

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ SIKLIĞI VE İN-VİTRO ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ PATERNLERİ*

Berrin KARAAYAK UZUN¹, Serdar GÜNGÖR¹, Müjde ŞERİFHAN İLGÜN², Rahim ÖZDEMİR¹,
Nurten BARAN¹, Özlem YÜKSEL ERGİN³

¹Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

²Izmit Toplum Sağlığı Merkezi, Halk Sağlığı, İZMİR

³Bozkaya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

ÖZET

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatları tüm dünyada önemli bir problemdir. Bu çalışma, hastanede yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığının tespit edilmesi ve izolatların antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması için gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya Ocak-Aralık 2011'de çeşitli kliniklerde yatan hastalara ait kan kültürü örneklerinden izole edilen 297 *E.coli* ve 103 *K.pneumoniae* suşu dahil edilmiş, izolatlarda GSBL varlığı ve antibiyotiklere karşı direnç otomatize sistemle Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre araştırılmıştır. Çalışmada, *E.coli* suşlarının % 32'sinde, *K.pneumoniae* suşlarının ise % 38'inde GSBL pozitifliği saptanmıştır ($p>0.05$). Tüm suşlar için etkili antibiyotikler olarak imipenem ve amikasin bulunmuştur. *K.pneumoniae* için trimetoprim-sulfametoksazol dışında, iki tür için de tüm antibiyotiklere karşı GSBL üreten izolatların direnç oranları GSBL üretmeyen izolatlara göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.00$).

Sonuçta, yüksek oranda GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatları ve bu suşların antimikrobiyal ajanlara artan direnç oranları belirlenmiştir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında GSBL saptama testlerinin pratikte yapılması ve her hastanenin kendi verilerine göre antibiyotik protokollerini belirlemesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal direnç, *Escherichia coli*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, kan kültürü, *Klebsiella pneumoniae*

SUMMARY

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

Infections due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains have become a worldwide health issue. This study was carried out to detect the ESBL-producing *E.coli* and *K. pneumoniae* strains isolated from blood cultures of hospitalized patients, and to determine their antimicrobial susceptibilities.

A total of 297 *E.coli* and 103 *K.pneumoniae* strains isolated from blood samples of hospitalized patients between January and December 2011 was included in the study. ESBL production and antibiotic resistance patterns of these strains was evaluated by automated system according to the standards of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

ESBL production was detected in 32 % of *E.coli* and 38 % of *K.pneumoniae* strains ($p>0.05$). The most effective antibiotics was imipenem and amikacin in all isolates. The resistance rates was significantly higher in ESBL positive strains than ESBL negative strains ($p<0.00$).

The results of this study indicated that both ESBL production and increased rate of antimicrobial resistance are common in *E.coli* and *K.pneumoniae* strains. These results showed that ESBL detection should perform routinely in clinical laboratories and each hospitals should determine their antibiotic treatment policies according to their data.

Keywords: antimicrobial resistance, blood cultures, *Escherichia coli*, extended-spectrum beta-lactamases, *Klebsiella pneumoniae*

İletişim adresi: Berrin Uzun, Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

Tel: (0232) 244 44 44/1982

e-posta: berrinuzun@gmail.com

Alındığı tarih: 27.08.2012, Yayına kabul: 22.10.2012

*XXXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'ne poster olarak kabul edilmiştir (3-7 Kasım 2012, Kuşadası)

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamazlar (GSBL), beta-laktam antibiyotiklerdeki amid bağlarını parçalayan, başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere bir çok bakteri türünde yaygın olarak rastlanan enzimlerdir. *Enterobacteriaceae* ailesi içinde en sık *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'de bulunurlar⁽⁷⁾. Çoğunlukla yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal infeksiyonlara neden olan GSBL pozitif suşların yarısının kan dolaşımı infeksiyonu etkeni olduğu bildirilmektedir⁽²⁵⁾.

