

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ SIKLIĞI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PATERNLERİ*

Derya SAĞLAM¹, Süleyman DURMAZ¹, Hüseyin KILIÇ¹, Mustafa Altay ATALAY¹,
Barış Derya ERÇAL², Şule ŞARLI³, Duygu PERÇİN¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

²Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, KAYSERİ

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) direnci plazmidler aracılığıyla türler arasında aktarılabilen hastanelerde salgınlar oluşturabilmekte, tedavilerin yetersiz kalmasına ve hastaların hastanede yatış sürelerinin uzamasına ve mortalite oranlarının yükselmesine yol açabilmektedir. Bu çalışmada, 2009 yılında kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının GSBL üretme sıklığı ve GSBL üreten ve üretmeyen suşlar arasında antibiyotik duyarlılığı farklılıklarının saptanması amaçlanmıştır. İzole edilen 95 *E.coli* suşunun 37'sinde (% 39) GSBL varlığı saptanmıştır. GSBL oluşturma kadınlar elde edilen suşlarda erkeklerden, çocuklardan elde edilenlerde erişkinlerden, yoğun bakımdan elde edilenlerde servislere elde edilenlere göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). İmipenem, meropenem ve ertapenem bütün suşlara etkili bulunmuştur. GSBL pozitif *E.coli* suşlarında tedavide kullanılan antibiyotiklere direnç oranının, GSBL negatif suşlara oranla anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, *Escherichia coli*, GSBL, kan kültürü

SUMMARY

The Frequency of Extended-spectrum Beta-lactamases and Antibiotic Resistance Patterns in *Escherichia coli* Strains Isolated from Blood Cultures

Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) resistance can be transferred by plasmids between species and related to epidemics in hospitals, inadequate treatment, prolonged hospital stay and increased mortality rates. The aim of the present study was to determine the frequency of ESBL production in *E.coli* strains isolated from blood cultures and the differences in antibiotic susceptibility of ESBL producing and nonproducing strains. ESBL production was determined in 37 (39 %) of 95 *E.coli* strains. ESBL production was found higher in strains isolated from women comparing with men, in strains isolated from children comparing with adults, in strains isolated from intensive care units comparing with clinics. Imipenem, meropenem and ertapenem were found to be effective in all strains. The rates of resistance to antibiotics that used in treatment were found significantly higher in ESBL positive *E.coli* strains when compared with ESBL negative *E.coli* strains.

Keywords: antibiotic resistance, blood culture, ESBL, *Escherichia coli*

Son yıllarda antibiyotiklere giderek artan direnç sorunu tüm dünyayı tehdit etmektedir. Beta-laktamaz enzim üretimi beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek inaktif hâle getiren,

başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün en önemli direnç mekanizmalarından biridir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), oksimino sefalosporinlere

İletişim adresi: Süleyman Durmaz, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ
GSM: (0505) 428 31 73

e-posta: dr_suleyman111@hotmail.com

Alındığı tarih: 27.09.2011, yayına kabul: 25.11.2011

*26. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.46 (18 Mayıs-22 Mayıs 2011, Kızılağaç-Manavgat)

(sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefuroksim ve sefepim) ve monobaktamlara (aztreonam) dirence neden olurken, sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) veya karbapenemlerde dirence neden olmazlar^(7,16). İn-vitro ortamda rutin duyarlılık testleri ile penisilinlere, geniş spektrumlu sefalosporinlere ve monobaktamlara duyarlı bulun-salar da klinik olarak dirençlidirler ve bu şekilde rapor edilmelidirler^(4,7). GSBL *Enterobacteriaceae* ailesi içinde en sık *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'de bulunur. Klinik izolatlarda bu güne kadar en az 500 tip beta-laktamaz saptanmıştır. Bunların yaklaşık 150-200'ü GSBL olup plazmidik özellikleri nedeniyle bakteriler arasında transfer edilebilirler⁽⁶⁾. *E.coli*'nin hastane infeksiyonu etkeni olarak sıklığı artmakta ve genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduğundan tedavide güçlüklerle karşılaşmaktadır⁽¹⁸⁾.

