakteri *Pseudomonas aeruginosa* olduğu için değerlendirmeye alınmadı.

#### İrdeleme

$\beta$ -laktamazların en sık kullanılan sınıflaması Karen Bush tarafından yapılmıştır (1). Bu sınıflamada temel alınan özellikler klavulanik asid ile ve EDTA ile inhibe olmadır. Enzim-substrat profili ve izoelektrik nokta gibi özelliklerle de alt gruplara ayrılır.

Bu sınıflamada iki tür direnç, grup 1 (CEP-N) ve grup 2b'(EBS-Y) çok önemlidir. Bu iki tür di-

**Tablo 2. Grup 1 ve Grup 2b' Enzim Yapan Bakterilerin Servislere Dağılımı**

	Üroloji	Cerrahi Dahiliye	Ortopedi	Nöroloji	Reanimasyon	Toplam
EBS-Y	1	1	4	2	1	16
CEP-N	12	5	16	6	3	16
Toplam	13	6	20	8	4	32

**Tablo 3. Disk Difüzyon Tekniği ile Yapılan Antibiyotik Duyarlık Testlerinde Grup 1 Enzim Yapan Bakterilerin Duyarlılıkları**

	CTX	CAZ	ATM
Duyarlı	11 (%19)	17 (%29)	19 (%33)
Dirençli	47	41	39

CTX: sefotaksim, CAZ: seftazidim, ATM: aztreonam

rence hastane infeksiyonlarında sık rastlanır. En önemli özellikleri kolay yayılmaları, epidemiler yapmaları ve yalancı duyarlık gibi problemler yaratmalarıdır.

Grup 1, *AmpC* geni tarafından kromozomda kodlanan, FOX ve IMP ile indüklenen bir sefalosporinazdır. *AmpR* genetik lokusu olan bakteriler aktif olarak bu enzimi sentez edebilir ve bir üçüncü bölgenin, *AmpD* lokusunun baskılayıcı kontrolü altındadır (Tablo 5). *AmpC* genetik lokusu Gram-negatif enterik çomaklarda yaygın olmasına karşı *AmpR* lokusu *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas*'larda vardır; dolayısıyla ancak bu bakteriler grup 1 β-laktamaz yaparlar. Baskılayıcı *AmpD* bölgesi olduğu sürece ancak indüklenerek ortaya çıkarılabilirler; aksi takdirde üçüncü kuşak sefalosporinlere ve monobaktamlara duyarlı bulunurlar. Baskılayıcı *AmpD* bölgesini yitirmiş mutant suşlar karşımıza ya stabil olarak fazla enzim yapan ya da her β-laktam antibiyotikle karşılaştığında fazla enzim üreten suşlar olarak çıkarlar. Sonuç olarak *AmpR* genetik lokusunu taşıyan bu bakteriler pratik uygulamada karşımıza iki problem çıkarır. Ya antibiyotik duyarlık testlerinde yalancı olarak duyarlı sanılırlar ya da gerçekte duyarlı olsalar bile tedavi sırasında oluşan mutantlar ile tedavide başarısızlıklara neden olurlar.

Grup 2b' ise oksiminio-sefalosporinleri (CTX, CAZ gibi üçüncü kuşak sefalosporinler) ve ATM'ı parçalayarak direnç geliştirirler. Genel anlamı ile plazmid ya da transpozon gibi aktarılabilen genetik elemanlar üzerinden kodlanırlar. Kolay yayılır ve rutin testlerle hemen yarısı yanlışlıkla üçüncü kuşak sefalosporinlere ve ATM'a duyarlı sanılırlar (2).

Bu iki önemli grup da hastane infeksiyonlarında hemen çoğu kez karşılaştığımız direnç mekanizmalarını temsil etmektedir. Bu mekanizmaları anlamak sürveyansı yapmak hem direncin yayılmasını kontrol hem de tedavide önlenebilir başarısızlıkları minimuma indirmek için gereklidir.

