

KAN KÜLTÜRLERİNDEN SOYUTLANAN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARINDA GSBL SIKLIĞI VE ERTAPENEM DAHİL ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE İN-VİTRO DUYARLILIKLARI

M. Hamidullah UYANIK, Hayrunisa HANCI, Halil YAZGI, Murat KARAMEŞE

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Eylül 2008-Şubat 2010 döneminde, kan kültürlerinden izole edilen 88 *Escherichia coli* ve 34 *Klebsiella pneumoniae* suşuna ertapenem de dahil çeşitli antibiyotiklerin etkinlikleri ve bu bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı araştırılmıştır. Suşlarda GSBL üretiminin saptanması, ertapeneme ve diğer antibiyotiklere duyarlılık CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan 88 *E.coli* suşunun 39'unda (% 44) ve 34 *K.pneumoniae* suşunun 15'inde (% 44) GSBL varlığı saptanmıştır. İmipenem ve ertapenem GSBL pozitif veya negatif *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının tümüne etkili bulunmuştur.

GSBL oranının yüksek olduğu hastanemizde söz konusu bakterilere bağlı oluşan infeksiyonlarda ertapenemin tedavide alternatif olarak kullanılabilceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: ertapenem, *Escherichia coli*, GSBL, kan kültürü, *Klebsiella pneumoniae*

SUMMARY

ESBL Production and Susceptibility to Various Antibiotics Including Ertapenem in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Blood Cultures

Susceptibility to ertapenem and some other antibiotics and extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production of 88 *Escherichia coli* and 34 *Klebsiella pneumoniae* strains isolated between September 2008-February 2010 from blood cultures were evaluated. ESBL production and susceptibility to ertapenem and various antibiotics were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method according to CLSI standards.

Thirty-nine of 88 *E.coli* strains (44 %) and 15 of 34 *K.pneumoniae* strains (44 %) produced ESBL. All of ESBL producing and nonproducing *E.coli* and *K.pneumoniae* strains were found susceptible to imipenem and ertapenem.

Ertapenem may be an alternative agent for the antimicrobial therapy of infections due to above mentioned strains in our hospital that ESBL production rates high.

Keywords: blood culture, ertapenem, ESBL, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

GİRİŞ

1980'li yılların başında enterik çomaklarda önemli bir direnç mekanizması olarak ortaya çıkan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ilk kez Avrupa'da bulunmuştur^(16,25). Günümüzde tüm dünyada yaygın olan beta-laktamazlar en sık *Escherichia coli* ve *Klebsiella*

spp. suşlarında saptanmaktadır^(3,25). GSBL'ler TEM ve SHV'nin yapısındaki beta-laktamaz genlerinde meydana gelen nokta mutasyonlar sonucu oluşmaktadır^(24,25). Bu enzimler penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamlar gibi pek çok beta-laktam antibiyotiği hidrolize ederek bu grup antibiyotiklerde direnç neden olduğundan GSBL üreten suşlar duyarlılık testlerinde bu

İletişim adresi: M. Hamidullah Uyanık, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

Tel: (0442).231 69 32, GSM: (0535) 387 71 33

e-posta: mhuyanik@hotmail.com

Alındığı tarih: 14.04.2010; revizyon kabulü: 01.06.2010

antibiyotiklere karşı in-vitro duyarlı bulunsa bile dirençli olarak bildirilmelidir^(15,16,25). GSBL üreten bakteriler genellikle nozokomiyal infeksiyonlara yol açmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae*'nin neden olduğu salgınlarda gelişen infeksiyonların yarısının kan dolaşımı infeksiyonu olduğu ortaya çıkmıştır. Yüksek GSBL sıklığı tedavide zorluklara neden olmakta, mortalite ve morbidite oranlarını artırmaktadır⁽²⁴⁾.

