

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN SALMONELLA İZOLATLARINDA TİGESİKLİNİN İN-VİTRO ETKİNLİĞİ VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETİMİ ARAŞTIRILMASI*

Yasemin ZER*, İlky KARAOĞLAN**, İ.Halil KILIÇ***, Didem Işık KARAGÖZ***, Mustafa NAMIDURU**

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, GAZİANTEP

**Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

***Gaziantep Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, GAZİANTEP

ÖZET

Enterobacteriaceae ailesinde, özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi (GSBL) yaygındır. Son yıllarda *Salmonella* cinsinde de GSBL üretimi bildirilmekte olup, zamanla yaygınlaşıp, arttığı vurgulanmaktadır. Bu çalışmada hastanemizden kan kültürlerinden izole edilen *Salmonella* cinsi bakterilerde GSBL enzimi üretiminin ve tigesiklinin *Salmonella* izolatlarına in-vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Laboratuvarımıza Ocak-Kasım 2007 tarihleri arasında gönderilen kan kültürü örnekleri ile çalışılmıştır. Kan kültürleri örnekleri BacT-Alert (bioMerieux) tam otomatik kan kültürü cihazında izlenmiştir. Belirtilen süre içinde takip edilen 3602 kan kültürü örneğinin 56'sından (% 1.6) *Salmonella* spp. izole edilmiştir. İzole edilen bakterilerin tanımlanması Vitek2 (bioMerieux) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi ve klasik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. İzolatların GSBL enzimi oluşturması çift disk sinerji testi ile araştırılmıştır. E test (AB Biodisk) stripleri kullanılarak tigesiklin MİK değeri bulunmuştur. İzole edilen 56 *Salmonella* suşunun 27'si (% 48) *S.typhi*, 17'si (% 30) *S.paratyphi A* ve 12'si (% 21) *Salmonella* spp. olarak tanımlanmıştır. En yüksek direnç ampisiline bulunmuş, suşların % 34'ünde dirence rastlanmıştır. Seftriakson, aztreonam, siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol, kloramfenikol ve amikasinine karşı dirence rastlanmamıştır. Çalışılan izolatların hiçbirinde GSBL saptanmamıştır. İki (% 4) izolatta tigesiklin direncine rastlanmıştır. Tigesiklin için MİK₅₀ 0.25 µg/ml ve MİK₉₀ 1.0 µg/ml olarak bulunmuştur. Hastanemizden izole edilen *Salmonella* suşlarında GSBL enzimi üretiminin sorun olmadığı, tigesiklinin *Salmonella* suşlarına in-vitro olarak oldukça etkili olduğu ve alternatif tedavi seçenekleri arasında düşünülebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: GSBL, kan kültürü, *Salmonella* spp., tigesiklin

SUMMARY

Investigation the In Vitro Activity of Tigecycline for and the Production of Extended-spectrum Beta-lactamases in *Salmonella* Strains Isolated from Blood Cultures

Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production is common in members of family *Enterobacteriaceae*, especially in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. In the recent years, ESBL production in *Salmonella* isolates are also reported and it is emphasized that *Salmonella* spp. expressing ESBL continues to increase and become widespread. This study was performed with the aim of investigating ESBL production and in vitro activities of tigecycline in *Salmonella* strains isolated from blood cultures. Blood culture samples, sent to our laboratory from January 2007 to November 2007, were incubated in a continuous monitoring BacT/Alert 3D System (bioMerieux). In 56 (1.6 %) of the 3602 blood culture samples *Salmonella* strains were isolated. Isolated bacteria were identified by automated Vitek2 (bioMerieux) microbial identification system. The antibiotic susceptibility of the isolates was determined by disk diffusion method. Isolates were examined for ESBL by double disk synergy test. By using E test (AB Biodisk) strips, MIC values of tigecycline were detected. Twenty-seven (48 %) of 56 *Salmonella* strains were identified as *S.typhi*, 17 (30 %) as *S.paratyphi A* and 12 (21 %) as *Salmonella* spp. Nineteen strains (34 %) were found resistant to ampicillin, 7 (13 %) to amoxicillin-clavunate, 10 (18 %) to nalidixic acid, 12 (21 %) to tetracycline, and 2 (4 %) to gentamicin. No resistance was detected for the other tested antibiotics (ceftriaxone, aztreonam, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfomethoxazole, chloramphenicol and amikacin). The presence of ESBL was detected in none of the isolates. Tigecycline resistance was detected in 2 (4 %) isolates. MIC₅₀ value of tigecycline was found as 0.25 µg/ml and MIC₉₀ as 1.0 µg/ml. It was understood that ESBL production in *Salmonella* strains isolated in our hospital is not a problem for the time being. The results showed tigecycline was quite effective against *Salmonella* strains and could be considered as an alternative treatment choice in the treatment of *Salmonella* infections.