β-laktamazların sınıflamasında kullanılan yöntemler son derece zor ve ancak referans noktalarda uygulanabilir türdendir. Standardizasyonu ve alt yapının oluşturulmasındaki zorluklar bu yöntemlerin birer pratik sürveyans yöntemi olmasına olanak tanımamaktadır. Enzim-substrat afinitesi, inhibisyon özellikleri, izoelektrik noktanın tayini, PCR ve hibridizasyon gibi zor uygulamaları gerektirir. Tüm bu yöntemler kullanılarak yapılan sınıflamalarda kesin çizgilerle ayrılan kolay sınıflamalar değildir. Bir-

**Tablo 5. Grup 1 (CEP-N) Enzim Yapan Bakterilerin Pratik Olarak Karşılaşılabilecek Durumları**

	a	b	c
Amp-C	pozitif	pozitif	pozitif
Amp-R	negatif	pozitif	pozitif
Amp-D	negatif	negatif	pozitif

a: Enzim sentezi direnç oluşturmayacak kadar azdır. Çoğu Gram-negatif enterik çomak bu durumdadır ve grup 1 enzim yapmaz.  
b: Ya stabil olarak çok enzim yapar ve dirençlidir ya da herhangi bir β-laktam antibiyotikle karşılaştınca çok enzim yapmaya başlar (hyperinducible)  
c: Amp-D bölgesi enzim yapımını kontrol etmektedir. Dolayısıyla, sadece FOX ya da IMP ile karşılaştınca indüklenerek fazla enzim yapar

çok istisnaları vardır. İstisnalara örnekler vermek gerekirse bulmakta hiç de sıkıntı çekilmeyecek kadar çoktur. Örneğin PER-1 *P.aeruginosa*'da yeni bildirilen bir enzimdir (3). Enzim substrat profili ve klavulanik asid ile inhibe olma özellikleri ile grup 2b' enzimlere benzemektedir; fakat diğer grup 2b' enzimlerin aksine TEM ya da SHV genlerinden köken almamaktadır ve kromozom üzerinde yer almaktadır. Özellikle *Klebsiella* ve *Pseudomonas* suşlarında birçok kromozomal *AmpC* geninden köken alan fakat plazmid üzerinde yerleşmiş dirençler bildirilmektedir (CMY-1, CMY-2 ve MIR-1) (4,5). Bunlar kromozomal *AmpC* geninden köken almaktadır. *C.frendii* (CMY-1) ya da *Enterobacter cloacae*'nin (MIR-1) olduğu kadar *P.aeruginosa*'nın kromozomal *AmpC* geninden köken alan enzimler de (MOX-1) bildirilmiştir (6). Bunların bir diğer özellikleri de plazmid üzerinde yer aldıklarında indüklenebilir özelliklerini yitirmeleridir. Bunlardan MOX-1 için kodlandığı bölgedeki promotör bölgesinin kromozomal *AmpC*'nin promotörü olan *AmpR*'den farklı olabileceği iddia edilmektedir. Bu bilgiler tam bir karmaşa yaratmaktadır. Yani birçok enzim bazı özellikleri ile bir gruba, diğerleri ile başka bir gruba yakın olmaktadır. Bazen kromozomal genler plazmid üzerinde yer almakta, bazen de yeni genetik kökenler bulunmaktadır.

Bunların geliştirdikleri direnç özellikleri de hep birbirinden farklıdır. Tüm bu direnç mekanizmaları kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak değişmektedir ve her yeni antibiyotik yeni bir direnç türüne neden olabilecektir. Bu düşünce tarzı belki de β-laktamazların sınıflamasının hep gerçeğin bir adımı arkasında kalacağı anlamına gelir. Yani her sınıflama kullanılan antibiyotiklerin değişmesi ile yetersiz hale gelecek belki de yeni sınıflamalar için daha sofistike yöntemler önerilecektir.