GSBL üreten suşlar in-vitro rutin duyarlılık testleri ile penisilinlere, geniş spektrumlu sefalosporinlere ve monobaktamlara duyarlı bulunsalar da klinik olarak dirençlidirler ve kullanılmamalıdır⁽⁴⁾. GSBL pozitif suşlar sıklıkla çoklu direnç göstermektedirler⁽²³⁾. Böylece yüksek GSBL sıklığı tedavide zorluklara neden olmakta, mortalite ve morbidite oranlarını artırmaktadır⁽²⁵⁾. Klinik izolatlarda GSBL varlığının saptanması ve antibiyotik direnç paternlerinin izlenmesi, bu suşlarla oluşan hastane ve toplum kökenli infeksiyonların önlenmesi ve uygun antibiyotik tedavisini yönlendirmede önem taşımaktadır⁽¹¹⁾.

Bu çalışmada, kliniklerde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarındaki GSBL oranının ve ampirik tedavide yol gösterici olması için çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2011 yılında, yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları dahil edilmiştir. Kan kültürleri BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) tam otomatik kan kültür cihazında takip edilmiştir. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden eozin metilen mavisi (EMB) ve % 5 koyun kanlı agarlara pasaj yapılmıştır. Konvansiyonel yöntemlerle *E.coli* ve *K.pneumoniae* olarak belirlenen mikroorganizmalar otomatize sistemle (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) tür düzeyinde tanımlanarak doğrulanmışlardır.

Antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL varlığı Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁽⁴⁾ önerileri doğrultusunda, PhoenixTM-100 otomatize sistemle (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) belirlenmiştir. Sefoperazon-sulbaktam için Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi⁽⁴⁾ kullanılmış, CLSI onaylı standart sınır değerleri bulunmadığından diğer sefalosporinler için CLSI önerileri ile daraltılmış zon çapları değerlendirmede esas alınmıştır. Orta derecede duyarlılık gösteren suşlar dirençli kabul edilmiştir. Karbapenemlere dirençli suşlar CLSI önerileri doğrultusunda Modifiye Hodge Testi ile doğrulanmıştır.

BULGULAR

Çalışma süresince kan kültürlerinden 297 *E.coli* ve 103 *K.pneumoniae* hastane kökenli suş izole edilmiştir. *E.coli* suşlarının % 32'sinde (96 izolat) ve *K.pneumoniae* suşlarının % 38'inde (39 izolat) GSBL varlığı tesbit edilmiş, fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumları Tablo 1'de verilmiştir.

GSBL saptanan bütün suşlar beta-laktamaz inhibitörü içermeyen sefalosporinlere (sefazolin, seftazidim, seftriakson, sefepim) ve monobaktamlara dirençli saptanmıştır. GSBL üreten ve üretmeyen suşlarda in-vitro etkili antibiyotik her iki tür için imipenem ve ikinci sırada amikasin bulunmuştur.

GSBL üretmeyen *E.coli* suşlarına karşı imipenem ve amikasinin sonra en etkili antibiyotikler olarak sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam saptanmıştır. *E.coli* suşlarında tabloda bulunan antibiyotiklerin tamamında GSBL üreten suşlardaki direnç, GSBL üretmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.00$).

GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında en etkili antibiyotikler imipenem, amikasin ve piperasilin-tazobaktam olarak saptanmıştır. *K.pneumoniae* suşlarında, trimetoprim-sulfametoksazol dışında tabloda bulunan antibiyotiklerin tamamında GSBL üreten suşlardaki direnç, GSBL üretmeyenlere göre anlamlı dere-

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

Antibiyotikler	E.coli (n:297)			K.pneumoniae (n:103)		
	Üreten (n:96)	Üretmeyen (n:201)	p	Üreten (n:39)	Üretmeyen (n:64)	p
Ampisilin	96 (100)	64 (32)	0.00	39 (100)	54 (84)	0.01
Sefazolin	96 (100)	54 (27)	0.00	39 (100)	37 (58)	0.00
Sefepim	96 (100)	31 (15)	0.00	39 (100)	26 (41)	0.00
Seftriakson	96 (100)	32 (16)	0.00	39 (100)	32 (50)	0.00
Seftazidim	96 (100)	26 (13)	0.00	39 (100)	36 (56)	0.00
Aztreonam	96 (100)	41 (20)	0.00	39 (100)	36 (56)	0.00
Amoksisilin-klavulanat	91 (95)	49 (24)	0.00	39 (100)	49 (77)	0.00
Sefoperazon-sulbaktam	61 (64)	16 (8)	0.00	34 (87)	23 (36)	0.00
Piperasilin-tazobaktam	48 (50)	12 (6)	0.00	24 (62)	16 (25)	0.00
İmipenem	0	0	-	7 (18)	0	0.00
Amikasin	20 (21)	8 (4)	0.00	17 (44)	7 (11)	0.00
Gentamisin	80 (83)	58 (29)	0.00	31 (79)	31 (48)	0.00
Netilmisin	60 (63)	22 (11)	0.00	36 (92)	25 (39)	0.00
Siprofloksasin	84 (88)	60 (30)	0.00	36 (92)	24 (38)	0.00
Trimetoprim-sulfametoksazol	89 (93)	70 (35)	0.00	30 (77)	38 (59)	0.07

cede yüksek bulunmuştur (p<0.00).

GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* ile GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında imipeneme direnç saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Dünyanın her yerinden GSBL pozitifliğini araştıran çalışmalar bildirilmekle birlikte, bu suşların sıklığı bölgeler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Çalışmamızda *E.coli* izolatlarında % 32, *K.pneumoniae* izolatlarında % 38 olmak üzere yüksek oranlarda GSBL üretimi ve GSBL saptanan izolatların antibiyotiklere karşı anlamlı düzeyde artmış direnç oranları saptanmıştır (p>0.00). Çalışmamıza benzer olarak ülkemizden Zarakolu ve ark.⁽²⁶⁾'nın MYSTIC çalışmasında *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının GSBL üretme oranı sırasıyla % 28 ve % 47 olarak belirlenmiştir. 2005-2006 yıllarını kapsayan HİTİT surveyansında GSBL pozitifliği kan izolatı olan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırasıyla % 32 ve % 33 olarak izlenmiştir⁽⁸⁾. Hastane izolatı Gram negatif bakteriler ile yapılan bir başka çok merkezli çalışmada (MYSTIC) *E.coli*'lerin % 15'inde, *K.pneumoniae*'ların % 41'inde GSBL üretimi saptanmıştır⁽⁶⁾. Farklı klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında Özgüneş ve ark.⁽¹⁷⁾ sırasıyla % 12 ve % 47; Alıcı ve ark.⁽¹⁾ % 7 ve % 14; Ekşi ve ark.⁽⁵⁾ % 32 ve % 45 oranlarında GSBL aktivitesi tespit etmişlerdir.

Çalışmamızdan farklı olarak Zarakolu ve ark.⁽²⁷⁾ 2003-2005 yılı kan kültürü izolatlarında *E.coli*'lerin % 33'ünde, *K.pneumoniae*'ların % 31'inde GSBL üretimi saptamıştır. Çok merkezli HİTİT-2 çalışmasında aynı şekilde GSBL sıklığı hastane kaynaklı *E.coli* suşlarında % 42, *K.pneumoniae* suşlarında % 41 olarak bulunmuştur⁽⁹⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalarda GSBL oranlarını *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında çalışmamıza benzer şekilde % 38 ve % 32⁽¹⁰⁾ oranlarında saptayanların yanında çalışmamızdan farklı olarak *K.pneumoniae* için % 49⁽²²⁾, her iki tür için % 44⁽²⁴⁾ oranlarında bildiren çalışmalar da vardır.

Karbapenemler GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde en etkili ajanlardır. Tedavide sık kullanılmalarına bağlı olarak bu ajanlara karşı 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⁽²⁴⁾. HİTİT surveyans çalışmasında *E.coli* izolatlarında imipeneme direnç saptanmazken, *K.pneumoniae*'de imipenem direnci % 1.3 olarak bulunmuştur⁽⁸⁾. Kuzucu ve ark.⁽¹⁵⁾ GSBL pozitif suşlarla gerçekleştirilen çalışmasında *E.coli* suşlarının tümü imipeneme duyarlı iken *K.pneumoniae* suşları % 4 oranında dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda ise duyarlılık testleri yapılan suşlarda imipenem tüm *E.coli* ve GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarına

etkili bulunmasına rağmen GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarında % 18 oranında direnç saptanmıştır. Compact çalışması Türkiye verilerinde *Enterobacteriaceae*'ye karşı doripenem ve meropenem benzer aktivite gösterirken, imipenem dört kat daha az aktif bulunmuştur⁽¹³⁾. Saptadığımız yüksek oranın nedeni, artan antibiyotik dirençlerimiz yanında örneklerimizin muhtemel hastane epidemisi sırasında toplanan kan kültürleri olması olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda amikasine karşı direnç GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında % 21 ve % 44 oranlarında saptanmıştır. Yurtdışında Asya ülkelerinden bildirilen SMART çalışmasında amikasin (% 8 direnç) *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarına karşı en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Afrika'dan bildirilen SMART çalışmasında *K.pneumoniae* izolatlarında % 41 oranında GSBL üretimi saptanmış ve amikasin (% 8 direnç) ertapenemden sonra en potent ikinci antibiyotik olarak bulunmuştur⁽²⁾. GSBL üreten bakterilerle oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde aminoglikozidler in-vitro duyarlı bulunsada dahi tedavide başarısızlık olabileceğinden dolayı tek başına kullanılması önerilmemektedir⁽¹⁹⁾. GSBL üreten *K.pneumoniae* izolatlarında Işık ve ark.⁽¹¹⁾ amikasin direncini % 28, Işıkgöz Taşbakan ve ark.⁽¹²⁾ % 42-71 oranlarında, *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında Uyanık ve ark.⁽²⁴⁾ sırasıyla % 5 ve % 13, Köksal ve ark.⁽¹⁴⁾ % 21 ve % 28 olarak saptamışlardır. Kuzucu ve ark.⁽¹⁵⁾ GSBL üreten suşlarda amikasin direnciyle karşılaşmazken gentamisine karşı *E.coli* suşlarında % 52 ve *K.pneumoniae* suşlarında % 53 direnç belirlemiştirlerdir.

GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotikler karbapenemlerin yanında beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarıdır. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları tedavi alternatifleri arasında yer almasına karşın, önceki çalışmalarda⁽¹⁸⁾ belirtildiği gibi, bu grup ilaçlarla yapılan tedavilerde başarısızlıkla karşılaşılabilen çalışmamızla da desteklenmiştir. Çalışmamızda GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sefoperazon/sulbaktam direnci sırasıyla % 64 ve % 87; piperasilin/tazobaktam direnci ise % 50 ve % 62 oranlarında bulunmuştur. HİTİT surveyans çalışmasında⁽⁸⁾

E.coli ve *K.pneumoniae* izolatlarında sefoperazon/sulbaktam karşı direnç oranları sırasıyla % 6 ve % 18; piperasilin/tazobaktam için % 10 ve % 22 olarak belirlenmiştir. Kuzucu ve ark.⁽¹⁵⁾ GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında sefoperazon/sulbaktam direncini sırasıyla % 34 ve % 54; piperasilin/tazobaktam direncini % 41 ve % 68 bulmuşlardır. Ancak son yapılan bir çalışma amoksisilin-klavulanat ve piperasilin/tazobaktamın GSBL üreten *E.coli* izolatlarıyla oluşan kan dolaşımı infeksiyonlarında karbapenemlere iyi bir alternatif olarak kullanılabilirliğini göstermiştir⁽²¹⁾.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, plazmid ve transpozon aracılığı ile bir başka suşa aktarılabilir. GSBL üreten bakterilerde kinolonlar ve trimetoprim-sulfametoksazol gibi ilaçlara direnç yaygındır⁽²⁰⁾. Çalışmamızda GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında sırasıyla kinolon direnci % 88 ve % 92, trimetoprim-sulfametoksazol direnci % 93 ve % 77 bulunmuştur. GSBL üreten bakterilerde kinolonlara dirençle sıklıkla karşılaşmaktadır. Tayvan'da Chen ve ark.⁽³⁾ 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⁽³⁾. Güzel Tunçcan ve ark.⁽¹⁰⁾ GSBL pozitif *E.coli* ve *Klebsiella* izolatlarında siprofloksasin direncini sırasıyla % 50 ve % 83, Uyanık ve ark.⁽²⁴⁾ % 67 ve % 7, Kuzucu ve ark.⁽¹⁵⁾ % 72 ve % 46 oranlarında saptamıştır. Sağlam ve ark.⁽²²⁾ siprofloksasin direncini GSBL üreten *E.coli* suşlarında % 82, Işık ve ark.⁽¹¹⁾ *K.pneumoniae* suşlarında % 55 bulmuşlardır. Trimetoprim-sulfametoksazol için ise ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında sırasıyla % 29-77 ve % 65-80 oranlarında direnç bildirilmiştir^(12,14,15,24).