GSBL üreten bakteriler karbapenemlere karşı nadiren direnç gösterirler. Klinik uygulamada ampirik olarak aşırı ve uygunsuz karbapenem kullanımı olabilmekte, bunun sonucunda tedavi maliyeti artmakta ve bakteriler karbapenemlere dirençli hale gelebilmektedir^(2,16). GSBL üreten suşlar ile gelişen infeksiyonların tedavisinde karbapenemler dışında beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, aminoglikozidler, sulfonamidler ve kinolonlar da kullanılabilir. Ancak plazmit aracılıklı GSBL üreten suşlar aminoglikozidlere, sulfonamidlere ve kinolonlara karşı da direnç geliştirebilir^(15,16).

Bu çalışmada laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL oranının ve ampirik tedavide yol gösterici olması amacıyla kullanılacak çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına Eylül 2008-Şubat 2010 tarihleri arasında hastanede yatmakta olan hastalardan gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları ile prospektif olarak yapılmıştır. Kan kültürleri BACTEC 9120 (Becton Dickinson) tam otomatik kan kültürü cihazında takip edilmiştir. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden pasaj ekimleri yapılarak klasik yöntemler ve/veya Vitek2 (bioMerieux) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi ile bakterilerin tür tayini yapılmıştır.

İzole edilen suşların antibiyotik duyarlılık

testleri Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agarda (Oxoid) yapılmıştır. GSBL üretimi CLSI önerileri doğrultusunda kombine disk yöntemi uygulanarak araştırılmıştır⁽⁷⁾. Bu amaçla seftazidim (30 µg), seftazidim/klavulanik asit (30/10 µg) ve sefotaksim (30 µg), sefotaksim/klavulanik asit (30/10 µg) diskleri aralarında en az 25'er mm olacak şekilde Müler-Hinton besiyeri üzerine yerleştirilmiş, 16-18 saatlik inkübasyondan sonra zon çapları ölçülmüştür. Test edilen antimikrobik ilaçlardan birinin zon çapının klavulanik asit ile birlikte test edildiğinde tek başına test edilmesine göre 5 mm ve üzerinde zon çapı oluşturması GSBL üretiminin var olduğu şeklinde değerlendirilmiştir. İzole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının sefazolin, sefuroksim, seftriakson, sefepim, piperasilin-tazobaktam, ertapenem, imipenem, gentamisin, amikasin, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, levofloksasin duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda Oxoid diskleri ile araştırılmıştır⁽⁷⁾. Sefoperazon-sulbaktam duyarlılık sonucu Barry ve Jones⁽⁴⁾ tarafından önerilen kriterlere göre yorumlanmıştır. GSBL varlığının değerlendirilmesinde pozitif kontrol suşu olarak *K.pneumoniae* ATCC 700603, negatif kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır⁽⁷⁾.

GSBL üreten ve üretmeyen suşların test edilen antibiyotiklere duyarlılıkları arasındaki fark, ki-kare testi (SPSS 15.0 programı) kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Kan kültürlerinden 122 farklı hastaya ait 88 *E.coli* ve 34 *K.pneumoniae* suşu soyutlanmıştır. Üretilen 88 *E.coli* suşunun 39'unda (% 44) ve 34 *K.pneumoniae* suşunun 15'inde (% 44) GSBL varlığı saptanmıştır. Soyutlanan kökenlerin antibiyotiklere duyarlılıkları tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına in-vitro etkili antibiyotikler olarak imipenem ve ertapenem (% 100) bulunmuştur. Trimetoprim-sulfametoksazole ise aynı bakteriler sırasıyla % 77 ve % 80 oranında dirençli bulunmuştur. GSBL saptanan bütün suşlar beta-

Tablo 1. GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç [n (%)].

