

HASTANE KAYNAKLI *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA* SUŞLARININ ERTAPENEM VE DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIĞI*

Özlem GÜZEL TUNÇCAN, Derya TOZLU KETEN, Murat DİZBAY, Kenan HİZEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, ANKARA

ÖZET

Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif ve negatif *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarında ertapenem duyarlılığını saptamak ve imipenem, meropenem ve diğer antibiyotik duyarlılıklarıyla karşılaştırmak amaçlanmıştır. Ağustos 2007- Şubat 2008 tarihleri arasında hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında, imipenem, meropenem ve ertapenemin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) düzeyleri E-test ile (AB Biodisk, Solna, İsveç), diğer antibiyotiklerin duyarlılıkları ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. GSBL aktivitesi ise sefotaksim/sefotaksim-klavulanat kullanılarak E test yöntemiyle çalışılmıştır. Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen 58'i *E.coli*, 37'si *Klebsiella* olmak üzere toplam 95 suş çalışmaya alınmıştır. *E.coli* suşlarının 22'si (% 38), *Klebsiella* suşlarının 12'si (% 32) GSBL pozitif olarak saptanmıştır. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında karbapenemlere direnç saptanmamıştır. Meropenem ve ertapenemin MİK düzeyleri birbirleriyle karşılaştırılabilir düzeylerde iken, imipenem MİK düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle GSBL pozitif bakterilerde karbapenem dışı diğer antibiyotiklere direnç oranları yüksek olarak saptanmıştır. Ülkemizde yeni klinik kullanıma girmiş olan ertapenem, in-vitro olarak GSBL pozitif suşlar da dahil olmak üzere nozokomiyal *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarına diğer karbapenemler kadar etkili olarak saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: ertapenem, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, nozokomiyal suşlar

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of Ertapenem Comparing with other Antibiotics against Nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella* Strains

In this study, it was aimed to determine in vitro activity of ertapenem against nosocomial extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing and non-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* strains, and to compare its activity with other antibiotics. The strains were collected from various nosocomial infections between August 2007 and February 2008. Minimum inhibitory concentration (MIC) of the isolates were determined for imipenem, meropenem and ertapenem by the E-test method (AB, Biodisk, Solna, Sweden). The antimicrobial susceptibility of other antibiotics were tested by Kirby-Bauer disk diffusion method. ESBL production were detected using cefotaxim/cefotaxim-clavulanate E-test strip. In the study, total 95 (58 *E.coli*, 37 *Klebsiella* spp.) nosocomial isolates were enrolled. The ESBL production was found in 22 (38 %) of *E.coli* and in 12 (32 %) of *Klebsiella* strains. Resistance to carbapenems was not detected. Our results revealed that meropenem and ertapenem MIC levels were comparable, and lower than imipenem MIC levels. Resistance rates to other antibiotics were higher among ESBL-producing *E.coli* and *Klebsiella* strains. Ertapenem, recently introduced in clinical use in Turkey, is as active as the other carbapenems in vitro against nosocomial *E.coli* and *Klebsiella* strains including ESBL producing strains.

Keywords: ertapenem, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, nosocomial strains

Yazışma adresi: Özlem Güzel Tunçcan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, 06510, ANKARA
Tel.: (0312) 202 54 32
e-posta: oguzel@gazi.edu.tr

Alındığı tarih: 02.06.2008, revizyon kabulü: 16.10.2008

*23.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.12 (28 Mayıs-01 Haziran 2008, Çeşme, İzmir)

GİRİŞ

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten çoklu ilaca dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarına bağlı infeksiyonlar giderek artmaktadır. Bu infeksiyonların tedavisinde karbapenemler sık olarak kullanılmaktadır⁽¹⁴⁾. İmipenem ve meropenem klinik uygulamada en sık kullanılan karbapenem grubu ilaçlardır. Yakın zamanda klinik uygulamaya giren ertapenem de tedavi seçenekleri arasına girmiştir.

Ertapenem uzun etkili, daha yüksek konsantrasyon ve hızlı aktivite sağlayan geniş spektrumlu 1β-metil parenteral karbapenemdir. Ertapenem Gram pozitiflere, GSBL üreten suşlar dahil olmak üzere Gram negatif enterik çomaklara ve anaerop mikroorganizmalara (nozokomiyal olmayan) etkilidir. Ancak *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, metisilin dirençli stafilkoklar ve enterokoklara etkili değildir. İntraabdominal ve pelvik infeksiyonlar, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, toplumdaki kazanılmış pnömoni ve komplike üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabilir. Ertapenem minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) düzeyleri Gram negatif bakterilerde imipenemden daha düşük iken, Gram pozitiflerde daha yüksektir⁽²⁴⁾. Ertapenem, günde tek doz ve intramüsküler kullanımı nedeniyle ardışık tedavide kullanılabilmesinin yanı sıra ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT) şeklinde de kullanılabilme imkanı sağlamaktadır⁽²³⁾.