Tüm bu karmaşaya karşın hastane infeksiyonlarının ve direncin sorun olacağı büyük hastanelerde mutlaka β-laktamazlar izlenmelidir. Bu çalışmanın konusu, özellikle hastane infeksiyonlarında sorun olacak olan iki tür direncin pratik yöntemlerle izlenmesidir. Yukarıda sıralanan karmaşa, temelde yatan iki sorunu değiştirmez; bunlardan birincisi bu mekanizmaların yayılma kinetikleri diğer

**Tablo 4. Grup 1 (CEP-N) ve Grup 2b' (EBS-Y) Yapan 23 Bakterinin Rapid ATB-G (bioMerieux) Sisteminde Elde Edilen Duyarlık Sonuçları**

	AMO	AMC	MZL	IMP	CEF-1	CTX	CAZ	TOB	AK	CN	NET	TET	PEF	SXT
EBS (n=12)	0	0	0	12	0	2	2	0	5	1	2	6	10	2
CEP-N (n=11)	0	0	3	11	0	4	5	6	5	5	6	4	4	2

AMO: amoksisilin, AMC: amoksisilin/klavulanat, MZL: mezlosilin, IMP: imipenem, CEF-1: birinci kuşak sefalosporin, CTX: sefotaksim, CAZ: seftazidim, TOB: tobramisin, AK: amikasin, CN: gentamisin, NET: netilmisin, TET: tetrasiklin, NAL: nalidiksik asid, PEF: pefloksasin, SXT: kotrimoksazol

de yanlı olarak duyarlı bulunmalarıdır.

Her iki grupta yer alan  $\beta$ -laktamazlarda rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde yanlılıkla üçüncü kuşak sefalosporinlere ve ATM'a duyarlı sanılırlar. Grup 2b' enzim yapan suşların yaklaşık % 50'si disk difüzyon, agar ya da buyyon dilüsyon testlerinde yalancı duyarlı sonuçlar verir (2). Bu sonuçlar klinikte tedavi başarısızlıklarına neden olabilir. Grup 1 enzimler ise mutlaka uzun inkübasyon süreli sistemlerde test edilebilirler. Bazı çalışmalarda 5-6 saat inkübasyon süresi olan otomasyon sistemlerinde grup 1 enzim yapan dereprese olmuş (fazla enzim sentezleyen) mutant suşların daha yanlı duyarlı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (7). Bu tür enzim yapabilen, ancak baskılanmış suşlar ise hiçbir şekilde doğru anlaşılacak ve duyarlı varsayılacaktır. Öyle ise gereksinimimiz olan tarama sistemi [a] basit olmalı, [b] yorumlanması kolay olmalı, [c] grup 1 enzim yapabilen bakterileri indükleyerek direnci ortaya koyabilecek özelliği olmalı ve [d] grup 2 enzimleri az sentez eden ve duyarlı sanılabilecek suşları tanımamıza yardımcı olmalıdır.

Uygun bir tarama sistem oluşturmak için bazı değişmesi zor kuralları temel alarak bir yaklaşım geliştirmek mümkün olmaktadır. Bu kurallardan biri *AmpC* geninden köken alan sefalosporinazlar kromozom üzerinde yer aldıklarında FOX'e direnç geliştirmekte, klavulanik asidden etkilenmemekte ve FOX ya da IMP ile indüklenmektedirler. Yani üçüncü kuşak sefalosporinlerin ya da ATM'ın FOX ya da IMP diskine bakan yüzlerinde inhibisyon zonu daralmış olarak bulunabilmektedir. Diğer kural ise üçüncü kuşak sefalosporinleri ve ATM'ı parçalayan enzimler klavulanik asidden etkileniyorlarsa CTX, CAZ ya da ATM'ın AMC diskine bakan yüzünde zon genişleyebilecek ya da arada inhibe olmuş bir bölge bulunacaktır. Bu son teste çift diskli ("double-disk") difüzyon testi denmektedir (8). Bu test ile yapılan çalışmalarda EBS-Y yapan suşların yarısında rutin testlerle yalancı duyarlılık bulunduğu anlaşılmıştır. Yeni bir yöntem de bu yöntemin değiştirilmiş hali olan üç boyutlu ("three-dimensional") testtir. Böylece genişlemiş spektrumlu ("extended-spectrum")  $\beta$ -laktamazların sürveyansında yöntemin duyarlılığı artırılmış olmaktadır (9).