Antibiyotikler	GSBL pozitif (n: 39)		GSBL negatif (n: 49)		p**
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	
Sefazolin*	0	39 (100)	40 (82)	9 (18)	<0.001
Sefuroksim*	0	39 (100)	37 (76)	12 (24)	<0.001
Seftriakson*	0	39 (100)	45 (92)	4 (8)	<0.001
Sefepim*	0	39 (100)	48 (98)	1 (2)	<0.001
Piperasilin-tazobaktam	26 (67)	13 (33)	37 (76)	12 (24)	>0.05
Sefoperazon-sulbaktam	24 (62)	15 (38)	47 (96)	2 (4)	<0.001
Ertapenem	39 (100)	0	49 (100)	0	-
İmipenem	39 (100)	0	49 (100)	0	-
Gentamisin	30 (77)	9 (23)	44 (90)	5 (10)	>0.05
Amikasin	37 (95)	2 (5)	48 (98)	1 (2)	>0.05
Siprofloksasin	13 (33)	26 (67)	37 (76)	12 (24)	<0.001
Levofloksasin	12 (31)	27 (69)	36 (73)	13 (27)	<0.001
Trimetoprim-sulfametoksazol	9 (23)	30 (77)	29 (59)	20 (41)	<0.001

*GSBL pozitif suşlar disk difüzyon yöntemi ile duyarlı görülseler bile dirençli kabul edilmiştir⁽⁷⁾.

**GSBL üreten suşlarda üretmeyenlere göre direnç yüksekliğinin anlamlılığı.

Tablo 2. GSBL üreten ve üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç [n (%)].

Antibiyotikler	GSBL pozitif (n: 15)		GSBL negatif (n: 19)		p**
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	
Sefazolin*	0	15 (100)	17 (89)	2 (11)	<0.001
Sefuroksim*	0	15 (100)	17 (89)	2 (11)	<0.001
Seftriakson*	0	15 (100)	19 (100)	0	<0.001
Sefepim*	0	15 (100)	19 (100)	0	<0.001
Piperasilin-tazobaktam	5 (33)	10 (67)	15 (79)	4 (21)	<0.05
Sefoperazon-sulbaktam	8 (53)	7 (47)	19 (100)	0	<0.001
Ertapenem	15 (100)	0	19 (100)	0	-
İmipenem	15 (100)	0	19 (100)	0	-
Gentamisin	13 (87)	2 (13)	19 (100)	0	>0.05
Amikasin	13 (87)	2 (13)	19 (100)	0	>0.05
Siprofloksasin	14 (93)	1 (7)	19 (100)	0	>0.05
Levofloksasin	14 (93)	1 (7)	19 (100)	0	>0.05
Trimetoprim-sulfametoksazol	3 (20)	12 (80)	19 (100)	0	<0.001

*GSBL pozitif suşlar disk difüzyon yöntemi ile duyarlı görülseler bile dirençli kabul edilmiştir⁽⁷⁾.

**GSBL üreten suşlarda üretmeyenlere göre direnç yüksekliğinin anlamlılığı.

laktamaz inhibitörü içermeyen sefalosporinlere (sefazolin, sefuroksim, seftriakson, sefepim) dirençli kabul edilmiştir⁽⁷⁾.

GSBL üretmeyen *E.coli* suşlarına karşı en etkili antibiyotikler imipenem ve ertapenem (% 100) olarak bulunmuşken, en az etkili antibiyotik ise % 41 direnç oranı ile trimetoprim-sulfametoksazol olarak saptanmıştır. *E.coli* suşlarında, piperasilin-tazobaktam, gentamisin ve amikasin dışında tablo 1'de bulunan antibiyotiklerin tamamında GSBL üreten suşlardaki direnç, GSBL üretmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında

ise sefazolin ve sefuroksime % 11, piperasilin-tazobaktama % 21 oranında direnç saptanırken, test edilen diğer antibiyotikler % 100 etkinlik göstermiştir. *K.pneumoniae* suşlarında GSBL üretenlerde sefazolin, sefuroksim, seftriakson, sefepim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci GSBL üretmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Seftriakson ve sefepim GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarının tamamında dirençli, GSBL üretmeyenlerin ise tamamında duyarlı bulunmuştur. Kinolon ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı saptanan direnç ise istatistiksel olarak anlamlı bulunma-

mıştır ($p>0.05$).