Hastane ortamında gözlenen antibiyotik direnci için en önemli risk faktörlerinden biri yetersiz, uygunsuz ya da uzamış antibiyotik tedavisidir. Buna engel olmak için ciddi hastane infeksiyonlarına neden olan patojenlere yönelik akılcı bir antibiyotik politikası izlenmesi, mevcut ajanların duyarlılık profillerine uygun olarak yeterli doz ve sürede kullanılması ve her

hastanenin kendi direnç profillerini devamlı izlemesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alıcı O, Açıkgöz ZC, Göçer S, Gamberzade S, Karahocagil MK. Gram negatif çomaklarda geniş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı: 2001-2004 yılı verileri, *Mikrobiyol Bul* 2006;40(4):355-61.
2. Brink AJ, Botha RF, Poswa X et al. Antimicrobial susceptibility of gram negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART Study 2004-2009): impact of new carbapenem breakpoints, *Surg Infect (Larchmt)* 2012;13(1):43-9.
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.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 20th Informational Supplement. Document M100-S20, CLSI, Wayne, Pa. (2010).
5. Ekşi F, Özer G, Balcı İ. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. klinik izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının ve antibiyotik direncinin araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2007;41(3):447-52.
6. Eraksoy H, Başustaoglu A, Korten V et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey- A report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program, *J Chemother* 2007;19(6):650-7.
7. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, *J Hosp Infect* 2009;73(4):345-54.
8. Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö ve ark. Türkiye’de hastane izolatu gram negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HITİT surveiansının sonuçları, *Mikrobiyol Bul* 2008;42(4):537-44.
9. 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.
10. Güzel Tunçcan Ö, Tozlu Ketten D, Dizbay M, Hızal K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2008;22(4):188-92.
11. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bul* 2008;42(1):131-6.
12. Işıkğöz Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR ve ark. Hastane kökenli bakteriyemi etkeni olan *Klebsiella pneumoniae* suşlarının direnç paternleri ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi: 2001-2005 yıllarının değerlendirmesi, *Mikrobiyol Bul* 2008;42(1):1-7.
13. Korten V, Söyletir G, Yalçın AN ve ark. Karbapenemlerin gram negatif patojenlere karşı in vitro aktivitelerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi: COMPACT çalışması Türkiye verisi, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(2):197-209.
14. Köksal F, Sirekbasan S, Ak K, Küçükbasmacı Ö, Samastı M. Kan kültürlerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinin prevalansı ve antimikrobiyal direnç paternleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39(1-2):31-5.
15. Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(1):28-35.
16. Lu PL, Liu YC, Toh HS et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of gram negative bacteria causing urinary tract infections in Asia Pacific region: 2009-2010 results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART), *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(1):37-43.
17. Özgüneş I, Erben N, Kiremitci A et al. The prevalence of extended-spectrum betalactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in clinical isolates and risk factors, *Saudi Med J* 2006;27(5):608-12.
18. Pai H. Clinical implications of ESBLs, International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR), p.49-51 (2003).
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. Poirel L, Villa L, Bertini A, Pitout JD, Nordmann P, Carattoli A. Expanded-spectrum beta-lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance, *Emerg Infect Dis* 2007;13(5):803-5.
21. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón

- E, Pascual Á. Beta-lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts, *Clin Infect Dis* 2012;54(2):167-74.
22. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H et al. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri, *ANKEM Derg* 2011;25(4):250-5.
23. Tekerekoğlu MS, Ayan M, Otlu B ve ark. *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanması, *Mikrobiyol Bul* 2001;35(2):225-30.
24. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe 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.
25. Yakupoğulları Y, Toraman ZA, Kizirgil A. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten kan izolatu *Klebsiella* suşlarına karşı beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2004;18(2):109-12.
26. Zarakolu P, Haşçelik G, Ünal S. Hastane enfeksiyonu etkeni gram negatif bakterilerin çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık durumu: Hacettepe üniversitesi erişkin hastanesi MYSTIC çalışması verisi (2000-2004), *Mikrobiyol Bul* 2006;40(3):147-54.
27. Zarakolu P, Metan G, Haşçelik G, Akova M. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz prevalansı, *Mikrobiyol Bul* 2007;41(4):579-84.