Yalancı duyarlılık sorunu, direnç geliştirebilecek bir enzim yapan bakterinin bu enziminin genetik olarak baskı altında olması (grup 1'de olduğu gibi) ya da az miktarda salgılanması (grup 2b' olduğu gibi) sonucu rutin testlerle duyarlı bulunmaları sorunudur. Bu bakteriler tedavi sırasında gelişen mutasyon ile direnç geliştirebilecek hale gelebilmektedirler (10). Grup 1  $\beta$ -laktamaz yapan bakteriler *Enterobacter*, *C.frendii*, *Serratia*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* gibi birkaç tür ile sınırlıdır. Mikroorganizmalar mutlaka doğru olarak adlandırılmalı ve rutin testlerde duyarlı bulunsalar dahi yukarıda bildirilen bakteriler saptanınca, üçüncü kuşak sefalosporinlere ve aztreonama dirençli kabul edilmeleri gerekmektedir. Oysa klinik mikrobiyoloji uygulaması sırasında bakteriler adları her zaman doğru konulamamaktadır. Ayrıca belki bilinenler dışında bu enzimi yapan başka bakteriler de bulunmaktadır. Bu nedenlerle biz tarama yöntemimize FOX ve IMP ile indüksiyonu sağlayacak bir disk dağılımını koymayı gerekli bulduk. Yani FOX ya da IMP ile CTX ve ATM'a karşı indüklenen; klavulanik asidden etkilenmeyen enzimleri, yani grup 1 enzimleri bulmayı amaçladık.

İkinci önemli yöntem birçok araştırmacı tarafından kullanılan çift diskli difüzyon testidir. Bu testi sahtk verildiği gibi yaptık; an-

cak değerlendirmede farklı bazı ölçütler kullandık. Bu grup enzimlerin ortak karakterlerinden hareket ettik. Sinerjinin görülmediği ancak üçüncü kuşak sefalosporinlere ya da ATM'a direnç, klavulanik asidten etkilenme ve FOX duyarlılığı varsa grup 2b' olarak kabul ettik. Bu ölçütlerin testin duyarlılığını artıracağını düşündük.

Elde ettiğimiz sonuçlar bize, otomasyon gibi standardize olsun ya da rutin disk difüzyon gibi testlerle olsun hastane infeksiyonlarına neden olan suşların yalancı olarak duyarlı bulunabileceğini, mutlaka önerilen sistemle ya da mümkünse daha sofistike sistemlerle direncin izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Hastane infeksiyonu etkeni grup 1 ya da CEP-N yapan bakteriler duyarlı bulunsalar bile üçüncü kuşak sefalosporinlere ve ATM'a dirençli olarak bildirilmelidirler. Tedavide geniş spektrumlu bir penisilin + aminoglikozid, IMP ve eğer duyarlı ise kinolon antibiyotikler seçilmelidir. Benzer biçimde, hastane infeksiyonu etkeni olan grup 2b' ya da EBS-Y yapan bakteriler duyarlı bulunsalar bile üçüncü kuşak sefalosporin ve ATM'a dirençli olarak bildirilmelidir. Tedavide duyarlı ise kinolon, sefoperazon-sulbaktam ya da IMP seçilebilir.

### Kaynaklar

1. Bush K. Characterization of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 259-63
2. Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, et al. Resistance to cefotaxime and seven other  $\beta$ -lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a three year survey in France. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1677-81
3. Nordman P, Ronco E, Naas T, Dupont C, Michel-Briand Y, Labia R. Characterization of a novel extended-spectrum  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 962-9
4. Bauernfeind A, Chong Y, Schweingard S. Extended-broad spectrum  $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. *Infection* 1989; 17: 316-21
5. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby G A. Novel plasmid mediated  $\beta$ -lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and  $\alpha$ -methoxy  $\beta$ -lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34: 2200-9
6. Horii T, Arakawa Y, Ohta M, Ichiyama S, Wacharotayankun R, Kato N. Plasmid-mediated AmpC type  $\beta$ -lactamase isolated from *Klebsiella pneumoniae* confers resistance to broad spectrum  $\beta$ -lactams, including moxalactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 984-90
7. Washington JA II, Knapp CC, Sanders CC. Accuracy of microdilution and the AutoMicrobic system in detection of  $\beta$ -lactam resistance in gram-negative bacterial mutants with derepressed  $\beta$ -lactamase. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 824-9
8. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamases conferring transferable resistance to newer  $\beta$ -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 867-77
9. Thomson KS, Sanders CC. Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in members of Enterobacteriaceae: comparison of the double-disk and three-dimensional tests. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1877-82
10. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585-90