İmipenem ve ertapenem çalışma kapsamında yer alan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının tamamına karşı etkinlik göstermiştir.

TARTIŞMA

GSBL pozitif suşlarla gelişen infeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı artmaktadır. GSBL varlığının saptanmaması ya da saptanamaması tedavide etkinlik göstermeyen antibiyotik seçimine neden olabilmekte, bu duruma bağlı olarak tedavi başarısızlıkları ortaya çıkabilmekte ve mortalite ve morbidite de artış olmaktadır⁽⁹⁾. GSBL saptanması için çift disk sinerji testi, üç boyutlu test, E-test, otomatize sistemler ve çeşitli moleküler yöntemler kullanılabilir⁽¹⁾. Çalışmamızda GSBL üretiminin saptanması, CLSI tarafından önerilen kombine disk yöntemi uygulanarak yapılmıştır. Bu yöntemle özellikle *E.coli* ve *K.pneumoniae* için güvenilir sonuçlar alınmaktadır⁽¹⁾.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda kan kültürlerinden soyutlanan *E.coli* suşlarındaki GSBL sıklığı % 22.5-36.8 arasında bildirilmiştir^(3,8,16,17). Aynı örneklerden izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında ise GSBL sıklığı yapılan çeşitli çalışmalarda % 24.4 - % 63.7 arasında rapor edilmiştir^(3,13,16). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada (HITIT-2) ise GSBL sıklığı hastane kaynaklı *E.coli* suşlarında % 42.0, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 41.4 olarak bulunmuştur⁽¹²⁾.

Çalışmamızdaki GSBL sıklığı *E.coli* suşlarında % 44'tür. Bu oran yapılan çalışmalar içerisinde en yüksek oranı temsil ediyor görünmekle birlikte, çok merkezli olarak yapılmış çalışmadaki oranlara yakın bulunmuştur. *K.pneumoniae* suşlarındaki GSBL sıklığının merkezler arasında oldukça farklı oranlarda olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızda *K.pneumoniae* suşlarındaki GSBL sıklığı da % 44 olarak bulunmuştur. Yine bu oranın HITIT-2 çalışmasındaki değerlere oldukça yakın olduğu gözlenmektedir. Gerek çalışmamızdan elde edilen sonuçlar gerekse çok merkezli olarak yapılmış HITIT-2 çalışmasından elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda hem *E.coli*, hem de *K.pneumoniae* suşların-

daki GSBL sıklığının % 40'ın üzerine çıktığı görülmektedir.

GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotikler beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, sefamisinler, karbapenemler, florokinolonlar ve aminoglikozidlerdir. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının tedavi alternatifleri arasında yer almasına karşın bu grup ilaçlarla yapılan tedavilerde başarısızlıklarla karşılaşıldığı, bu grup ilaçlarla tedavi edilen hastalarda mortalite oranının % 50'leri aştığı bildirilmektedir^(18,20).

Sefamisinler GSBL'lerin hidrolizine karşı dayanıklıdır. Ancak bu ilaçlarla yapılan tedavi sırasında mikroorganizmalarda porin kaybı olduğu bildirilmektedir⁽¹⁸⁾. Ayrıca bu grup antibiyotiklerin ticari olarak ülkemizde satışı yapılmamaktadır.

Kinolonlar GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde etkili olabilmektedir. Ancak bu bakterilerde kinolon direnci sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Örneğin Tayvan'da Chen ve ark.⁽⁶⁾ tarafından yapılan bir çalışmada GSBL negatif *E.coli* suşlarında siprofloksasin direnci % 26.7 iken GSBL pozitif suşlarda bu oran % 84.6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada GSBL üretmeyen *Klebsiella* suşlarında siprofloksasine direnç saptanmazken, GSBL üreten suşlarda bu oran % 50 olarak bulunmuştur. İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise GSBL üreten *E.coli* suşlarında kinolon direnci % 92.3 iken, GSBL negatiflerde % 41.7 olarak bulunmuştur⁽²²⁾.