GSBL 1980-1990 yılları arasında *K.pneumoniae*'de daha fazla görülürken, 2000'li yıllarda *E.coli*'de giderek artarak öne geçmeye başlamıştır. GSBL üreten bakteriler çok ilaca dirençli olabileceğinden ampirik tedavileri başarısız olabilir⁽¹⁷⁾. Yapılan bir çalışmada *E.coli* bakteriyemilerinde GSBL üreten suşların neden olduğu infeksiyonların ölüm oranlarının dört kat arttığı gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Nozokomiyal ve toplum kaynaklı infeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlara yol açan GSBL üreten bakterilerin sıklıklarının düzenli olarak izlenmesi, antibiyotik direnç profilinin çıkarılması ampirik tedaviyi yönlendirmede ve tedavi başarısında önemli bir yol göstericidir.

Bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL sıklığı ile bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2009 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin çeşitli kliniklerinde yatan hastalardan gönderilen kan kültürlerinden izole edilen 95 *E.coli* suşu dahil edilmiştir. Tüm suşlar ardışık olarak ve farklı hastalardan izole edilmiştir. Kan kültürleri BacT/Alert3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültürü sisteminde beş gün inkübe edilmiştir. Bu süre içinde pozitif

üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama ve kanlı, EMB, çukulata besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Üreyen bakterilerin tanımlanması rutin mikrobiyolojik yöntemler ve Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) otomatize sistemiyle yapılmıştır. *E.coli* olarak tanımlanan suşlar çalışma yapılana kadar -70°C'de saklanmıştır. Suşların antibiyotiklere duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak amikasin (30 µg), piperasilin/tazobaktam (100/10 µg), trimetoprim/sülfametoksazol (1.25/23.75 µg), siprofloksasin (5 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg) ve ertapenem (10 µg) diskleri ile araştırılmıştır. GSBL varlığı çift disk sinerji testi (ÇDST) ve kombine disk testi (KDT) ile fenotipik olarak araştırılmış ve CLSI önerilerine göre yorumlanmıştır. Çift disk sinerji testinde CLSI önerileri doğrultusunda amoksisilin/klavulanik asit (AMC, 20/10 µg), sefotaksim (30 µg), seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefpodoksime (10 µg), aztreonam (30 µg) diskleri kullanılmıştır. Kombine disk testinde seftazidim (30 µg) ile seftazidim/klavulanik asit (30/10 µg) ve sefotaksim (30 µg) ile sefotaksim/klavulanik asit (30/10 µg) diskleri kullanılmıştır⁽⁴⁾. Kalite kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır. İstatistik hesaplamalar Ki-kare (χ^2) testi ile yapılmış ve $p \leq 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Kan kültürlerinden izole edilen toplam 95 *E.coli* suşunun 37'sinin (% 39) GSBL oluşturduğu, 58'inin (% 61) oluşturmadığı saptanmıştır. Hastaların 56'sı (% 59) erkek, 39'u (% 41) kadın olup, kadınlardan izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL görülme sıklığı, erkeklerden izole edilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Hastaların 80'i (% 84) erişkin, 15'i (% 16) çocuktur. Çocuk hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL görülme sıklığı erişkin hastalardakine göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Dahili, Cerrahi ve Pediatrik servislerden elde edilen 73 suşun 23'ü (% 32), bu kliniklerin yoğun bakım ünitelerinden elde edilen 22 suşun ise 14'ü (% 64) GSBL oluşturmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1). Yoğun bakım-

lar ve servislerin GSBL durumları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1. *E.coli* suşlarında cinsiyete, yaş gruplarına ve birimlere göre GSBL oluşturma.

	GSBL +		GSBL -	
	n	(%)	n	(%)
Cinsiyet				
Erkek (n:56)	16	(29)	40	(71)
Kadın (n:39)	21	(54)*	18	(46)
Yaş grubu				
Erişkin (n:80)	28	(35)	52	(65)
Çocuk (n:15)	9	(60)*	6	(40)
Birimler				
Servisler (n:73)	23	(32)	50	(68)
YB üniteleri (n:22)	14	(64)*	8	(36)

*Kadınlarda erkeklerle, çocuklarda erişkinlerle, YB ünitelerinde servislerle göre anlamlı yüksek GSBL pozitifliği ($p<0.05$).

Tablo 2. GSBL üreten suşların servislere göre dağılımı.

Servisler (n)	GSBL +	
	n	(%)
Dahili Yoğun Bakım (11)	6	55
Dahili Servisler (46)	17	37
Cerrahi Yoğun Bakım (4)	2	50
Cerrahi Servisler (21)	3	14
Pediyatri Yoğun Bakım (7)	6	86
Pediyatri Servisi (6)	3	50

* GSBL yüksekliği her YB ünitesinde servisine göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$).