Keywords: blood culture, ESBL, *Salmonella* spp., tigecycline

Yazışma adresi: Yasemin Zer. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarı, GAZİANTEP

Tel.: (0342) 360 60 60/77373, GSM: (0533) 668 17 95

e-posta: yaseminzer@hotmail.com

Alındığı tarih: 11.09.2008, revizyon kabulü: 13.11.2008

*XII. International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology'de bildiri olarak sunulmuştur (05-09 Ağustos 2008, İstanbul).

GİRİŞ

Gram negatif bakterilerde beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı geliştirilen en önemli direnç mekanizması, beta-laktamaz enzimi üretimidir. Sayıları 350'yi aşan beta-laktamazlar, birçok beta-laktam grubu antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getirir⁽⁴⁾. Geniş spektrumlu sefalosporinler 1980'li yıllardan itibaren kullanıma girmiş ve yaygın kullanımı, bakterilerin yeni direnç mekanizmaları geliştirmesine sebep olmuştur. Direnç gelişen antibiyotikler içerisinde "oksiimino aminotiozil sefalosporinler" (sefotaksim, seftriakson ve seftazidim) ve aztreonam başta gelmektedir⁽³⁾. Bu antibiyotiklerin etki spektrumunun genişliği nedeni ile bunların hidrolizine yol açan beta-laktamazlara "genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar" (GSBL) denmiştir⁽¹⁾. Bu GSBL'ler enterik Gram negatif bakterilerin klasik plazmid kökenli beta-laktamazları olan SHV-1, TEM-1 ve TEM-2'den köken almış olup, bu enzimlerdeki 1-4 aminoasit değişikliği ile oluşmuştur^(3,8).

Kan dolaşımı infeksiyonlarına yol açan *Salmonella* izolatlarında son yıllarda direnç artışı dikkat çekici boyuta ulaşmıştır. Bu sebeple direnç oranlarının takibi daha anlamlı hale gelmiştir. Direnç mekanizmalarından biri olan GSBL varlığı *Salmonella* cinsi bakterilerde de ilk kez 1988 yılında bildirilmiş, sonraki yıllarda da yaygınlaştığı görülmüştür^(2,8,22).

Bu çalışma hastanemizde sistemik *Salmonella* infeksiyonu olan hastaların kan kültürlerinden izole edilen suşların antibiyotik duyarlılıklarının ve GSBL oluşturup oluşturmadıklarının belirlenmesi amacı ile yapılmıştır. Ayrıca *Salmonella*'lara karşı tigesiklinin in-vitro etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına Ocak-Kasım 2007 tarihleri arasında gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *Salmonella* suşları ile çalışılmıştır. Kan kültürü örnekleri BacT-Alert 3D tam otomatik kan kültürü cihazında takip edilmiştir. Üreme olan örneklerden izole edilen

bakteriler klasik yöntemler ve Vitek2 tam otomatik bakteri tanımlama sistemi ile tanımlanmıştır. *Salmonella* olarak tanımlanan mikroorganizmaların *Salmonella* polivalan antiserum (Bio-Rad) ile serolojik doğrulaması da yapılmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile yapılmış, ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, nalidiksik asit, tetrasiklin, seftriakson, gentamisin, amikasin, siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol, aztreonam ve kloramfenikol duyarlılıkları test edilmiştir.

Çift disk sinerji testi (ÇDST): GSBL enziminin varlığı ÇDST ile araştırılmıştır. ÇDST'de disk difüzyon yönteminin standartları kullanılmıştır. *Salmonella* suşları ekilen Mueller-Hinton agarının merkezine amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg) diski ve bu diskin etrafına merkezden merkeze uzaklıkları 20 mm olacak şekilde seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg), seftazidim (30 µg) ve aztreonam (30 µg) diskleri yerleştirilmiştir. Plaklar 24 saat süreyle 35°C'de inkübe edilmiştir. Disklerden herhangi birinin inhibisyon zonunun amoksisilin-klavulanik asit diski-ne bakan kısmında genişleme olması GSBL pozitifliği olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada *E.coli* ATCC 25922 suşu kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