Bu çalışmada, hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen GSBL pozitif ve negatif *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında ertapenem duyarlılığını saptamak ve imipenem, meropenem ve diğer antibiyotiklerin duyarlılıklarıyla karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ağustos 2007 - Şubat 2008 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden ardışık olarak nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilmiş 58 *E.coli* ve 37 *Klebsiella* suşu yer almıştır. Her bir hasta için sadece bir izolat çalış-

maya alınmıştır. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında imipenem, meropenem, ertapenem MİK düzeyleri E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) yöntemi ile, diğer antibiyotiklere duyarlılık ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterleri dikkate alınarak belirlenmiştir⁽⁵⁾. İmipenem ve meropenem MİK düzeyleri ≥ 16 µg/mL üzerindeki suşlar dirençli, ≤ 4 µg/mL olanlar duyarlı; ertapenem için < 2 µg/mL olan suşlar duyarlı, 2-4 µg/mL arası olanlar orta duyarlı, ≥ 8 µg/mL olanlar ise dirençli olarak kabul edilmiştir.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz aktivitesi ise sefotaksim/sefotaksim-klavulanat E-test stribi kullanılarak araştırılmıştır. 0.5 McFarland standardına uygun hazırlanan bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton besiyerlerine eküvyonla ekilmiştir. Ekim yapılan plaklara sefotaksim/sefotaksim-klavulanik asit E-test şeridi yerleştirilmiştir. 35°C'de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra, sefotaksim MİK değerinin, sefotaksim/klavulanik asit MİK değerinden en az 8 kat fazla olması veya arada üreme olmayan zon bulunması GSBL pozitif, aksi ise GSBL negatif olarak kabul edilmiştir. Standart suş olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada yer alan 58'i *E.coli* ve 37'si *Klebsiella* olan 95 suşun 42'si (% 44) idrar, 27'si (% 28) endotrakeal aspirat, 13'ü (% 14) kan ve 13'ü (% 14) yara yeri örneklerinden elde edilmiştir.

E.coli ve *Klebsiella* suşları için en düşük MİK düzeyleri sırasıyla meropenem, ertapenem ve imipenem için saptanmıştır. Meropenem ve ertapenem MİK düzeyleri birbirleriyle karşılaştırılabilir düzeylerde iken, imipenem MİK düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Suşların imipenem, meropenem ve ertapenem için MİK düzeyleri tablo 1'de verilmiştir.

E.coli suşlarının 22'sinde (% 38), *Klebsiella* suşlarının 12'sinde (% 32) GSBL aktivitesi pozitif olarak saptanmıştır. GSBL pozitif ve negatif suşlar arasında imipenem, meropenem ve ertapenem MİK düzeyleri birbirine yakın saptanmıştır. Ancak GSBL pozitif suşlar arasında diğer antibi-

yotiklere direnç oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. GSBL pozitif ve negatif *E.coli* ve *Klebsiella* suşları için karbapenem MİK düzeyleri ($\mu\text{g/mL}$).

Suşlar (n)/Antibiyotik	MİK sınırları	MİK ₅₀	MİK ₉₀	
<i>E.coli</i> (22) GSBL pozitif	İmipenem	(0.094-0.5)	0.19	0.19
	Meropenem	(0.006-0.23)	0.032	0.047
	Ertapenem	(0.004-0.5)	0.012	0.064
<i>E.coli</i> (36) GSBL negatif	İmipenem	(0.094-0.5)	0.125	0.25
	Meropenem	(0.006-0.23)	0.023	0.047
	Ertapenem	(0.004-0.5)	0.012	0.094
<i>Klebsiella</i> (12) GSBL pozitif	İmipenem	(0.094-0.19)	0.19	0.19
	Meropenem	(0.006-0.064)	0.023	0.047
	Ertapenem	(0.006-0.125)	0.023	0.064
<i>Klebsiella</i> (25) GSBL negatif	İmipenem	(0.094-0.19)	0.125	0.19
	Meropenem	(0.006-0.064)	0.023	0.032
	Ertapenem	(0.006-0.125)	0.012	0.023

Tablo 2. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında antibiyotik direnci [%].