İzole edilen suşların çeşitli antibiyotiklere direnç durumu Tablo 3’de gösterilmiştir. Çalışmamızda hiçbir suшта imipenem, meropenem ve ertapeneme direnç görülmezken diğer

antibiyotiklere direnç GSBL üreten suşlarda üretmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yalnızca çocuklarda siprofloksasine dirençte GSBL üreten suşlar ile üretmeyenler arasında fark görülmemiştir.

TARTIŞMA

Gram negatif enterik bakterilerde en önemli direnç mekanizması beta-laktamaz üretimi olup klinik izolatlarda bu güne kadar en az 500 tip beta-laktamaz saptanmıştır⁽⁶⁾. GSBL üreten bakterilerle olan infeksiyonlarda birçok antibiyotiklerin etkisiz kalabilmesi; mortalitede artışa ve ciddi ekonomik kayıplara neden olduğu için etkenin GSBL oluşturup oluşturmadığı bilinmelidir. *E.coli* suşlarında GSBL pozitifliğini araştıran çalışmalar dünyanın her yerinden bildirilmekte ve bu suşların sıklığı bölgeler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Ekonomik düzeyi ve sağlık hizmeti kalitesi daha düşük olan ülkelerde yapılan çalışmalarda GSBL oranı daha yüksek bulunmaktadır. Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalarda kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarındaki GSBL sıklığı % 22.5-36.8 arasında rapor edilmiştir^(1,5). Ülkemizde yapılmış olan çok merkezli HİTİT-2 çalışmasında GSBL sıklığı hastane kaynaklı *E.coli* suşlarında % 42.0 olarak bulunmuştur⁽⁸⁾. *E.coli* için GSBL varlığını Mumcuoğlu ve ark.⁽¹⁴⁾ % 20, Yetkin ve ark.⁽²⁶⁾ % 34.5, Uyanık ve ark.⁽²³⁾ % 44 olarak bulmuşlardır. GSBL prevalansı dünya çapında önemli bir problemdir. Latin Amerika’da % 45, Batı Pasifik

Tablo 3. GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarında antibiyotiklere direnç durumları.

Antibiyotik	GSBL + n: 37		GSBL - n: 58		p
	n	(%)	n	(%)	
Amikasin	4	(11)	0		< 0.05*
Amoksisilin/klavulanik asit	33	(89)	12	(21)	< 0.001*
Ampisilin	36	(97)	15	(26)	< 0.001*
Gentamisin	17	(46)	2	(3)	< 0.001*
Siprofloksasin	26	(70)	19	(33)	< 0.001**
Trimetoprim/sülfametoksazol	21	(57)	15	(26)	< 0.005*
Piperasilin/tazobaktam	22	(59)	7	(12)	< 0.001*
Ertapenem	0		0		-
İmipenem	0		0		-
Meropenem	0		0		-

*Hem erişkin hem çocuk suşlarında anlamlı, **sadece erişkin suşlarında anlamlı fark bulunmuştur.

bölgesinde % 25, Avrupa'da % 25 olduğu ve yıllar içerisinde dramatik olarak arttığı bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Ko ve ark.⁽¹⁰⁾ Kore'de bir üniversite hastanesinde, kan örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarındaki GSBL oranını % 14.8 bulmuşlardır. Çalışmamızda bulunan GSBL oranı; Türkiye'de 2003 ve sonrasını içeren çalışmalardaki GSBL oranları ile benzer, Latin Amerika'ya göre düşük, Avrupa, Batı Pasifik ve Kore'ye göre yüksek bulunmuştur.

GSBL üreten bakteriler, hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde daha sık görülmektedir. Villegas ve ark.⁽²⁴⁾ yoğun bakımlarda % 11.8, diğer ünitelerde % 8.4 GSBL pozitifliği bildirmişlerdir. Kurtaran ve ark.⁽¹²⁾ yoğun bakımlarda yatan hastaların üç yıllık bakteriyemi verilerine göre *E. coli* suşlarında GSBL üretim oranını % 33, Yılmaz ve ark.⁽²⁷⁾ yoğun bakımlardaki GSBL oranını % 56 bulmuşlardır. Çalışmamızda tüm yoğun bakımlar dikkate alındığında GSBL sıklığı % 64 olup diğer çalışmalardan yüksek bulunmuştur.