Ülkemizde Van'da Güdücüoğlu ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından yapılan çalışmada GSBL üreten *E.coli* suşlarında siprofloksasin direnci % 77, GSBL negatif *E.coli* suşlarında ise % 28; *K.pneumoniae* suşlarında ise aynı sıra ile direnç oranları % 16 ve % 12 olarak saptanmıştır. İstanbul'da yapılan bir çalışmada ise GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında siprofloksasin direnci % 85 ve % 20; üretmeyenlerde ise aynı sıra ile % 18 ve % 10 olarak bulunmuştur⁽³⁾.

Çalışmamızda siprofloksasin direnci GSBL üreten *E.coli* suşlarında % 67, üretmeyenlerde % 24; *K.pneumoniae* suşlarında ise GSBL üretenlerde % 7 oranında direnç saptanırken, GSBL üretmeyenlerde siprofloksasin direncine rast-

lanmamıştır. Yurtdışı çalışmalarda GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında üretmeyenlere göre oldukça yüksek oranda kinolon direnci bildirilmiştir. Çalışmamızın da dahil olduğu ülkemizde yapılmış çeşitli çalışmalarda GSBL üreten *E.coli* suşlarında üretmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek direnç bildirilmişken, *Klebsiella* suşlarında antibakteriyel dirençteki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum GSBL üreten *Klebsiella* suşlarında kinolonların tedavide kullanılacak antibiyotikler arasında yer alabileceğini düşündürmektedir.

GSBL üretimi ile ilişkili gene sahip bakterilerin birçoğunda aynı zamanda aminoglikozid direnci ile ilişkili genler de bulunabilmektedir. Bu duruma bağlı olarak, GSBL pozitif bakterilerle oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde aminoglikozidler in-vitro duyarlı bulunsa dahi tedavide başarısızlık olabileceğinden dolayı tek başına kullanılması önerilmemektedir⁽¹⁹⁾.

Karbapenemler GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde en etkili ajanlardır. Tedavide sık kullanılmalarına bağlı olarak bu ajanlara karşı da direnç gelişimi ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde GSBL üreten bakterilere karşı karbapenem ve diğer bazı antibiyotiklerin etkinliğinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda tüm antibiyotik grupları içerisinde karbapenemlerin en etkili antibiyotikler olduğu bildirilmiştir. Bu grup antibiyotiklerin bir üyesi olan imipenem karşı direnç oranları *E.coli* suşları için % 0-1; *Klebsiella* suşları için % 0-3 arasında bildirilmiştir^(3,11,14,23). Çalışmamızda duyarlılık testleri yapılan suşlarda imipenem direnci saptanmamıştır.

Ertapenem ülkemizde son yıllarda klinik kullanıma giren karbapenemlerden biridir. Bu antibiyotik de diğer karbapenemler gibi geniş spektrumlu olmakla birlikte *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* gibi nonfermentatif bakterilere karşı sınırlı etkinliğe sahip olduğu belirtilmektedir⁽²¹⁾. Hindistan'da yapılan bir çalışmada GSBL üreten *E.coli* suşlarında % 3.2, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 5.5 oranında ertapenem direnci saptanmıştır⁽⁵⁾.

Ülkemizde Karaoğlan ve ark.⁽¹⁴⁾ ertapenem *E.coli* suşlarında % 4, *Klebsiella* suşlarında % 3; imipenem ise aynı bakterilerde sırasıyla

% 1 ve % 3 oranında direnç bildirmiştir. Tunçcan ve ark.⁽²³⁾ ise *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında imipenem ve ertapenem direnci saptamamışlardır. Çalışmamızda da *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında imipenem ya da ertapenem dirençli olana rastlanmamıştır.