Antibiyotik	<i>E.coli</i> (n:58)		<i>Klebsiella</i> (n:37)	
	GSBL (+) n:22	GSBL (-) n:36	GSBL (+) n:12	GSBL (-) n:25
Ampisilin-sulbaktam	14 (64)	20 (56)	10 (83)	15 (60)
Amoksisilin-klavulanat	12 (55)	18 (50)	10 (83)	11 (44)
Sefoperazon-sulbaktam	1 (5)	6 (17)	3 (25)	4 (16)
Piperasilin-tazobaktam	5 (23)	7 (19)	2 (17)	5 (20)
Sefepim*	-	10 (28)	-	7 (28)
Seftazidim*	-	10 (28)	-	6 (24)
Seftriakson*	-	10 (28)	-	7 (28)
Sefotaksim*	-	14 (39)	-	7 (28)
Amikasin	8 (36)	9 (25)	4 (33)	6 (24)
Netilmisin	7 (32)	8 (22)	6 (50)	6 (24)
Siprofloksasin	11 (50)	16 (44)	10 (83)	10 (40)
Ko-trimoksazol	8 (36)	18 (50)	9 (75)	13 (52)

* GSBL pozitif suşlar disk difüzyon yöntemi ile duyarlı görülseler dahi dirençli kabul edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda enterik Gram negatif mikroorganizmalar arasında giderek artan antimikrobiyal direnç nedeniyle tedavide sorun yaşanmaktadır. Özellikle *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL aktivitesinin arttığı gözlenmektedir. Bu durum klinikte tedavi seçeneklerini kısıtlamakta, mortalite ve morbiditeye neden olmakta, hastanede yatış süresini ve maliyeti artırmakta-

dır⁽¹³⁾. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL üretimi dünyanın değişik ülkelerinde farklı sıklıkta ortaya çıkmaktadır. *Klebsiella* suşlarında Kuzey Amerika'da % 4.2-4.4, Güney Amerika'da % 40-47, Uzak Doğu'da % 11-51, Avrupa'nın kuzey ülkelerinde % 1-5, Doğu Avrupa ülkelerinde % 39-47, Türkiye'de % 60'a varan oranlar; *E.coli* suşlarında ise Kuzey Amerika'da % 3.3-4.7, Güney Amerika'da % 6.7-25.4, Uzak Doğu'da % 7.9-23.6, Avrupa'da % 5.3, Türkiye'de % 13-36 gibi oranlar bildirilmektedir^(1,2,6,22).

Hastane kökenli suşlar arasında GSBL oranları daha yüksek saptanmaktadır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda GSBL oranları *E.coli* suşlarında % 3.4-39, *Klebsiella* suşlarında % 14.6-66 olarak bildirilmiştir^(2,6). Korten ve ark.⁽¹²⁾'nin yaptıkları MYSTIC çalışmasında 2000-2003 yılları arasında GSBL pozitiflik oranları *E.coli* suşlarında % 15.6'dan % 32.1'e yükselmiştir. *Klebsiella* suşlarında ise oranlar yüksek olup (% 49.7-% 48.8) yıllar arasında belirgin bir artış gözlenmemiştir. Özgüneş ve ark.⁽¹⁶⁾ *E.coli* suşlarında % 12, *Klebsiella* suşlarında % 47 GSBL pozitifliği saptamışlardır ve GSBL pozitifliği en yüksek yoğun bakım izolatlarında (% 50) saptanmıştır. Ayaktan hastalarda GSBL pozitifliği ise % 13.3 olarak bulunmuştur.

E. coli ve *Klebsiella* suşlarında GSBL üretimi sıklığındaki artış yalnızca hastanede değil, toplum kökenli infeksiyon suşlarında da görülmektedir. Ülkemizden yapılan çeşitli çalışmalarda toplum kaynaklı üriner infeksiyon etkeni *E.coli* suşlarında GSBL üretimi % 3.4 - % 17.7 olarak bildirilmiştir^(7,11,20). Alıcı ve ark.⁽⁴⁾'nin çalışmasında enterik bakteriler arasında GSBL üretiminin 4 yıllık periyotta yaklaşık 3 kat arttığı bildirilmiştir.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif bakterilerde karbapenem dışı diğer antibiyotiklere özellikle florokinolonlara yüksek direnç oranları bildirilmektedir⁽¹³⁾. Çalışmamızda da benzer şekilde GSBL pozitif izolatlarda diğer grup antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir. GSBL pozitif ve negatif *E.coli* izolatlarında siprofloksasin direnci sırasıyla % 50 ve % 44.4, *Klebsiella* suşlarında ise % 83.3 ve % 40 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tek substrat olarak sefotaksim/sefotaksim-klavulanatın kullanılması bazı GSBL üreten