GSBL üretimi ve risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda Hyle ve ark.⁽⁹⁾, Calbo ve ark.⁽²⁾ yaş-cinsiyet farklığı ile GSBL üreten suşların sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. Mendelson ve ark.⁽¹³⁾ GSBL üreten suşların erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda GSBL üreten suşlar erişkin hastalarda % 35, pediatrik hastalarda % 60 olup çocuklarda GSBL üreten suşların oranı erişkinlerden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu durumun sebebi çocuk hastaların % 46'sının, erişkin hastaların % 18'inin yoğunbakımda yatan hastalar olması düşünülmüştür. GSBL üreten suşların sıklığı kadınlarda (% 54) erkek hastalara (% 29) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yoğunbakımlarda yatma açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan çalışmalara göre uzun süreli hastanede yatış, yoğunbakımlarda yatış, antibiyotik kullanım öyküsü, invazif işlemler uygulanması, alta yatan hastalıklar (malignite, kalp yetmezliği), geçirilmiş operasyon, düşük doğum ağırlıklı bebek, dekübit ülseri gibi risk faktörlerinin varlığı GSBL sıklığını artırmaktadır. Bu çalışmada risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmamıştır. Bu nedenle kadın ve erkek cinsiyet arasındaki bu farkın nedeni

açıklanamamıştır.

Hastanemizde bu çalışma ile aynı tarihler arasında bakteriyemi etkeni olarak izole edilen *K. pneumoniae* suşlarında GSBL oranı erişkin hastalarda % 48.5, çocuklarda % 60 bulunmuş olup bu sonuca göre erişkin hastalarda görülen GSBL sıklığı *K. pneumoniae* suşlarında belirgin yüksek, çocuk hastalarda aynı bulunmuştur. *K. pneumoniae* suşlarında GSBL oranı tüm yoğunbakımlar dikkate alındığında % 65, servislerde % 32 olup *E. coli* suşları ile benzer sonuçlar bulunmuştur.

GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, florokinolonlar ve aminoglikozidler, sefamisinler, karbapenemler kullanılabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda GSBL üreten suşlardaki antibiyotik direnç oranları GSBL üretmeyen suşlara göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durum GSBL üretiminden sorumlu genlerle diğer direnç genlerinin aynı plazmidlerle taşınmasına bağlıdır. Bu nedenle GSBL üreten suşlar aynı zamanda aminoglikozidler, trimetoprim/sülfametoksazol, kloramfenikol ve tetrasiklin gibi antibiyotiklere de dirençli olabilirler⁽¹⁷⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada florokinolon dirençli *E. coli* suşları arasında GSBL üretiminin, duyarlı suşlara göre belirgin olarak daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır⁽²¹⁾. Chen ve ark.⁽³⁾ GSBL negatif *E. coli* suşlarında siprofloksasin direncini % 26.7, GSBL pozitif suşlarda % 84.6 olarak bulmuştur. İtalya'da yapılan bir çalışmada ise GSBL pozitif *E. coli* suşlarında kinolon direnci % 92.3 iken, GSBL negatiflerde % 41.7 olarak bulunmuştur⁽²²⁾. Çalışmamızda GSBL üreten erişkin hastalara ait *E. coli* suşlarında siprofloksasin direnci % 82 iken GSBL üretmeyenlerde % 29 olarak bulunmuştur. Çocuk hastalarda muhtemelen kinolon kullanmamaya bağlı olarak kinolon direnci GSBL pozitif ve negatif suşlarında aynı (% 33) bulunmuştur. Erişkin ve çocuklardan izole edilen *E. coli* suşları arasında kinolona direnç erişkinlerden izole edilenlerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Türk MYSTIC 2007 çalışmasında GSBL pozitif *E. coli* suşlarında piperasillin/tazobaktam direnç oranı % 21.6 olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda GSBL üreten suşlarda piperasillin/tazobaktam direnci erişkin hastalarda % 25, çocuklarda % 66.7 iken GSBL üretme-

yen suşlarda erişkin hastalar için % 10 bulunmuştur. Çocuklardaki GSBL üretmeyen suşlarda piperasilin/tazobaktam direnci görülmemiştir. Karbepenem dirençli *E.coli* suşları bildirilmesine rağmen çalışmamızda izole edilen suşların hepsinin karbepenemlere duyarlı bulunması hastanemiz açısından sevindiricidir.