E test: İzole edilen *Salmonella* suşlarına karşı tigesiklin etkinliği tigesiklin E test (AB Biodisk) stripleri ile araştırılmıştır. Bakterilerden 0.5 McFarland bulanıklığına eş süspansiyonlar hazırlanarak Mueller-Hinton agar besiyeri üzerine ekilmiş, E test stripleri yerleştirilmiştir. Plaklar 24 saat 37°C'de inkübe edildikten sonra MİK değerleri okunmuştur. Bulunan MİK değerleri ≥ 8 µg/ml dirençli, 4-6 µg/ml orta derecede duyarlı ve ≤ 2 µg/ml duyarlı olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Laboratuvarımıza Ocak-Kasım 2007 tarihleri arasında 3602 kan kültürü örneği gönderilmiştir. Bu örneklerin 936'sında (% 26) anlamlı üreme saptanmıştır. Üreme olan 936 örneğin 56'sından (% 6) *Salmonella* cinsi bakteri izole edilmiştir. *Salmonella* izole edilen hastaların 32'si

(% 57) kadın, 24'ü (% 43) erkek hasta olmuş, yaşları 10-66 arasında bulunmuştur.

İzole edilen 56 *Salmonella* cinsinin 27'si (% 48) *S.typhi*, 17'si (% 30) *S.paratyphi A* ve 12'si (% 21) *Salmonella* spp. olarak tanımlanmıştır.

Suşların antibiyotik dirençleri tablo'da gösterilmiştir.

Tablo. *Salmonella* izolatlarında antibiyotiklere direnç [n (%)].

Antibiyotik	S.typhi n:27	S.paratyphi A n:17	Salmonella spp. n:12	Toplam n:56
Ampisilin	11 (41)	5 (29)	3 (25)	19 (34)
Amoksisilin-klavulanik asit	5 (19)	1 (6)	1 (8)	7 (12.5)
Nalidiksik asit	7 (26)	1 (6)	2 (17)	10 (18)
Tetrasiklin	7 (26)	3 (18)	2 (17)	12 (21)
Seftriakson	0	0	0	0
Gentamisin	1 (4)	1 (6)	0	2 (4)
Amikasin	0	0	0	0
Siprofloksasin	0	0	0	0
Trimetoprim-sülfametoksazol	0	0	0	0
Aztreonam	0	0	0	0
Kloramfenikol	0	0	0	0
Tigesiklin	1 (4)	0	1 (8)	2 (4)

İzolatların hiçbirinde GSBL saptanmamıştır. İki (% 4) izolatta tigesiklin direncine rastlanmıştır. Tigesiklin için MİK₅₀ 0.25 µg/ml ve MİK₉₀ 1.0 µg/ml olarak bulunmuştur. Tigesikline direnç saptanan iki izolattan biri *S.typhi*, biri de *Salmonella* spp. olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Salmonella'lar farklı klinik tablolara sebep olan *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilerdir. Asemptomatik gastrointestinal taşıyıcılık, gastroenterit, tifo veya paratifo ve lokal organ infeksiyonlarına sebep olabilmektedirler⁽⁶⁾. Son yıllarda *Salmonella* serotiplerinde antimikrobiyallere direnç artışı bir çok merkezden bildirilmektedir. Bu sorunun en önemli nedeni ateşli olguların ampirik tedavisinde antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve hayvanlarda antimikrobiyal ajanların büyüme faktörü olarak subterapötik dozlarda uygulanmasıdır⁽¹¹⁾. Geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli *S.typhi* dışı *Salmonella* suşlarının hayvanlardan orijin aldığı gösterilmiştir⁽¹²⁾.

Kan kültürü, sistemik salmonellozların tanısında kullanılan duyarlı bir yöntemdir. Çalışmamızda üreme olan kan kültürü örneklerinin % 6'sından *Salmonella* izole edilmiştir. Kan kültürü örneklerinden Yüce ve ark.⁽²⁴⁾ % 4, Sevim

ve ark.⁽¹⁷⁾ % 7 oranında *Salmonella* izole ettiklerini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda suşların en dirençli olduğu antibiyotik olarak ampisilin bulunmuş, suşların % 34'ünde direnç saptanmıştır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada ampisilin direnci, *S.typhi*'de % 12.5, *S.typhimurium*'da % 82.3 olarak bildirilmiştir. Tüm *Salmonella* suşları göz önüne alındığında ortalama direnç % 13.5-53 arasında olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾. Amoksisilin-klavulanik asit direnci % 2-53⁽⁷⁾, trimetoprim-sülfametoksazol direnci % 0-67^(9,16,18), kinolon direnci % 0^(9,15), kloramfenikol direnci % 0-4⁽⁷⁾ olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda bu antibiyotiklere direnç oranları sırası ile % 12.5, % 0, % 0, % 0'dır. Direnç oranlarımız ülkemizde yapılan benzer çalışmalardaki verilere benzer veya düşüktür. Bulmuş olduğumuz veriler, hastanemiz adına nispeten sevindiricidir.