kökenlerin saptanmasında eksikliğe yol açmış olabilir. Ancak tek substrat ile dahi yüksek oranların saptanması hastane kökenli izolatlar arasında GSBL üretiminin çok yaygın olduğunu göstermektedir. Özellikle *E.coli* suşlarında saptanan yüksek GSBL oranları ülkemizde daha önceden varlığı gösterilmiş olan CTX-M türü beta-laktamazlarla da ilişkili olabilir⁽⁸⁾. GSBL pozitif bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde, özellikle ciddi infeksiyonlarda ilk seçenek olarak karbapenemler önerilmektedir^(1,17,19). Çalışmamızda karbapenemlere direnç saptanmamıştır. Karbapenem dışı antibiyotikler arasında piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktam en etkili antibiyotikler olarak saptanmıştır. İlginç olarak GSBL negatif suşlarda sefoperazon-sulbaktamın direnci beklenenden yüksek saptanmıştır. Nozokomiyal *E.coli* ve *Klebsiella* suşları arasında gelişen sefoperazon-sulbaktam direncinde, GSBL dışı direnç mekanizmalarının da rol oynadığı düşünülmektedir. Bu durumun hastanemizde sefoperazon-sulbaktamın ampirik olarak yaygın kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalar ertapenemin toplum kökenli GSBL üreten enterik bakterilerle gelişen üriner sistem infeksiyonlarında ve komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında iyi bir tedavi alternatifi olduğunu göstermektedir^(3,7,21). Ertapenem komplike intraabdominal infeksiyonların tedavisinde piperasilin-tazobaktam ile benzer etkinlikte saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Ertapenem uzun yarı ömrü nedeniyle günde tek doz kullanılabilir. İntramüsküler ve intravenöz olarak kullanılabilir. Enterik Gram negatif mikroorganizmalara etkinliği yüksektir ancak nonfermenter Gram negatif bakterilere etkisi düşüktür. Çalışmamızda *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarının hepsi imipenem, meropenem ve ertapeneme duyarlı olarak bulunmuştur. Ertapenemin MİK düzeyleri meropenem ile benzer, imipenemden ise daha düşük olarak saptanmıştır. İspanya'da hastane ve toplum kaynaklı *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında karbapenemlerin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, sonuçlarımıza benzer şekilde, ertapenem ve meropenem MİK düzeylerinin imipenemden daha düşük olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁾. Ertapenemin toplum kaynaklı infeksiyonların yanında hastane kaynaklı infeksiyonlarda da bir

seçenek olduğu, günde tek doz kullanımı nedeniyle hem ayaktan parenteral tedavi (APAT) için, hem de ardışık tedavi için uygun bir seçenek olduğu düşünülmüştür. Ertapenemin GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda diğer karbapenemlere alternatif olabileceğini öneren çalışmalar mevcuttur. Özellikle uzun dönem tedavi gerektiren infeksiyonlarda örneğin GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu osteomyelit gibi durumlarda ertapenem kullanımının uygun olabileceği belirtilmektedir⁽¹⁴⁾. Ancak bu tür infeksiyonlarda ertapenemin tedavi etkinliğini saptayan karşılaştırmalı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son yıllarda *Klebsiella* suşları arasında karbapenemazlara bağlı direnç bildirilmektedir. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) türü karbapenemazlar varlığında imipenem ve meropenem MİK düzeylerinde artış olmaktadır. Ancak bu suşlar rutin laboratuvar testlerinde her zaman dirençli olarak saptanamayabilir. KPC türü karbapenemaz içeren suşlar ertapeneme dirençli olarak görünürler⁽¹⁰⁾. Laboratuvarda özellikle *Klebsiella* suşlarında ertapenem direncinin görülmesi KPC karbapenemaz varlığı açısından önemlidir. Çalışmamızda *Klebsiella* suşları arasında ertapenem direnci saptanmamış, karbapenemaz üretimini düşündüren bir sonuç elde edilmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda hastane infeksiyonlarından izole edilen, GSBL pozitif ve negatif *E.coli* ve *Klebsiella* suşları arasında karbapenem direnci gözlenmemiştir. Ertapenemin MİK düzeyleri meropenem ile benzer, imipenemden ise düşük olarak bulunmuştur. Ülkemizde yeni klinik kullanıma girmiş olan ertapenem in-vitro olarak GSBL pozitif suşlar da dahil olmak üzere nozokomiyal *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarına diğer karbapenemler kadar etkili olarak saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Akova M: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi, "Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (editörler): Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları" kitabında s.85-94, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
2. Aktaş F: Gram negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi, "Ulusoy S,