Sonuç olarak hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL üretimi özellikle pediatri ve yoğun bakım sevislerinde yatan hastalarda ve kadınlarda yüksek oranda bulunmuştur. Pediatri ve erişkin hastalar arasında GSBL görülme sıklığındaki farkın pediatri hastalarının yoğunbakımda daha fazla oranda yatmasına bağlansa da cinsiyetler arasındaki fark bu yolla açıklanamamıştır. Bu yüzden hastanemizde GSBL sıklığını etkileyen risk faktörlerinin araştırılmasına yönelik klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sonuçlar hastanemizde etkili sürveyans çalışmalarının planlanmasını, antibiyotik kullanımında ve hasta izolasyon önlemlerinde daha dikkatli olunmasını vurgulamıştır.

KAYNAKLAR

1. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı, *ANKEM Derg* 2008;22(4): 175-82.
2. Calbo E, Romani V, Xercavins M et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases, *J Antimicrob Chemother* 2006;57(4): 780-3.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl035>
PMid:16492721
3. Chen WY, Jang TN, Huang CH, Hsueh PR. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections at a medical center in Taiwan: results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) 2002-2006, *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42(4):317-23.
PMid:19949755
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement (M 100-S18), CLSI, Wayne PA (2008).
5. Çolakoglu Ş, Turunç T, Aışkan H, Demiroğlu YZ, Timurkaynak F, Arslan H. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılığı, "Gür D (ed): 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri" Program ve Özet Kitabı s.220-1, Türk Mikrobiyol Cem yayını No: 57, İstanbul (2008)
6. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, *J Hosp Infect* 2009;73(4):345-54.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.021>
PMid:19596491
7. Farber J, Moder KA, Layer F, Tammer I, König W, König B. Extended-spectrum beta-lactamase detection with different panels for automated susceptibility testing and with a chromogenic medium, *J Clin Microbiol* 2008;46(11):3721-7.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00777-08>
PMid:18845821 PMCID:2576589
8. Gür D, Hascelik G, Aydın N et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007, *J Chemother* 2009;21(4):383-9.
PMid:19622455
9. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species, *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1317-24.
<http://dx.doi.org/10.1086/429239>
PMid:15825035
10. Ko KS, Lee MY, Song JH et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated in Korean hospitals, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61(4):453-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.03.005>
PMid:18482815
11. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B, Turkish MYSTIC Study Group. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(4):453-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.06.016>
PMid:17888609
12. Kurtaran B, Candevir A, Tasova Y, Kibar F. Hospital-acquired bloodstream infections in cancer patients between 2005-2007 in a Turkish University Hospital, *Arch Clin Microbiol* 2010; 1(2):4-8.
13. Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D,

- Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(1):17-22.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-004-1264-8>
PMid:6756909
14. 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(1):9-11
15. Öztürk R, Esen Ş, Vahaboğlu H. Çok ilaca dirençli gram negatif çomaklar, *ANKEM Derg* 2008;22(Ek 2):27-45.
16. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(Suppl 1):S17-29.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02390681>
PMid:6756909
17. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern, *Lancet Infect Dis* 2008;8(3):159-66.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0)
18. Procop GW, Tuohy MJ, Wilson DA, Williams D, Hadziyannis E, Hall GS. Cross-class resistance to non-beta-lactam antimicrobials in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Am J Clin Pathol* 2003;120(2):265-7.
<http://dx.doi.org/10.1309/BWQKWB2WN6W5X1CC>
19. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge, *Clin Infect Dis* 2006;43(11):1407-14.
<http://dx.doi.org/10.1086/508877>
PMid:17083012
20. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı ve antimikrobiyal direnç paternleri, I. Klimud Kongresi, Poster no.028, Antalya (2011).
21. Tolun V, Kucukbasmaci O, Torumkuney-Akbulut D, Catal C, Ang-Kucuker M, Ang O. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(1):72-5.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00723.x>
PMid:14706090
22. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T et al: Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies, *J Infect* 2009;58(4): 299-307.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.02.002>
PMid:19272650
23. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karamiş M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2010;24(2):86-91.
24. Villegas MV, Correa A, Perez F et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;49(3):217-22.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.03.001>
PMid:15246513
25. 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 Pacific region, *Clin Infect Dis* 2001;32(2):94-103.
<http://dx.doi.org/10.1086/320182>
PMid:11320450
26. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*’lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı, *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2006;13(3):147-50.
27. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri, *ANKEM Derg* 2010;24(1):12-9.