Hem ülkemizde yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları, hem de çalışmamızda elde edilen sonuçlar dikkate alındığında yüksek oranda GSBL pozitifliği saptanan bakterilerle oluşan infeksiyonların önüne geçmek amacıyla, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının sınırlandırılması, hastanın bakım ve tedavisi ile yakından ilgilenen sağlık çalışanlarının el hijyenine özen göstermeleri, GSBL üreten suşlarla infekte hastaların izole edilmesi gibi bazı temel kuralların uygulanması konusunda sağlık çalışanlarının daha duyarlı davranması gerektiği düşünülmelidir. Ayrıca ertapenemin anti-psödomonal etkinliğinin olmaması nedeniyle, GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında anti-psödomonal etkili beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü ajanların gereksiz yere kullanımını önleyebileceğinden dolayı, bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde ertapenem bir alternatif olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akova M: Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var!, ANKEM Derg 2004;18(Ek 2):98-103.
2. Akyıldız R, Özsoy MF, Altunay H, Koçak N, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ: *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve beta-laktam antibiyotik direncinin araştırılması, Klimik Derg 1998;11(2):53-58.
3. 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.
4. Barry AL, Jones RN: Criteria for disk susceptibility tests and quality control guidelines for the cefoperazone-sulbactam combination, J Clin Microbiol 1988;26(1):13-7.
5. Behera B, Mathur P, Das A, Kapil A: Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary care centre in India, Singapore Med J

- 2009;50(6):628-32.
6. 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.
 7. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement M100-S18, CLSI, Wayne, Pa (2008).
 8. Çolakoğlu Ş, Turunç T, Alışkan 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).
 9. Esen Ş: GSBL ve İBL yapan enterik bakteriler: klinik önemi, tedavi, ANKEM Derg 2008;22(Ek 2):28-35.
 10. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci, ANKEM Derg 2007;21(3):155-60.
 11. Güler Ö, Aktaş O, Uslu H: Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması, ANKEM Derg 2008;22(2):72-80.
 12. Gür D, Haşçelik 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.
 13. Işık F, Arslan U, Tuncer İ: Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılıkları, Mikrobiyol Bül 2008; 42(1):131-6.
 14. Karaoğlu İ, Zer Y, Süner A, Namıduru M: Bazı Enterobacteriaceae türlerine ertapenemin in-vitro etkinliği, ANKEM Derg 2008;22(4):183-7.
 15. Kizirgil A, Demirdag K, Ozden M, Bulut Y, Yakupoğulları Y, Toraman ZA: In vitro activity of three different antimicrobial agents against ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* blood isolates, Microbiol Res 2005; 160(2):135-40.
 16. Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Şenol FF, Toraman ZA: Kan kültürü örneklerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten enterik basillerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması, İnfeksiyon Derg 2005;19(1):111-4.
 17. Nazik H, Öksüz L, Aktaş Gökalp A, Karayay S, Bal Kayacan C, Gürler N: İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, "Gür D (ed): 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri" Program ve Özet Kitabı s.224-5, Türk Mikrobiol Cem yayını No: 57, İstanbul (2008).
 18. Pai H: Clinical implications of ESBLs. International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR), p.49-51 (2003). http://www.ansorp.org/ansorp2008/isaar/down/2003/sb_Hyunjoo_Pai.pdf
 19. Paterson DL: Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), Clin Microbiol Infect 2000;6(9):460-3.
 20. Policy for the control of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing organisms and other multi resistant Gram negative organisms, Yeovil District Hospital, NHS Foundation Trust. <http://www.yeovilhospital.nhs.uk/LinkClick.aspx?fileticket=yqPVEk6ats%3D&tabid=600&mid=1352>
 21. Shah PM, Isaacs RD: Ertapenem, the first of a new group of carbapenems, J Antimicrob Chemother 2003;52(4):538-42.
 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.
 23. Tunçcan ÖG, Keten DT, Dizbay M, Hızıl K: Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı, ANKEM Derg 2008;22(4):188-92.
 24. Yakupoğulları Y, Toraman ZA, Kizirgil A: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten kan izolatu *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, ANKEM Derg 2004;18(2):109-12.
 25. 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.