- Leblebicioğlu H, Arman D (editörler): "Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları" kitabında s.183-206, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
3. Alhambra A, Cuadros JA, Cacho J, Gomez-Garces JL, Alos JI: In vitro susceptibility of recent antibiotic-resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics, JAC 2004;53(6):1090-4.
 4. Alici O, Açıkgöz ZC, Göçer S, Gamberzade S, Karahocagil MK: Gram negatif çomaklarda geniş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı: 2001-2004 yılı verileri, Mikrobiyol Bült 2006;40(4):355-61.
 5. Clinical and laboratory Standards Institute: Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing. Fifteenth Informational supplement. Document M100-S15, CLSI, Wayne, PA (2005).
 6. Dizbay M: Beta-laktamazlar ve klinik önemi, "Arman D, Leblebicioğlu H (editörler): Hastane İnfeksiyon Etkeni Gram Negatif Mikroorganizmalarda Direnç Sorunu" kitabında s.49-59, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
 7. Ertuğrul MB, Çolak N: İdrardan izole edilen toplum kökenli Escherichia coli suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18(3):161-5.
 8. Gönüllü N, Aktaş Z, Kayacan CB et al: Dissemination of CTX-M-15 beta-lactamase genes carried on Inc FI and FII plasmids among clinical isolates of Escherichia coli in a university hospital in Istanbul, Turkey, J Clin Microbiol 2008;46(3):1110-2.
 9. Hernandez JR, Velasco C, Romero L, Martinez-Martinez L, Pascual A: Comparative in vitro activity of ertapenem against extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolated in Spain, Int J Antimicrob Agents 2006;28(5):457-9.
 10. Jacoby GA, Mills DM, Chow N: Role of beta-lactamases and porins in resistance to ertapenem and other beta-lactams in Klebsiella pneumoniae, Antimicrob Agents Chemother 2004;48(8):3203-6.
 11. Koçoğlu E, Karabay O, Koçince N, Özkardeş F, Yıldırım R: Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığı araştırılması, ANKEM Derg 2007;21(1):5-9.
 12. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B, Turkish MYSTIC Study group: Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: result of the MYSTIC Program, Diagn Microbiol Infect Dis 2007;59(4):453-7.
 13. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO: Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae, Clin Infect Dis 2001;33(8):1288-94.
 14. Mody RM, Erwin DP, Summers AM et al: Ertapenem susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, Ann Clin Microbiol Antimicrob 2007;6:6 (<http://www.annclinmicrob.com/content/6/1/6>).
 15. Namias N, Solomkin JS, Jensen EH, Tomassini JE, Abramson MA: Randomized, multicenter, double-blind study of efficacy, safety and tolerability of intravenous ertapenem versus piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults, Surg Infect 2007;8(1):15-28.
 16. Özgüneş I, Erben N, Kiremitçi A et al: The prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in clinical isolates and risk factors, Saudi Med J 2006;27(5):608-12.
 17. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A et al: International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: Implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections, Ann Intern Med 2004;140(1):26-32.
 18. Pelak BA, Bartizal K, Woods GL, Gesser RM, Motyl M: Comparative in vitro activities of ertapenem against aerobic and facultative bacterial pathogens from patients with complicated skin and skin structure infections, Diagn Microbiol Infect Dis 2002;43(2):129-33.
 19. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA: The continuing challenge of ESBL, Curr Opin Pharmacol 2007;7(5):459-69.
 20. Pullukçu H, Taşbakan M, Aydemir Ş ve ark: İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, ANKEM Derg 2006;20(1):26-30.
 21. Raven D, Yinnon AM, Broide E, Rudensky B: Susceptibilities of ESBL-producing Enterobacteriaceae to ertapenem, meropenem and piperacillin-tazobactam with and without clavulanic acid, Chemotherapy 2007;53(3):185-9.
 22. Stürenburg E, Mack D: Extended-spectrum beta-lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control, J Infect 2003;47(4):273-95.
 23. Tice AD: Ertapenem: a new opportunity for outpatient parenteral antimicrobial therapy, JAC 2004;53(Suppl 2):83-6.
 24. Wexler HM: In vitro activity of ertapenem: review of recent studies, JAC 2004;53(Suppl 2):11-21.