Salmonella infeksiyonlarının tedavilerinde beta-laktam antibiyotikler sıklıkla kullanılmakta ve bu antibiyotiklere de yaygın olarak dirence rastlanmaktadır⁽³⁾. Direnç beta-laktamaz enzimleri ile oluşmaktadır⁽⁵⁾. Beta-laktamazlar içerisinde yer alan GSBL'lar klasik olarak bakterilerin tüm geniş spektrumlu sefalosporinler dahil beta-laktam antibiyotiklere ve aztreonama karşı direncinden sorumludur⁽¹⁰⁾. Bu enzimleri kodlayan plazmidler aynı zamanda beta-laktam dışı antibiyotiklere de direnç genleri taşıyabildiğinden başka grup antibiyotiklere de eş zamanlı dirence sıklıkla rastlanmaktadır⁽¹³⁾.

Salmonella suşlarında ilk kez 1980'li yılların sonuna doğru GSBL varlığı bildirilmiştir⁽⁴⁾. Daha sonra giderek yaygınlaştığı gözlenmiştir^(2,22). *Salmonella* suşlarında GSBL enzimi farklı coğrafik bölgelerde farklı oranlardadır. Bir çalışmada kan izolatu *Salmonella* suşlarında GSBL oranı % 3-27 olarak bulunmuştur⁽²³⁾. Ülkemizde *Salmonella* serotipleri arasında GSBL üretimine en sık *S.typhimurium*'da rastlanmaktadır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada, 620 *Salmonella* izolatının % 1'inde GSBL üretimi bildirilmiş ve bu GSBL'lerin TEM tipi ve CTX-M-3 olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾. Ayrıca Türkiye'de PER-1 ve SHV-12 GSBL'ler de gösterilmiştir^(7,21). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda *Salmonella*'larda GSBL oranı % 0-29 oranında bildirilmiştir^(9,15,19). Çalışmamızda ise suşlarımızın hiçbirinde GSBL

varlığı gösterilmemiştir. Direnç genlerinde dağılımın bölgeden bölgeye hatta aynı hastanedeki birimler arasında bile farklı olduğu göz önüne alınırsa bu veri, hastanemiz açısından olumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Tigesiklin (GAR 936) minoksiklinin sentetik derivativesi olan bir antimikrobiktir. Bakterilerin 30S ribozomal alt ünitesine bağlanarak, aminoasil transfer RNA'nın hedefine girişini engelleyerek protein sentezini inhibe edip bakterisit etki göstermektedir⁽²⁰⁾. Tetrasiklin direncinden sorumlu genetik mekanizmalara (eflüks mekanizmaları ve ribozomal korunma yolu ile) dirençlidir^(14,20). Tigesiklin ABD'de 2005 yılında bazı tedavi protokolleri için FDA onayı almış olup, ülkemizde de 2008 yılının ortalarından itibaren yine belirli protokollerde kullanılmak üzere Sağlık Bakanlığı onayını almıştır. Henüz klinik kullanıma yeni başlanan tigesiklinin direnç verilerine baz oluşturması açısından, bu çalışmada *Salmonella*'lar üzerine in-vitro etkinliği araştırılmıştır. Nathwani⁽¹⁴⁾ tigesiklin üreticisi Wyeth firmasının verilerine dayanarak *Salmonella* spp. için tigesiklin MİK₅₀ değerini 0.5 µg/ml ve MİK₉₀ değerini 1.0 µg/ml olarak bildirmiştir. Zhang ve ark.⁽²⁵⁾ bu değerleri sırası ile 0.125 µg/ml ve 0.25 µg/ml olarak bulmuş ve dirençli suş bildirmemişlerdir. Çalışmamızda MİK₅₀ 0.25 µg/ml ve MİK₉₀ 1.0 µg/ml olarak bulunmuş, iki *Salmonella* suşunda da dirence rastlanmıştır. Tigesiklinin in-vitro olarak *Salmonella*'lar üzerine oldukça etkili olduğu, bu verinin in-vivo olarak da araştırılmasının faydalı olacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Akova M: Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var!, ANKEM Derg 2004;18(2):98-103.
2. Batchelor M, Hopkins K, Threlfall EJ: bla(CTM-M) genes in clinical *Salmonella* isolates recovered from humans in England and Wales from 1992 to 2003, Antimicrob Agents Chemother 2005;49(4):1319-22.
3. Bradford PA: Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this import threat, Clin Microbiol Rev 2001;14(4):933-51.
4. Bush K: New beta-lactamases in gram negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy, Clin Infect Dis 2001;32(7):1085-9.
5. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure, Antimicrob Agents Chemother 1995;39(6):1211-33.
6. Erdem B: *Salmonella* türleri, "Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji " kitabında s.1586-97, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul (2002).
7. Gülay Z: Gram negatif çomaklardan antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası, ANKEM Derg 2005;19(2):66-77.
8. Hammami A, Arlet G, Redjeb BS et al: Nosocomial outbreak of acute gastroenteritis in a neonatal intensive care unit in Tunisia caused by multiply drug resistant *Salmonella* wien producing SHV-2 beta-lactamase, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10(8):641-6.
9. Kilic D, Tulek N, Tuncer G, Doganci L, Willke A: Antimicrobial susceptibilities and ESBL production rates of *Salmonella* and *Shigella* strains in Turkey, Clin Microbiol Infect 2001;7(6):341-2.
10. Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, Clin Microbiol Rev 1995;8(4):557-84.
11. Miller SI, Pegues DA: *Salmonella* species, including *Salmonella typhi*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. baskı" kitabında s. 2344-63, Churchill Livingstone, New York (2000).
12. Miriagou V, Tassios PT, Legakis NJ, Tzouveleki LS: Expanded-spectrum cephalosporin resistance in non-typhoid *Salmonella*, Int J Antimicrob Agents 2004;23(8):547-55.
13. Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis JS: Extended-spectrum beta-lactamases: Epidemiology, detection and treatment, Pharmacotherapy 2001;21(8): 920-8.
14. Nathwani D: Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning, Int J Antimicrob Agents 2005;25(3):185-92.
15. Ötkün M, Erdem B, Akata F et al: Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles of *Salmonella typhimurium* isolates in Turkey, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20(3):206-9.
16. Özgüneş N, Üçışık AC, Yazıcı S, Ceylan N, Gündeş S, Ceylan T: 1992-1993 yıllarında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji

- Laboratuvarında izole edilen Salmonella, Shigella suşları ve antibiyotik duyarlılıkları, Göztepe Tıp Derg 1995;10(4):208-10.
17. Sevim S, Öztürk Ş, Çoşkun A, Özgenç O, Avcı M: Bactec kan kültür sistemi ile izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi, İnfeksiyon Derg 2007;21(3):135-40.
 18. Sümerkan B, İnan M, Çağlayangil A, Aygen B, Doğanay M: Klinik örneklerden izole edilen Salmonella'ların in vitro antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, Mikrobiyol Bül 1994;28(1):21-6.
 19. Şenses Z, Baysallar M, Aydoğan H, Üsküdar Güçlü A, Doğanç L: Kan ve dışkı örneklerinden izole edilen Salmonella ve Shigella izolatlarının antibiyotik dirençleri, Gülhane Tıp Derg 2007;49(3):141-6.
 20. Ulusoy S: Tigesiklin, ANKEM Derg 2006;20(Ek 2):117-9.
 21. Vahapoğlu H, Hall LCM, Mulazimoğlu L, Dodanlı S, Yildirim I, Livermore DM: Resistance to extended-spectrum cephalosporins caused by PER-1 beta-lactamase in Salmonella typhimurium from Istanbul, Turkey, J Clin Microbiol 1995;4(4):3:294-9.
 22. Weill FX, Perrier-Gros-Claude JD, Demartin M, Coignard S, Grimont PA: Characterization of extended-spectrum-beta-lactamase (CTX-M-15) producing strains of Salmonella enterica isolated in France and Senegal, FEMS Microbiol Lett 2004;238(2):353-8.
 23. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N: Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pasific region, Clin Infect Dis 2001;32(2):94-103.
 24. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS: Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2005;19(1):17-21.
 25. Zhang YY, Zhou L, Zhu DM et al: In vitro activities of tigecycline against clinical isolates from Shanghai, China, Diagnostic Infect Dis 2004;50(4):267-81.